



Günlük esnek veya sabit doz risedronat rejimi uygulanan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda tedaviye uyum, devam etme ve tercih sonuçları: Çok merkezli, prospektif, paralel grup çalışma

Aydan ORAL¹, Roman LORENC² for the FLINT-ACT Study Investigators

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul;
²Çocuk Memorial Sağlık Enstitüsü, Biyokimya, Radyo İmmünoloji ve Deneysel Tıp Kliniği, Varşova, Polonya

Amaç: Çalışmanın amacı günlük risedronat (5 mg) tedavisini üç farklı zaman rejiminde (A, 'kahvaltıdan önce'; B, 'öğünler arası'; C, 'yatmadan önce') olmak üzere sabit doz şeklinde veya esnek doz bazlı alan hastalarda tedaviye uyum ve devam etme düzeylerini değerlendirmektir. Ayrıca hastaların doz rejimlerine yönelik tercihleri ve doz rejimlerinin idrar NTX-I düzeyi üzerine etkileri de değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışma 448 hastanın her birinin tedavi sekanslarının diziliminin değiştirilmesi (permutasyon) (ABC, BCA, gibi) ile oluşan altı farklı tedavi grubundan birine rasgele atıldığı bir çapraz tedavi fazı (3x1 hafta) ve her bir hastanın günlük esnek (rejim A,B veya C'den her hangi biri) ve sabit zamanlı (yalnızca rejim A, ya da B veya C) rejimlerden birine 23 hafta süreyle randomize edildiği hastanın tercihi fazını içeriyordu.

Bulgular: 433 hasta ikinci faza katıldı; %49.7'si esnek rejimi ve %50.3'ü sabit rejimi tercih etti. Esnek ve sabit tedavi rejimleri arasında bileşik olarak tedaviye hem uyum hem de devamlılık gösteren, olumlu hareket edenler olarak nitelenen hasta oranı açısından anlamlı bir fark saptanmazken (sırasıyla %54.4 ve %53.7, p=0.8803), iki tedavi rejimi arasında tedaviye devam etme açısından esnek rejim lehine anlamlı bir fark belirlendi (p=0.0306). Tedavi uyumu konusunda esnek ve sabit rejimler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0.4611). İdrar NTX-I düzeylerindeki değişiklikler iki rejim arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Son vizitte esnek rejim grubundaki hastaların %51'i ve sabit rejimdeki hastaların %55'i kullanılan risedronat rejimini mükemmel veya çok iyi olarak değerlendirdi (p=0.1440).

Çıkarımlar: Bu küçük ölçekli, seçilmiş hasta grubundan elde edilen verilere dayanılarak esnek doz günlük risedronat tedavisinin tedavi uyumu ve devamlılığı açısından kayda değer bir alternatif sunduğu düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: Tedavi uyumu; günlük sabit doz; günlük esnek doz; osteoporoz; tedaviye devam etme; risedronat.

Postmenopozal osteoporoz (OP) tedavisinde kullanılan ilaçların kırık riskini azaltma hedefine başarıyla ulaşabilmeleri için uzun yıllar boyunca tedavi devamlılığı ve beraberinde tedavi

uyumu gereklidir. Bisfosfonatlar da dahil olmak üzere OP ilaçlarını almakta olan hastalarla ilgili bir meta-analiz (MA) tedavi uyumsuzluğu durumunda kırık riskinde yaklaşık %30'luk bir

Yazışma adresi: Dr. Aydan Oral, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Çapa, 34093 İstanbul.

Tel: +90 212 – 414 22 43 e-posta: aydanoral@yahoo.com

Başvuru tarihi: 03.03.2014 **Kabul tarihi:** 21.05.2014

©2015 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimiçi İngilizce versiyonu

www.aott.org.tr adresinde

doi: 10.3944/AOTT.2015.14.0082

Karekod (Quick Response Code)



artış ve tedaviye devamsızlık durumunda ise %30-%40 oranında bir artış olduğunu göstermiştir.^[1] %96'sı bisfosfonat almakta olan postmenopozal kadınların değerlendirildiği bir diğer sistematik derleme (SD) ve MAde ise tedaviye uyum göstermeyen hastalarda uyumlu olanlara kıyasla kırık riskinde %46'lık bir artış rapor edilmiştir.^[2] Dolayısıyla, OP tedavisi altındaki postmenopozal osteoporotik kadınlarda, tedavi uyumu ve devamlılığı yıllarca süren tedavi etkinliğinin riske girmesine neden olabileceği ölçüde önemli bir konu olarak yer almaktadır. Oysa ki, OP tedavisine uyum ve devamlılığın düşük olduğu bilinmektedir.^[3] Bir SD'de, günlük bisfosfonat tedavisi almakta olan hastalarda 'medikasyon sahipliği oranı' [medication possession ratio (MPR)] bazında değerlendirilen tedavi uyumunun 0.46 ile 0.64 arasında ve 1 yıl süre ile tedavide devamlılık gösteren hasta oranının ise %26.1 ile %55.7 arasında değiştiği gösterilmiştir.^[4] OP'lu hastaların neden bisfosfonat kullanımına devam etmediklerini inceleyen bir ankete göre, yan etkiler ve kullanım elverişsizliği tedaviye engel olan faktörler arasında en sık bildirilenler olarak rapor edilmiş, kullanım elverişsizliği ile ilgili nedenler yeme ve içme ve aynı zamanda diğer ilaçların alımı ile etkileşen bisfosfonatlar ile ilgili sıkı kurallar olarak belirtilmiştir.^[5] Bisfosfonatlar arasında, kırık riskini azalttığı gösterilmiş olan günlük 5 mg risedronat tedavisi^[6-10] üç farklı zaman rejiminden birinde verilebilir. Günlük risedronat diğer oral bisfosfonatlarda olduğu gibi dozun kahvaltıdan önce alınmasına ek olarak, hastaların ilaçlarını her gün serbestçe 'öğünler arasında' veya 'yatmadan önce' almayı seçmesine izin veren esnek bir şekilde de verilebilir. Kahvaltıdan önce zamanlaması dışında alınan risedronat dozunun kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve/veya kemik döngüsü belirteçleri (KDB) üzerindeki etkilerini araştıran bazı yayınlar olmakla birlikte,^[11-15] tedavi uyumu ile ilgili veriler bu çalışmaların sadece üçünde,^[13-15] tedavi devamlılığına ilişkin veriler ise sadece ikisinde^[11,12] mevcuttur. Bu nedenle, hastaların ilaçların günün spesifik zamanlarında veya gıda alımına göre belirlenmiş spesifik zaman dilimleri içerisinde alınmasını salık veren direktiflere ne ölçüde uyumlu veya devamlı olduğu konusunda varolan bilgilerimiz oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışma esnek doz günlük risedronat uygulamasının tedavi uyumu ve devamlılığı açısından değerli bir seçenek olabileceği hipotezi ile tasarlandı. Bu çalışmanın birinci amacı üç farklı zaman rejiminin- 'kahvaltıdan önce', 'öğün arasında', 'yatmadan önce' -sabit dozları ile veya esnek dozlar şeklinde her gün risedronat (5 mg) alan hastaların tedaviye uyum ve devamlılıklarının değerlendirilmesi idi. Çalışmanın ikinci amacı hastaların doz rejimlerine yönelik tercihlerini ölçmek ve risedronat'ın idrar N-terminal telopeptid Tip I kolajen (NTX-I) düzeyleri üzerindeki etkisini saptamaktır. Çalışmada aynı zamanda kullanılan risedronat rejimine ilişkin hasta görüşleri de değerlendirildi.

