

A parenterális antiporotikus szerek adherenciájának kérdései a szekunder prevenció tükrében

Halasi Andrea dr. és Gaál János dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Reumatológiai Klinika

Összefoglalás: A szerzők az antiporotikus szerek adherenciájának kérdéseit tárgyalják közleményükben, különös tekintettel az ebből a szempontból jelentős előrelépést jelentő parenterális készítményekre. Ennek során áttekintik az orális biszfoszfonátokkal kapcsolatos terápiahűség kérdéseit, az antiporotikus szerek alacsony adherenciájának okait, annak összefüggéseit a BMD változásokkal, a törési rizikóval és a mortalitással. Részletesen elemzik a terápia hűség javítására alkalmazott stratégiákat illetve azok hatékonyságát, kiemelten foglalkozik a szekunder prevencióban alkalmazott, adherenciát javító törésmegelőző programokkal és stratégiákkal. Kiemelten foglalkoznak a parenterális készítmények adherenciájának kérdéseivel, végül pedig részletezik a magas törési rizikójú betegek kezelésének optimális stratégiáját. Kiemelik, hogy az eredményes szekunder prevenció megvalósításának legfontosabb eleme az első felismert „sentinel” törést követően az anabolikus terápia mielőbbi elkezdése és azt követően a szekvenciális (anabolikus), majd antirezorptív terápia megvalósítása.

Az osteoporosis krónikus metabolikus csontbetegség, melynek lényege a csontok tömegének csökkenése, mikroszerkezetének károsodása, ennek következtében fellépő fokozott törékenység és emelkedett törési rizikó. Az osteoporosis következtében kialakult törések rizikója 55 év feletti nőkben és 65 év feletti férfiakban meredeken emelkedik. Jelenleg legalább 200 millió ember él osteoporosisal és évente közel 9 millió osteoporotikus törés következik be világszerte (1). Az osteoporosis legfontosabb szövődménye a kis energia behatásra bekövetkező törés, mely megkeseríti a beteg életét, hiszen a betegeknek csak egyharmada nyeri vissza a törés előtti mozgásfunkcióit (2). Az elszenvedett típusos osteoporotikus törések (csípő, csigolyatest, csukló, felkar) az kifejezetten rontják a beteg életminőségét, de csökkentik a betegek várható élettartamát is. A betegség kezelésének elsődleges célja a törések megelőzése. Erre a célra napjainkban egyre több és egyre hatékonyabb gyógyszer áll rendelkezésünkre, ugyanakkor még mindig jelentős problémát jelent az osteoporosisos betegek alacsony terápia hűsége. Az *adherencia* annak a kifejezése, hogy a beteg milyen mértékben követi azt az utasítást, ami gyógyszerek alkalmazására vonatkozik. Ezen belül a *compliance* a gyógyszer alkalmazási fegyelmet jelenti (dózis, alkalmazási intervallum, gyógyszerbevitel ideje), amit összességében leginkább azzal jellemezzük, hogy

megadott idő alatt az előírt dózis mekkora százalékát veszi be a beteg, míg a *perzisztencia* azt jelzi, hogy a beteg milyen hosszú ideig szedi a gyógyszert folyamatosan (a *compliance*-től függetlenül). Ezek a tényezők együttesen és külön-külön is jelentősen befolyásolják az antiporotikus kezelések hatékonyságát. A csökkent adherencia akár a *compliance*, akár a *perzisztencia* szintjén jelentkezik, befolyásolja az elért csonttömeg nyereséget, a törési rizikót, az életminőséget és a mortalitást egyaránt. Az adherenciát és a *compliance*-t gyakran olyan módon használják, hogy a beteget adherensnek tekintik, ha a *compliance* 80% feletti, ezt az MPR-rel (*medication possession ratio*) számszerűsítik, ami azt mutatja meg, hogy a beteg az előírt gyógyszer mennyiség hány százalékát vette be a vizsgált időintervallumban.

Az kiírt orális biszfoszfonát terápiát a betegek 20-30%-a el sem kezdi szedni, az egy éves *perzisztencia* 16%-60% közötti, átlagosan 30% körüli érték (3). Általánosságban véve a betegek BMD változása összefügg az adherenciával. *Weycker* és munkatársai az MPR alapján kvintilisekbe osztották a biszfoszfonátot szedő betegeket és azt találták, hogy a legalsó kvintilistől a legfelsőig haladva a teljes csípő BMD százalékos változása (3 év követés után) -0,8%-0,7%-2,1%-2,1%-2,9% volt (4). *Eastell* és munkatársai a bevett biszfoszfonát dózisos száma és az L

gerinc BMD változások között szignifikáns összefüggést mutattak ki egy év követési idő alatt (5).