Hastalar ve yöntem

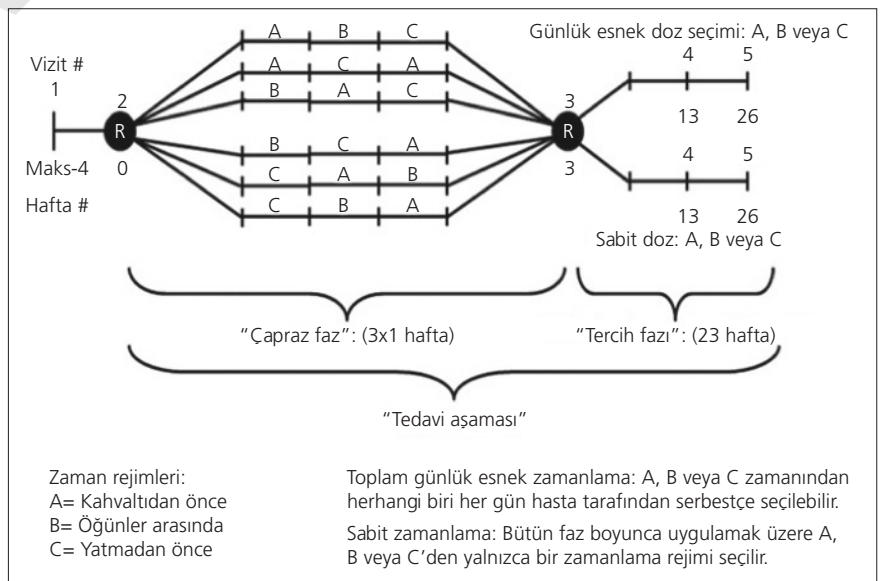
Açık-etiketli randomize bir çapraz tedavi fazı ve hasta tercihinin dayanan ikinci bir açık etiketli faz içeren bu çok merkezli, prospektif, paralel grup çalışmaya Türkiye'den 10 ve Polonya'dan

9 merkez katıldı. Yaşları 55 ile 85 arasında değişen 448 kadın günlük 5 mg risedronat ve ilaveten 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini ile 26 hafta süreyle tedavi edilmek üzere bu çalışmaya alındılar. Çalışmaya 55 ile 85 yaş arası ayaktan takip edilen, araştırmacı tarafından OP tedavisine uygun bulunan (dual enerji X- ışını absorpsiyometrisi ile ölçülen omurga ve/veya kalça T -skoru ≤ -2.5 olan veya ≤ -1 olup, beraberinde düşük enerjili travma kırıkları olan) ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmiş olan hastalar dahil edildi. Tarama sırasında şu durumlardan birini gösteren hastalar çalışmaya alınmadı: Klinik olarak önemli organik veya psikiyatrik bozukluk lehine bulgular, çalışmanın yapısının ve olası sonuçlarının anlaşılmasına neden olacak her türlü mental durum, anormal laboratuvar parametreleri (böbrek ve karaciğer yetmezliği, gastrointestinal hastalıklar dahil), çalışmaya girmeden önceki altı ay içerisinde 1 aydan uzun süreyle oral veya parenteral glukokortikoid kullanımı (≥ 5 mg prednison veya eşdeğeri/gün) veya risedronat başlamadan önceki üç ay içerisinde herhangi bir glukokortikoid kullanımı, kanser öyküsü, bisfosfonatlara ve/veya dolgu maddelerine karşı bilinen bir alerji, çalışma süresi içerisinde çalışma protokolünün izin vermediği ilaçlarla tedavinin gerekmesi olasılığı, hipokalsemi ve alkol bağımlılığı öyküsü.

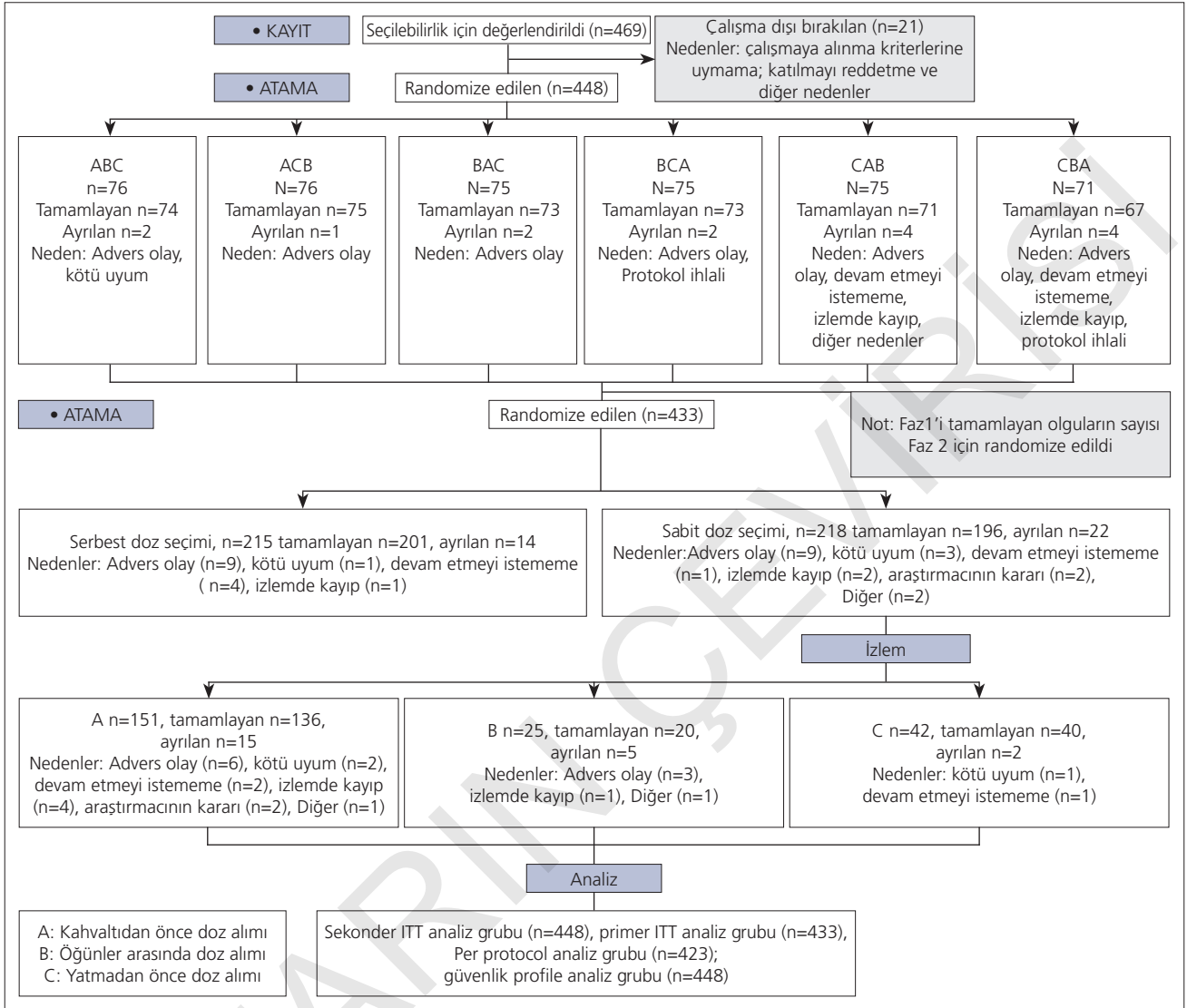
Hastalara risedronatı dik durma pozisyonunda bir bardak su ile almaları ve ilaç alımını takiben 30 dakika süreyle uzanmalarını gerektiği konusunda direktif verildi. Risedronat ya günün ilk yiyecek veya içeceğinden en az 30 dakika önce ya da günün herhangi bir zaman diliminde herhangi bir yiyecek veya içecekten en az iki saat sonra veya yatağa gitmeden en az 30 dakika önce alındı.

Çalışma protokolü Türkiye ve Polonya'daki Bağımsız Etik Kurullarca onaylandı. Çalışma ile ilgili herhangi bir prosedürün yürütülmesinden önce hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Bu çapraz tedavi çok merkezli çalışma, bir tarama fazı (2 ile 4 hafta) ve bir tedavi fazı (26 hafta) ve toplamda beş vizit değerlendirilmesi kapsamakta idi. Tarama fazı, tarama (vizit 1) ile başlangıç dönemi (vizit 2) arasında yer alan, çalışmaya alınma kriterlerine uyan bütün hastalara kullanma direktifi ile beraber



Şekil 1. Çalışma kurgusu.



Şekil 2. Çalışma akış şeması: Birinci fazdan analize dek katılımcılar. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

400 IU D vitamini ve 1000 mg kalsiyum sağlandığı dönemde. Tedavi fazı bir "çapraz tedavi" fazını (2. vizitten 3. haftadaki 3. vizite kadar) ve bir "hastanın tercihi" fazını (3. vizitten 26. haftadaki 5. vizite kadar) içeriyordu. Çapraz tedavi fazındaki tedavi için her bir olguya içinde her biri 14 tablet risedronat içeren 2 blister olan bir kutu verilerek, olgular bilgisayar temelli randomizasyon şemasına göre her biri 3 tedavi sekansı içeren (ABC, BCA, gibi) altı farklı tedavi grubundan birine atandı. Zamanlama rejimleri şöyleydi: A, kahvaltıdan önce alınan; B, öğünler arasında alınan; C, yatmadan önce alınan. 3. vizitte, üçüncü çapraz tedavi sekansının sonunda her bir olgu (tercihlerine göre) 23 haftalık "günlük esnek zamanlama" (her gün için rejim A veya B veya C serbestçe seçilebiliyordu), ya da "günlük sabit zamanlama" (geri kalan çalışma süresi boyunca rejim A, ya da B veya C seçilmek zorundaydı) gruplarından birine kaydedildi. Bu vizitte hastalara 4. haftadan 13. haftaya kadar sürecek tedavileri için her biri 14 tabletlik 6 blister içeren bir kutu risedronat verildi. 4. vizitte hastalara 14. haftadan 26. haftaya dek olan tedavileri için son bir kez her biri

14 tabletlik 7 blister içeren risedronat kutusu verildi (Şekil 1). Her çalışma vizitinde geri dönen tabletlerin sayısı olgu raporu formuna kaydedildi.

"Tedavi uyumu" dozun $>50\%$ 'sinin alınması olarak tanımlandı ve vizit 3, vizit 4 ve vizit 5'de toplanan çalışma ilacının sayısına dayanılarak ölçüldü. Tedavi uyumu şu şekilde hesaplandı: % Tedavi uyumu = $[\#kullanılan\ tabletler - \#geri\ dönen\ tabletler] / \#alınması\ gereken\ tabletler \times 100$.

"Tedaviye devam etme" 26. haftada da ilaç kullanımına devam etmek olarak tanımlandı.