A törési rizikó és az adherencia közötti összefüggést számos vizsgálat elemezte. *Black* és munkatársai az adherens betegek között 0,90%-os, a non-adherens betegek között 10,05%-os vertebrális törési incidenciát mutattak ki 24 hónap követés alatt (6). *Lakatos* és munkatársai 6 éves követéses vizsgálatukban az összesített törési incidenciát a non-adherens csoportban 11,33%-nak, az adherens csoportban 9,81%-nak találták (7). *Cho* és munkatársai nemzeti adatbázisuk elemzése során arra jutottak, hogy az adherens betegek 6,95%-ban, a non-adherens betegek 7,63%-ban szenvedtek el új töréseket (8). Tendenciájában hasonló eredményeket publikáltak *Soong* és munkatársai, akik a tajvani nemzeti regisztert elemezték az újonnan biszfoszfonátot szedő betegek 3 éves törési incidenciáját vizsgálva. Azt találták, hogy a non-adherens betegek között 5,84%-ban, az adherens betegek között 3,42%-ban alakult ki új törés az első évben, ez a különbség a vizsgálat 3 évének végére még kifejezettebbé vált (9). Kifejezetten nagy, antiporotikus terápiát kezdő beteganyagban (685 505 betegen végzett) retrospektív vizsgálatukban *Modi* és munkatársai a nonadherens betegek arányát 59,5%-nak találták. Ezeknek a betegeknek 7 éves követési idő alatt 20%-kal nagyobb esélyük volt bármilyen törést elszenvedni (odds ratio: 1,20, 95% CI=1,07–1,35) és orvosi költségei is 13%-kal magasabbak voltak (cost ratio: 1,13, 95% CI=1,06–1,21) mint az adherens betegeké (10).

Egy 1800 beteg adatait elemző vizsgálat arra mutatott rá, hogy az orális biszfoszfonátot szedő betegek esetében az előírt dózisok legalább 60%-ának beszedése volt szükséges ahhoz, hogy értékelhető törésredukciós hatás alakuljon ki (11).

Az osteoporotikus törések nemcsak az élet minőségét, hanem annak hosszát is befolyásolják. Számos vizsgálat bizonyította, hogy az osteoporotikus törést már elszenvedett betegek mortalitási rátája meghaladja azokét, akik még nem estek át törésen, de arra is vannak adataink, hogy az adherencia ennek mértékét is befolyásolja. *Yu* és munkatársai 28 561 csípőtáji törésen átesett beteg 5 éves követése során nyert adatait elemezve arra jutottak, hogy a bármely okból bekövetkező halálozás esélye az antiporotikus szert jó adherenciával szedők között 0,41, a nem adherens betegek között pedig 0,84 volt az antiporotikus szert nem használókkal összehasonlítva (12). A rossz compliance-ű, gyógyszer szedni nem akaró vagy annak szedését abbahagyó betegek 5 éves mortalitási rátája annál magasabb volt, minél alacsonyabb BMD értéket mértek a gerincen és a csípőtájon, valamint alacsonyabb volt a betegek szérum kalcium szintje (13).

Az adherencia csökkenésének változatos okait azonosították. Ilyen a 65 év feletti életkor, a dohányzás, kísérő betegségek, a polypragmázia, a mellékhatások vagy az azoktól való félelem, biszfoszfonátok esetén azok bevitelével kapcsolatos procedúra bonyolultsága, a motiváció/terápiás előnyök ismeretének hiánya, illetve az emelkedett gyógyszerköltségek (9,14).

A TERÁPIA HŰSÉG JAVÍTÁSÁRA ALKALMAZOTT STRATÉGIÁK HATÉKONYSÁGA

Több randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek telefonos/mailes értesítések, illetve a betegedukáció hatékonyságának elemzésére. Ezek többségében a három beavatkozási stratégia egyike sem javította lényegesen az adherenciát (15-17).

A gyógyszerek kiváltásának monitorozása és az ennek javítására kidolgozott telefonos értesítési rendszer viszont javította az adherenciát (MPR-t). A nonadherenciának, illetve a kezelés egy éven belüli önkényes megszakításának aránya 19% volt az aktív intervenció csoportban, 32,8% volt a kontroll csoportban (18).

A szekunder törésmegelőző programokkal vegyes tapasztalatok állnak rendelkezésre.