"Olumlu hareket etme (response)" olgunun tedavi uyum ve devamlılığının bir bileşimi olarak değerlendirildi. 26. haftada hem tedaviye uyumlu hem de ilaç kullanmaya devam etmekte olan olguların tedavide "olumlu hareket ettiği (responder)" kabul edildi.

İdrar örneklerinde NTX-I analizleri, NTX-I-monoklonal antikorlu kullanımı esasına dayalı bir kompetitif-inhibisyon-enzim-bağlı test olan OSTEOMARK®'s NTX-I POINT-OF-

CARE (Ostex International Inc., Seattle, ABD) kullanılarak yapıldı.^[16] Değerlendirmeler başlangıç döneminde, çalışma ilacının başlanmasından 13 ve 26 hafta sonra yapıldı. NTX-I ölçümleri Polonya'daki her bir çalışma merkezinde hastanın huzurunda yapıldı. Vizit gününde ve bir önceki günün ikinci sabah idrarından aynı miktarda iki idrar örneği alındı, bir araya getirildi ve test edildi. Beş dakika sonra sonuçlar olguya iletildi. NTX-I gerecini temindeki zorluk nedeniyle NTX-I ölçümleri Türkiye'deki çalışma merkezlerinde takip edilen hastalara uygulanmadı.

Hastaların her biri başlangıç viziti, 3. vizit ve 5. vizitte spesifik bir doz rejimine yönelik tercihlerini değerlendiren "Olgu Tercih Anketini" doldurdular. Olguların risedronat tedavisine ilişkin görüşleri de bir anket yardımıyla 3. ve 26. haftalarda değerlendirildi.

Olgu veya araştırmacı tarafından bildirilen bütün advers olaylar (AO) (tedavi gerektirip gerektirmemesine bakılmaksızın) bir AO formu kullanılarak çalışma boyunca kaydedildi. Tüm tedavi gerektiren AO'ların (TGAOlar) görülme sıklığı vücut sistemlerine ve tercih edilen terminolojiye göre özetlendi. Bu özetler hafif, orta veya şiddetli olmak üzere olayın şiddetini, bütün TGAO'ların araştırmacının kaanaatine göre çalışma ilacı ile kuşkulu, olası veya muhtemel bağlantısını ve yakın zamanda AOlara için Ruh-satlandırma Faaliyetleri Terminolojisine İlişkin Tıbbi Sözlük (MedDRA) ile değiştirilmiş olan Advers Reaksiyon Terimleri Sözlüğü için Kodlama Sembolleri (COSTART, versiyon 5.0)'ne uygun olarak ciddi, tedavi ile bağlantılı ve diğer önemli TGAO'ların özetini içermekte idi.

İstatistiksel analizler bütün hastalar için ve ülkelere göre, birincil tedavi amaçlı (ITT) ve protokola uygun analiz (PP) setleri halinde SAS programı, Versiyon 8.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, US) kullanılarak yapıldı.

Hastaların doz rejimleri arasındaki tercihleri her bir rejimi seçen hastaların oranlarının 'ki-kare testi' kullanılarak karşılaştırılması ile değerlendirildi. Günlük esnek zamanlama ve günlük sabit zamanlama grupları arasında olumlu hareket edenlerin oranı Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak analiz edildi. Günlük esnek zamanlama ve günlük sabit zamanlama grupları arasında hastaların risedronat tedavisine ilişkin görüşleri Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Risedronatın üçüncü ve altıncı aylarda idrar NTX-I düzey-

lerine etkisi esnek ve sabit doz gruplarında başlangıç dönemine göre oluşan farklılıkların kıyaslanması ile analiz edildi. Bunun için başlangıç skorlarını bir eşdeğişken faktör (covariate) olarak kullanan kovaryans (ANCOVA) analizi kullanıldı. $P \leq 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak belirlendi.

Bulgular

Tüm çalışma popülasyonuna göre, çalışma akış çizelgesinde gösterildiği üzere çalışmanın "çapraz tedavi" faz 1 bölümüne ilacı kullanmak üzere 448 hasta randomize edildi (Şekil 2). İlk faz süresince üç sabit rejimin hepsini denedikten sonra, 433 hasta ikinci faza girdi; bunlardan 215'i (%49.7) esnek zamanlamayı tercih ederken 218'i (%50.3) sabit rejimi tercih etti; sabit rejimi tercih edenlerden %69.3'ü de (151/218) rejim A'yı seçti ($p=0.0001$). Birincil ITT grubunun tedaviye uyumu, devamlılığı ve olumlu hareket etme oranları Tablo 1'de gösterilmektedir. Esnek ve sabit rejimler arasında tedaviye devam etmede anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0.0306$); ancak tedavi uyumunda görülmedi ($p=0.4611$); esnek rejim grubunda (%86.0) sabit rejim grubuna (%78.9) kıyasla daha yüksek bir tedaviye devam etme oranı gözlemlendi ($p=0.0306$). Sabit doz grubu içerisinde ilacı yatmadan önce alan grupta, kahvaltadan önce ve öğünler arası alanlara kıyasla daha yüksek tedavi uyumu ve devamlılığı oranları saptandı. Olumlu hareket edenlerin oranı açısından esnek (%54.4) ve sabit rejimler (%53.7) arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.8803$). Sabit zamanlı grupta olumlu hareket edenlerin oranı C rejiminde A ve B rejimlerine kıyasla daha yüksekti.

Ülkelere göre ayırım yapıldıktan sonra elde edilen verilere göre tedavi uyumu, tedavi devamlılığı ve tedavide olumlu hareket etme ülkeler arasında bir dereceye kadar farklılık gösteriyordu (Tablo 1).

Kullanılan risedronat rejimlerine ilişkin 3. ve 26. haftalarda değerlendirilen hasta görüşleri Tablo 2'de gösterilmektedir. 4. ve 5. vizitlerde NTX-I düzeylerinde başlangıca göre değişim ile gösterilen risedronat tedavisinin KDB'lerinin azalmasına etkisi konusunda esnek ve sabit dozlar arasında bir fark saptanmadı (Tablo 3).

Bütün TGAOların vücut sistemlerine göre görülme sıklığı Tablo 4'de özetlenmektedir. Çalışma boyunca ölüm olmamıştır.