A vizsgálatok egy részében évekig követték és tanácsokkal látták el a betegeket arra nézve, hogy az újabb törések elkerülésére keressék fel családorvosukat antiporotikus készítmények felírására, de ezeknek a próbálkozásoknak nem volt érdemi adherenciát javító hatása (19). Egy nagy beteganyagot felölelő francia vizsgálatban (PREVOST study) a már kis energiájú törést elszenvedett betegeket randomizáltak intervenció és kontroll csoportra. Az intervenció csoport betegeit specialisták részesítették személyes konzultációban a törések, a törési rizikó tekintetében, valamint ismertették a kezelés hatékonyságát és lehetőségeit. Emellett ellátták a betegeket írásos tájékoztatókkal, arra biztatva őket, hogy jelenjenek meg családorvosuknál csontsűrűség mérésre és a szükséges kezelés elkezdése céljából, majd telefonos hívásokkal ellenőrizték ezek hatékonyságát. Azt találták, hogy 6 hónappal az első törést követően az intervenció csoport 53%-a, a kontroll csoport 33%-a kapcsolódott be a szekunder prevenció folyamatába. Csontsűrűség mérésre beutalót a bekapcsolódott intervenció betegek 50%-a, a kontrollok 33%-a kapott, BMD mérésre az intervenció betegek 41%-ánál, a kontrollok 25%-ánál került sor, és összességében terápiát az alacsony BMD-vel jellemezhető csoportnak mindössze 46%-a kapott (20).

A különféle, a beteg és az orvos közös döntését segítő programokkal több próbálkozás is történt. Egy vizsgálatban a terápia elindításáról való döntéshozatali eszközt dolgoztak ki (decision aid), mely integrálta a beteg 10 éves törési rizikóját (FRAX) antiporotikus szerrel, illetve anélkül, szemlélítve az antiporotikus szerek törésprevenció hatékonyságát, de azok mellékhatásait is, mindezt szakértő bevonásával. Ezt követően a betegek egy részénél a döntést segítő programot alkalmazták, másik részükénél csak a FRAX score-t bocsájtották a beteg és az orvos rendelkezésére, a harmadik csoportnál semmiféle külön segítséget nem nyújtottak a döntéshez. Azt találták, hogy a döntési segédlet alkalmazása szignifikánsan emelte az antiporotikus szerek felírásának és kiváltásának gyakoriságát (21). Kevésbé volt hatékony a betegek számára interneten elérhető döntést segítő prog-

ram, amely FRAX kalkulátort és a gyógyszeres terápiáról szóló tájékoztatót tartalmazott. Ez javított ugyan a betegek gyógyszerzedéssel kapcsolatos döntési bizonytalanságán, de végül is a gyógyszeres terápia alkalmazásának arányát nem javította (22).

A fentiekben tárgyalt próbálkozásoknál lényegesen hatékonyabbnak bizonyultak a gyógyszer alkalmazási intervallumok és alkalmazási módjainak változtatására irányuló próbálkozások. A heti egyszeri biszfoszfonát adásáról ritkább adagolású parenterális készítményekre való átállás általában javítja a betegek adherenciáját. Ez igazolódott a háromhavonta történő Ibandronátra (23) illetve a havonta adott intramusculáris Neridronátra (24) vagy havi egyszeri orális Ibandronátra való átállásra nézve egyaránt (25). Kiemelkedően nagy számú tanulmány bizonyítja a fél évente adható Denosumab terápia adherenciát javító hatását az orálisan adható készítményekkel szemben (26–28).

Időről időre felmerül, hogy a csontforgalmi markerek rendszeres ellenőrzése és a beteggel való tudatosítása növelheti a terápiás fegyelmet osteoporosisos betegekben. Ennek a teóriának a gyakorlati hasznosíthatóságát bizonyították *Miura* és munkatársai (29). A köszvénynek, a hypertóniának, a hypercholesterinaemiának vagy a diabetes mellitusnak a sikeres kezelése bizonyos célértékek elérésén alapul, ezt a szemléletet valósítjuk meg a gyulladásos ízületi betegségek modern terápiája során is. Saját munkacsoportunk által végzett követéses vizsgálatban során azt találtuk, hogy az osteoporosisos betegeket a csontforgalmi markerek, mint célértékek és szoros kontroll elve alapján gondozva 82%-os volt az adherens betegek aránya, míg ugyanez a kontroll csoportban 67,2% volt. A magasabb adherencia javította a terápia eredményességét, ami szignifikánsan nagyobb csontsűrűség javulásban is megnyilvánult (30).

A PARENTERÁLIS KÉSZÍTMÉNYEK ADHERENCIÁJÁVAL KAPCSOLATOS ADATOK

A parenterális készítmények adherenciája több tanulmány egybehangzó eredményei alapján kedvezőbb, mint az orális készítményeké. Egy 2022-ben napvilágot látott vizsgálat során 1195 olyan beteg adatait dolgozták fel, akik valamilyen oknál fogva felfüggesztették az antiporotikus szer alkalmazását. A kezelést abbahagyók legnagyobb része Raloxifen terápiát kapott. A többi antiporotikus szer esetén a gyógyszer saját döntés alapján való elhagyásának esélyét a Raloxifennel összehasonlítva az Alendronát esetén 0,63-nak, a Denosumab esetén 0,62-nek, a Zolendronát esetén 0,71-nek a Teriparatid esetén 0,17-nek találták (31).

Egy nagy metaanalízis a különféle parenterális antiporotikus szerekkel kapcsolatos terápiahűséget vizsgáló tanulmányok adatait elemezve azt találta, hogy a Teriparatid 1 éves perzisztenciája 53%, 2 éves perzisztenciája 29,5% volt, ugyanez a Zolendronsav ese-

tén 42% és 35,8%, az Ibandronsav esetén 47,5% és 25%, a Denosumab esetén 80% és 45,5% volt (32%).

Egészen friss vizsgálatok ennél lényegesen magasabb Teriparatid perzisztencia arányokat találtak. *Mochizuki* és munkatársai a napi és heti kétszer adagolt Teriparatid perzisztenciáját hasonlították össze és azt találták, hogy míg a napi adagolás mellett a 12 hónapos perzisztencia 66,7%, a heti kétszeri alkalmazás mellett ugyanez 80,4% volt (33).

Cheng és munkatársai 10 893 olyan beteg adatait dolgozták fel, akiknek antiporotikus készítményt írtak fel. Adataik szerint az orális szereket hagyták el leggyakrabban a betegek, ennél lényegesen jobban ragaszkodtak a parenterális készítményekhez. Az orális biszfoszfonátok 1 éves perzisztencia aránya 28,9%-35,1% között, míg a raloxifené 42% volt. A legmagasabb terápiahűséget a denosumab és a teriparatid esetében találták, előzőnél 68,3%, az utóbbinál 59,1% volt az egyéves perzisztencia arány (34).

A MAGAS TÖRÉSI RIZIKÓJÚ BETEGEK KEZELÉSÉNEK OPTIMÁLIS STRATÉGIÁJA

Az osteoporosis kezelésére számos hatékony szer áll rendelkezésünkre, ezek közül a biszfoszfonátok és a Denosumab a leggyakrabban használt gyógyszer. Ezek tartós alkalmazása mellett a vertebrális törések relatív gyakorisága 50-70%-kal, a non-vertebrális töréseké 20%-kal, a csípőtáji töréseké durván 40%-kal csökkent. A hazai gyógyszer kínálatban egy anabolikus hatású szer, a Teriparatid szerepel. A Teriparatid a BMD-t az antirezorptív szereknél nagyobb mértékben növeli, megközelítőleg 85%-os vertebrális, 40-50%-os non-vertebrális törési rizikó csökkenés mellett. A Teriparatid csípőtáji törési rizikó csökkentő hatékonyságát illetően ellentmondásosak az adatok, de nagy metaanalízisek szerint Teriparatid kezelés mellett a csípőtáji törési rizikó 60-65%-kal csökken. A szekvenciális, anabolikus kezelést követő antirezorptív kezelések hosszú távon hatékonyabbnak bizonyultak minden monoterápiánál mind a BMD növelő, mind a törési rizikót csökkentő hatásukat tekintve (35).

A törésen már átesett, magas törési rizikójú betegek kezelése különösen nagy kihívást jelent, esetükben az antiporotikus szer megválasztásában a terápia hűség és a gyógyszer törésrizikót csökkentő hatása egyaránt fontos. Az első felismert „sentinel” törést követően a következő törés rizikója kb. 2 évig kiemelkedően magas („imminens rizikó”), az idő előrehaladtával pedig fokozatosan csökken. A második törés az esetek 50%-ában 2 éven belül, ezek zöme az első éven belül következik be, és 5 év elteltével már nem jelent többlet rizikót (36). Ennek megfelelően a hatékony és magas adherencia mellett adható készítménynek az első törés utáni mielőbbi bevezetése kiemelkedően fontos. Számos közlemény adatai szólnak amellet, hogy az anabolikus hatású készítmények hatása

gyorsabban alakul ki és erőteljesebb az antirezorptív szerekénél, valamint, hogy a Teriparatid a biszfoszfonátoknál kedvezőbb perzisztencia és adherencia mellett adható (37). Az IOF/ESCEO 2020-ban közreadott ajánlása szerint a magas rizikójú, törésen átesett beteg esetén az első választandó szer mindenképpen anabolikum legyen, és az anabolikus készítménnyel való kezelés után antirezorptív kezelés adandó, mellyel tovább lehet növelni a már elért csonttömeg nyereséget (38, 39).