Tablo 1. Randomize edilmiş ve çalışmanın ikinci fazında en azından bir doz tedavi almış bütün hastaların oluşturduğu popülasyonda tedavi uyumu, tedaviye devam etme ve olumlu hareket etme [hastaların sayısı (n) ve yüzdesi (%)].

	Günlük esnek doz	Sabit doz			Toplam	p
		Kahvaltıdan önce	Öğünler arasında	Yatmadan önce		
Tedavi uyumu						
Polonya	74/105 (70.5)	58/83 (69.9)	3/10 (30.0)	14/19 (73.7)	75/112 (67.0)	0.6488
Türkiye	54/110 (49.1)	38/68 (55.9)	4/15 (26.7)	18/23 (78.3)	60/106 (56.6)	0.1488
Toplam	128/215 (59.5)	96/151 (63.6)	7/25 (28.0)	32/42 (76.2)	135/218 (61.9)	0.4611
Tedaviye devam etme						
Polonya	96/105 (91.4)	72/83 (86.7)	7/10 (70.0)	17/19 (89.5)	96/112 (85.7)	0.1813
Türkiye	89/110 (80.9)	47/68 (69.1)	10/15 (66.7)	19/23 (82.6)	76/106 (71.7)	0.0892
Toplam	185/215 (86.0)	119/151 (78.8)	17/25 (68.0)	36/42 (85.7)	172/218 (78.9)	0.0306
Yanıt						
Polonya	70/105 (66.7)	52/83 (62.7)	3/10 (30.0)	13/19 (68.4)	68/112 (60.7)	0.3638
Türkiye	47/110 (42.7)	29/68 (42.6)	4/15 (26.7)	16/23 (69.6)	49/106 (46.2)	0.5430
Toplam	117/215 (54.4)	81/151 (53.6)	7/25 (28.0)	29/42 (69.0)	117/218 (53.7)	0.8803

Tablo 2. Üçüncü ve 26. haftalarda hastaların risedronat'a ilişkin görüşleri (birincil ITT popülasyonu) [hastaların sayısı (n) ve %].

	Günlük esnek doz	Sabit doz				Toplam	Esneğe karşı sabit
		Kahvaltıdan önce	Öğünler arasında	Yatmadan önce			
Hafta 3							
Mükemmel/çok iyi	88/215 (40.9)	51/147 (34.7)	7/24 (29.2)	20/42 (47.6)	78/213 (36.6)	p=0.4214	
İyi/orta	127/215 (59.1)	96/147 (65.3)	17/24 (70.8)	22/42 (52.4)	135/213 (63.4)		
Kötü	0/215	0/147	0/24	0/42	0/213 (0)		
Hafta 26							
Mükemmel/çok iyi	101/199 (50.8)	71/134 (53.0)	13/19 (68.4)	23/41 (56.1)	107/194 (55.2)	p=0.1440	
İyi/orta	95/199 (47.7)	61/134 (45.5)	6/19 (31.6)	18/41 (43.9)	85/194 (43.8)		
Kötü	3/199 (1.5)	2/134 (1.5)	0/19	0/41	2/194 (1.0)		

Tablo 3. Polonyalı hastaların idrar NTX-I düzeyleri (birincil ITT popülasyonu).

	İdrar NTX-I düzeyleri (nM BCE/mM kreatinin)					
	Günlük esnek doz		Sabit doz		Düzeltilmiş farklılık*	%95 CI
	Gerçek	Başlangıca göre değişim	Gerçek	Başlangıca göre değişim		
Başlangıç						
n	105		112			
Ortalama±SS	72.9±112.1		62.1±33.6			
Medyan (Aralık)	55.0 (9.0-931.0)		59.0 (12.0-158.0)			
Vizit 4						
n	102	107				
Ortalama±SS	58.6±87.6	-15.2±72.7	43.9±33.2	-18.7±36.0	8.25	(-4.05, 20.56)
Medyan (Aralık)	35.0 (10.0-586.0)	-13.0 (-571.0-328.0)	34.0 (8.0-230.0)	-14.0 (-121.0-124.0)		
Vizit 5						
n	103		107			
Ortalama±SS	54.4±104.2	-19.0±61.6	42.3±37.0	-19.6±38.3	3.48	(-9.27, 16.22)
Medyan (Aralık)	29.0 (7.0-850.0)	-15.0 (-406.0-303.0)	26.0 (2.0-195.0)	-18.0 (-124.0-108.0)		

*ANCOVA başlangıç skorlarının esneğe karşı sabit için düzeltilmesi. N: Var olan hasta sayısı; SS: Standart sapma.

Tartışma

Bulgularımız, esnek rejimde sabit rejime göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilen tedaviye devam etmenin yanısıra, esnek ve sabit doz günlük risedronat tedavisinin postmenopozal osteoporotik kadınlarda tedavi uyumu, tedavide olumlu hareket etme, hasta tercihi ve KDB'de azalma etkililiği bakımından benzer olduklarını göstermiştir. Sabit doz grubu dahilinde ilacın yatmadan önce alınması, kahvaltıdan önce ve öğünler arası alınmasına kıyasla daha yüksek oranda tedavi uyumu, tedavi devamlılığı ve tedavide olumlu hareket etme ile sonuçlanmıştır.

Kahvaltıdan önce doz alımı uygulanan günlük risedronat rejimleri dahil olmak üzere bisfosfonatlarla yapılan tedavi uyumunu değerlendiren çalışmalarda 6. aydaki tedavi uyumu verileri değişkenlik göstermektedir. Ste-Marie ve arkadaşları tarafından yapılan ve postmenopozal OP'lu kadınlarda ayda bire karşı günde bir risedronat alımının etkilerini karşılaştıran bir faz II çalışmasında [17] tablet sayısı kullanılarak yapılan değerlendirmede >%97 tedavi uyumu bildirilmiştir. Sağlık sistemi ödemeleri veri tabanı bazında çeşitli osteoporoz ilaçlarına (çoğunlukla bisfosfonatlar)

yönelik yapılan çalışmalarda tedaviye uyum gösteren hastaların oranlarının yaklaşık %70 (MPR \geq %80 ile), [18] yaklaşık %40 (MPR \geq %80 ile), [19] yaklaşık %75 (MPR > %50 olanlar için), [20] %61.6 ve %55.6 (MPR \geq %80 ile, sırasıyla daha önce kırık yaşamış ve yaşamamış olanlarda) [21] ve %78.5 (MPR \geq %50 olanlar için) [22] olduğu bildirilmiştir.

Bizim bulgularımıza göre, günlük esnek (%59.5) ve sabit (%61.9) doz rejimler arasında benzer olmak üzere, tedavi uyumu gösteren tüm hastaların toplam yüzdesi geçmişte yapılan bir randomize klinik çalışmaya (RKC) [17] ve eczane verilerine dayanan, gerçek dünyayı yansıtan gözlemsel veri tabanı çalışmalarına [18,20,22] göre daha düşüktü. Bununla birlikte, bizim verilerimiz ile tedavi uyumunun MPR'ı %80 olan hastalar üzerinden tanımlandığı çalışmalar [18,19,21] arasında bir kıyaslama yapmak zordur. MPR tanımları yüzünden çalışmalar arasında görülen farklılıkların yanısıra, OP tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlara yönelik kümülatif tedavi uyumu olasılığı ve daha önce kırığı olan veya olmayan hastalardaki tedavi uyumu oranları kıyaslamaları zorlaştıran faktörler arasında sayılabilir. Bu çalışmada günlük esnek ve sabit dozlar arasında tedavi uyumu düzeylerinin benzer olması, IMPACT

Tablo 4. Tüm tedavi gerektiren advers olaylar (TGAOlar) ve tedavi ile ilişkili (olasılıkla veya muhtemelen) TGAOlar (Güvenlik seti).

Vücut sistemi	Bütün hastalar (n=448)		
	Hastalar		Olaylar
	n	%	n
Bütün TGAOlar			
Herhangi bir TGAO	105	23.4	140
Ayrılmaya neden olan bir AO	25	5.6	30
Ciddi advers olaylar	1	0.2	1
Vücut sistemlerine göre TGAOlar			
Sindirim sistemi	37	8.3	40
<i>Gastrit</i>	11	2.5	11
<i>Dispepsi</i>	5	1.1	4
Bütün vücut	27	6.0	28
Kazaen yaralanma	7	1.6	7
Alerjik reaksiyon	4	0.9	4
Sırt ağrısı	4	0.9	4
Solumun sistemi	14	3.1	13
<i>Faranjit</i>	9	2.0	10
Sinir sistemi	12	2.7	13
<i>Baş dönmesi</i>	4	0.9	4
Kas-iskelet sistemi	11	2.5	11
Kardiyovasküler sistem	9	2.0	9
<i>Hipertansiyon</i>	5	1.1	5
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	4	1.0	4
Ürogenital sistem	7	1.6	7
Özel duyarlar	6	1.3	6
Deri ve ekleri	4	0.9	4
Kan ve lenfatik sistem	2	0.4	2
Endokrin sistemi	1	0.2	1
Tedavi ile ilişkili TGAOlar			
Herhangi bir advers olay	33	7.0	39
Sindirim sistemi	23	5.0	26
<i>Dispepsi</i>	4	1.0	4
<i>Gastrit</i>	9	2.0	9
Bütün vücut	6	1.0	6
Kas-iskelet sistemi	3	<1	3
Deri ve ekleri	2	<1	2
Kardiyovasküler sistem	1	<1	1
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	1	<1	1

çalışmasının tedavi uyumunun oral yolla günlük 5 mg risedronat kullanımında esnek doz grubuna kıyasla kahvaltıda önce sabit doz alan grupta daha fazla olduğu bulgusu ile çelişmektedir.^[15]

Günlük bisfosfonatlarla 6 aylık tedaviye devam etme oranları ile ilişkili olarak, bu oranlar da literatürde %40 ila %71 arasında değişen farklılıklar göstermektedir.^[19,21,23-28] Bu çalışmadaki esnek (%86.0) ve sabit (%78.9) rejim gruplarındaki bütün hastalar için tedavi devamlılığı daha önce bahsedilmiş olan çalışmalara kıyasla daha yüksekti; bunun nedeni metodolojide farklılıklar, bunun bir klinik çalışması olmasına karşın diğerlerinin fiili uygulama/gerçek dünya grubu olması olabilir. Siris ve arkadaşları^[29] çok geniş çaplı bir veri tabanı çalışmasında ≥ 50 MPR katego-

risinin < 50 MPR kategorisine kıyasla kırıklarda belirgin bir azalma ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. RKÇ ve gerçek dünya çalışmalarında tedavi uyumu ve/veya tedavi devamlılığı olan bisfosfonat kullanan hastalarla kırık riskinin azalması açısından benzer yararların sağlandığı göz önüne alındığında,^[30] RKÇler ve veri tabanı çalışmalarındaki tedavi uyumu ve/veya devamlılığı karşılaştırmalarının daha fazla detaylandırılması gerekemeyebilir.

Tedavi uyumu ve devamlılığı Türkiye ve Polonya'da ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Polonya'daki hastalarda tedaviye uyum ve devam gösterenlerin daha yüksek oranda olmasının nedeni, iyi yanıt alınması durumunda tedaviye artan devamlılık^[31] ve uyum ile^[32] ilişkili olduğu gösterilmiş olan NTX-I izleminin Polonya'daki hastalarda yapılmış ama Türkiye'deki hastalarda yapılmamış olması ile ilgili olabilir. Ancak, KDB sonuçlarını alan ve almayan hastalar arasında tedavi devamlılığı ile ilgili bir farklılık olmadığını gösteren daha yeni bir çalışmanın^[33] verileri göz önüne alındığında, NTX-I izleminin tedavi uyumu ve/veya devamlılığı artırdığı şeklindeki spekülasyon tam olarak haklı çıkarılmış olmamaktadır. Türkiye ve Polonya'daki sonuçlar arasında görülen uyumsuzluk, farklı ülkeleri kapsayan diğer çalışmalarda da olduğu gibi, coğrafi farklılıklara da atfedilebilir.^[15]

Risedronat'ın idrar NTX-I düzeyinin düşüşüne etkisi söz konusu olduğunda, 6. ayın sonunda esnek ve sabit günlük doz rejimleri alan hastalar arasında başlangıç değerlerine göre değişimlerde anlamlı bir düzeltilmiş farklılık saptanmamıştır. Ancak, Hosking ve arkadaşlarının yaptığı, öğünler arasında alınan günlük risedronat dozlarının NTX-I üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada^[13] 6. ayda NTX-I'deki değişim (yaklaşık %35) bu çalışmada gözlemlenen daha yüksekti. Bizim çalışmamızın NTX-I değerlerinde başlangıç değerine göre bir azalma görüldüğünü belirten bulgularının aksine, Agrawal ve arkadaşlarının^[14] bir bakımevi popülasyonunda öğünler arasında verilen haftalık risedronat ve 630 mg kalsiyum ve günlük 400 İÜ D vitamini kombinasyonunun KDBleri üzerine etkinliğini araştıran çalışmasında, serum NTX-I üzerine herhangi bir tedavi etkisi gözlemlenememiş ve bunun bu popülasyonlarda sıklıkla görülen ve günlük 400 İÜ D vitamini kullanılması ile düzeltilemeyen D vitamini eksikliği ile bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır.

Kahvaltı öncesinden başka bir zamanlama söz konusu olduğunda, bizim çalışmamızda sabit doz rejimlerinde olumlu hareket edenlerin en yüksek oranının yatmadan önce grubunda, en düşüğünün de öğünler arası grubunda olması önemlidir. Mitchell ve arkadaşlarının^[34] çalışmasında risedronat emiliminin kahvaltıda önce ya da yatmadan önce verildiğinde karşılaştırılabilir düzeyde olduğu ve benzer etkililiğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Dolayısıyla, ilacın yatmadan önce verilen dozu istenilen etkiyi elde etmek için alternatif bir yöntem olarak görünmektedir.

OP ilaçları açısından tedaviye uyum ile ilgili bir bilgi olarak, %90.3'ü kadınlardan oluşan 2485 kişilik büyük ölçekli bir toplum temelli çalışmada, çalışma popülasyonunun %45'inin antiosteoporotik ilaçları günlük olarak almayı tercih ettiği, OP ilacı almayan bireylerin ise yine günlük uygulanan ama aç olmayı ve dik pozisyonda almayı gerektirmeyen bir teorik rejimden yana tercihlerini belirttikleri rapor edilmiştir.^[35] Buna dayanarak en azından gündüz açlığı gereksinimini bertaraf etmesi bakımından ilacın yatmadan önce alınmasına yönelik bir tercihin söz konusu olacağına dair bir çıkarım yapmak mümkün görünmektedir.

Bizim risedronat ile ilgili hasta görüşlerine ilişkin bulgularımız, kullanılan risedronat rejimlerinin hem esnek hem de sabit rejimlerdeki hastaların yarısından fazlasınca benzer şekilde,

rejimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmaksızın, mükemmel veya çok iyi olarak değerlendirildiğini ortaya çıkarmıştır (%50.8'e karşı %55.2). Tedavi memnuniyetinin OP tedavisine devam etmeyi etkileyebileceği bilinmektedir. Barrett-Connor ve arkadaşları^[36] tedavi memnuniyeti daha yüksek olan kadınlarda tedaviye devam etmeme olasılığının daha az memnun olan kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu, daha düşük tedavi memnuniyeti ile ilacı bırakma ve/veya başka bir ilaçla değiştirme riskinin arttığını ve bu riskin %22 ile %67 arasında değiştiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada risedronat ile gözlemlenen advers olaylar az sayıdaydı ve araştırmacılar tarafından daha çok üst gastrointestinal sistemi etkileyen ve hafif şiddette olaylar olarak tanımlandı. Bu sonuçlar esnek doz kullanarak yapılan daha önceki çalışmaların bulguları ile karşılaştırılabilir düzeydedir.^[11-15]

Bu çalışmanın sonuçları şu kısıtlılıkların ışığında yorumlanmalıdır: sabit doz grubundaki yanıt oranının %70'den oldukça düşük olması, en azından bir dereceye kadar, gruplar arasında bir farklılık saptama konusunda çalışmanın gücünü zayıflatmış olabilir. Başlangıçta yaklaşık 460 kişilik daha büyük bir örneklem boyutu planlanmış olduğu ve beklentilerin aksine çalışmaya 448 hastanın kaydedildiği ve 397'sinin bu çalışmayı tamamlayabildiği not edilmelidir. Buna rağmen, var olan örneklem büyüklüğünden elde edilen veriler göz önüne alındığında, esnek rejimin tedavi uyumu konusunda sabit rejimden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı sonucu çıkarılabilir. Diğer kısıtlılıklar arasında MPR \geq 80 gibi kategorik bir değerlendirmesinin yapılmış oluşu sayılabilir ki bu, tedavi uyumunun daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir ve bu parametrelerin kullanıldığı başka çalışmalarla kıyaslamaları kolaylaştırabilirdi. Ancak, uyumlu kullanımın tanımı için genellikle bizim seçtiğimiz %50'lik kestirim değeri kullanılmaktadır.^[37] Eğer çalışmanın sonunda ölçülebilmemiş olsaydı 6. ayda KMY'nda oluşan değişikliğin ölçülmesi de farklı zamanlarda risedronat kullanımının etkililiği konusunda değerli olurdu. Türkiye'de idrarda NTX-I ölçümlerinin yapılamamasının toplam popülasyonda tedavi uyum ve devamlılığı oranlarını etkilemiş olabileceği ihtimali de mevcuttur. Son olarak, eğer yapılabilmemiş olsa idi, tedavi uyum ve devamlılığını etkilemesi muhtemel olan; önceki tedavi uyumsuzlukları, yan etkilerle ilgili endişeler, osteoporoz ile ilişkili kanılar, ve osteoporozun engellilikle ilişkisine ve OP ilaçlarının yararları/etkililiğine dair inançlar ve alkol kullanımı gibi faktörlerin^[38,39] değerlendirilmesinin, bu çalışmada saptanan tedavi uyum ve devamlılığı oranları üzerine daha fazla bilgi verebileceği varsayımında bulunabiliriz.

Çalışmanın güçlü yönlerinden söz edersek, bu çalışmada bir çapraz tedavi planı içerisinde hastaların çalışmanın 1. fazı dahilinde zaten denemiş oldukları bir rejimi seçmesine olanak sağlanarak esnek veya sabit risedronat dozu tercihleri değerlendirilmiştir. Risedronat'ın kahvaltısı öncesi haricindeki başka bir zamanda kullanıldığı diğer çalışmalarda ise hastaların kişisel tercihlerine bakılmaksızın rasgele bir şekilde tedavi gruplarına ayrıldıkları,^[11-14] bunun tek istisnasının hastaların istedikleri doz programına katılmalarına izin verilen bir çalışma olsa da, bu çalışmada hastaların bir "deneme" fazına tabi tutulmadıkları^[15] dikkati çekmektedir. Bunlara ilave olarak, hastaların risedronat tedavisine üzerine görüşlerinin değerlendirilmesi, risedronat rejimlerinin uygunluğu konusunda veri sağlayan bu çalışmanın bir diğer güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Biz incelediğimiz küçük ölçekli popülasyondaki bulgularımızı

şöyle özetleyebiliriz: 1. Günlük esnek doz rejimindeki tedavi uyumu günlük sabit doz rejimlerindeki tedavi uyumundan anlamlı bir farklılık göstermemektedir. 2. Günlük esnek doz rejimi ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi tedavi devamlılığı gözlemlenmiştir. 3. Aynı oranda hasta günlük esnek veya günlük sabit doz rejimini seçmiş ve 4. Her iki rejim de hastalar tarafından mükemmel veya çok iyi olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, bu bulgular kahvaltıda önce doz rejimini takip etmede zorluk yaşayabilecek hastaların kahvaltısı dışındaki bir zamanda risedronat kullanması konusunda öneriler sağlayabilmekte ve bireylerin kişisel programlarına kolaylıkla uyarlanabilecek bir seçenek sunmaktadır. Ancak, onaylanmış tedavi rejimleri ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği için, bu bulgular dünya ölçeğinde uygulanamazdır. MPR'nin kategorik değerlendirmesini, KMY ve idrar NTX-I düzeylerinde oluşan değişikliklerin ölçülmesini ve tedavi uyum ve/veya devamlılığını etkilemesi olası ek faktörlerin değerlendirilmesini de kapsayan daha büyük ölçekli çalışmaların yürütülmesi postmenopozal osteoporozlu hastalarda günlük risedronat rejimi ile ilişkili tedaviye uyum ve devam etmenin daha hassas bir şekilde değerlendirilebilmesine olanak sağlayabilir.

Çıkar örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication non-adherence. *Value Health* 2011;14:571-81.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1943-51.
- Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int* 2011;22:21-6.
- Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18:1023-31.
- International Osteoporosis Foundation. The adherence gap: Why osteoporosis patients don't continue with treatment; 2005 [cited 2011 October 17]. Available from: <http://www.iofbonehealth.org/publications/the-adherence-gap.html>.
- Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004523.
- Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:275-84.e1-2.
- Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2011;71:65-78.
- Gates BJ, Das S. Risedronate's Role in Reducing Hip Fracture in Postmenopausal Women with Established Osteoporosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2012;5:1-14.
- Zhong ZM, Chen JT. Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2009;29:349-57.
- Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Os-*

- teoporos Int 1997;7:488-95.
12. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396-402.
 13. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Välimäki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2003;19:383-94.
 14. Agrawal S, Krueger DC, Engelke JA, Nest LJ, Krause PF, Drinka PJ, et al. Between-meal risedronate does not alter bone turnover in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:790-5.
 15. Kendler DL, Ringe JD, Ste-Marie LG, Vrijens B, Taylor EB, Delmas PD. Risedronate dosing before breakfast compared with dosing later in the day in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1895-902.
 16. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992;7:1251-8.
 17. Ste-Marie LG, Brown JP, Beary JF, Matzkin E, Darbie LM, Burgio DE, et al. Comparison of the effects of once-monthly versus once-daily risedronate in postmenopausal osteoporosis: a phase II, 6-month, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, dose-ranging study. *Clin Ther* 2009;31:272-85.
 18. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
 19. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645-52.
 20. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:511-7.
 21. Höer A, Seidlitz C, Gothe H, Schifffhorst G, Olson M, Hadji P, et al. Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fracture rates in osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:25-30.
 22. Halpern R, Becker L, Iqbal SU, Kazis LE, Macarios D, Badamgarav E. The association of adherence to osteoporosis therapies with fracture, all-cause medical costs, and all-cause hospitalizations: a retrospective claims analysis of female health plan enrollees with osteoporosis. *J Manag Care Pharm* 2011;17:25-39.
 23. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
 24. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006;28:236-42.
 25. Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2012;23:223-31.
 26. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures-the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int* 2012;23:433-43.
 27. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis--a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int* 2011;22:1537-46.
 28. Li L, Roddam A, Gitlin M, Taylor A, Shepherd S, Shearer A, et al. Persistence with osteoporosis medications among postmenopausal women in the UK General Practice Research Database. *Menopause* 2012;19:33-40.
 29. Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, Watts NB. Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001-2008. *J Bone Miner Res* 2011;26:3-11.
 30. Wilkes MM, Navickis RJ, Chan WW, Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2010;21:679-88.
 31. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R, Roux C, Pols HA, Ringe JD, et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1296-304.
 32. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, Ringe JD, Garnero P, Watts NB. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res* 2011;26:1662-9.
 33. Silverman SL, Nasser K, Natrass S, Drinkwater B. Impact of bone turnover markers and/or educational information on persistence to oral bisphosphonate therapy: a community setting-based trial. *Osteoporos Int* 2012;23:1069-74.
 34. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:536-42.
 35. Barrett-Connor E, Wade SW, Do TP, Satram-Hoang S, Stewart R, Gao G, et al. Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications: 12-month results from POSSIBLE US™. *Osteoporos Int* 2012;23:733-41.
 36. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7.
 37. Solomon DH, Brookhart MA, Tsao P, Sundaresan D, Andrade SE, Mazor K, et al. Predictors of very low adherence with medications for osteoporosis: towards development of a clinical prediction rule. *Osteoporos Int* 2011;22:1737-43.
 38. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int* 2011;22:741-53.