IRODALOM

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD: Osteoporosis. *Lancet*. 2019, 393:364-76.
2. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, et al.: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *J Am Med Assoc*. 2001, 285:785-95.
3. Rabenda V, Hilgsmann M, Reginster J.-Y.: Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: A review of the evidence. *Expert Opin. Pharmacother*. 2009, 10: 2303–2315.
4. Weycker D, Lamerato L, Schooley S et al.: Adherence with bisphosphonate therapy and change in bone mineral density among women with osteoporosis or osteopenia in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2013, 24:1483-9.
5. Eastell R, Vrijens B, Cahall DL, et al.: 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.
6. Black DM, Bilezikian JP, Greenspan SL, et al.: Improved adherence with PTH (1-84) in an extension trial for 24 months results in enhanced BMD gains in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2013, 24:1503-11.
7. Lakatos P, Tóth E, Szekeres L, et al.: Comparative statistical analysis of osteoporosis treatment based on Hungarian claims data and interpretation of the results in respect to costeffectiveness. *Osteoporos Int*. 2014, 25:2077-87.
8. Cho H, Byun JH, Song I, et al.: Effect of improved medication adherence on health care costs in osteoporosis patients. *Medicine (Baltimore)*. 2018, 97:e11470
9. Soong YK, Tsai KS, Huang HY, et al.: Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013, 24:511-21.
10. Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S: Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *Curr Med Res Opin*. 2015, 31:757-65.
11. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH.: Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone*. 2007, 41(5):882-887.
12. Yu SF, Cheng JS, Chen YC, et al.: Adherence to anti-osteoporosis medication associated with lower mortality following hip fracture in older adults: a nationwide propensity score-matched cohort study. *BMC Geriatr* 2019, 19: 290.
13. Hsu C-S, Chang S-T, Cheng Y-Y, et al.: Low Bone Mineral Density and Calcium Levels as Risks for Mortality in Patients with Self-Discontinuation of Anti-Osteoporosis Medication. *Int J Environ Res Public Health*. 2021, Dec 24;19(1):197.
14. Mangano G.R.A, Avola M, Blatti C, et al.: Non-Adherence to Anti-Osteoporosis Medication: Factors Influencing and Strategies to Overcome It. A Narrative Review. *J Clin Med* 2023, 12: 14.
15. Tüzün S, Akyüz G, Eskiurt N, et al.: Impact of the Training on the Compliance and Persistence of Weekly Bisphosphonate Treatment in Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Med Sci* 2013, 10: 1880–1887.
16. Akarımak Ü, Koçyiğit H, Eskiurt N, et al.: INSTRUCT Study Group. Influence of patient training on persistence, compliance, and tolerability of different dosing frequency regimens of bisphosphonate therapy: An observational study in Turkish patients with postmenopausal osteoporosis. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2016 ;50(4):415-423.
17. Solomon DH, Iversen MD, Avorn J, et al.: Osteoporosis Telephonic Intervention to Improve Medication Regimen Adherence. *Arch Intern Med* 2012, 172:477–483.
18. Stuurman-Bieze, A.G.G.; Hiddink, E.G.; Van Boven, J.F.M.; Vegter, S.: Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. *Osteoporos Int* 2014, 25: 1807–1812.
19. Ganda, K.; Schaffer, A.; Pearson, S.; Seibel, M.J.: Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: A randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int* 2014, 25: 1345–1355.
20. Merle, B., Chapurlat, R., Vignot, E. et al.: Post-fracture care: do we need to educate patients rather than doctors? The PREVOST randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2017, 28: 1549–1558.
21. Leblanc A, Wang AT, Wyatt K, et al.: Encounter Decision Aid vs. Clinical Decision Support or Usual Care to Support Patient-Centered Treatment Decisions in Osteoporosis: The Osteoporosis Choice Randomized Trial II. *PLoS ONE* 2015, 10: e0128063
22. Smallwood AJ, Schapira MM, Fedders M, Neuner JM.: A pilot randomized controlled trial of a decision aid with tailored fracture risk tool delivered via a patient portal. *Osteoporos Int* 2017, Feb;28(2):567-576.
23. Roh, Y.H.; Noh, J.H.; Gong, H.S.; Baek, G.H.: Comparative adherence to weekly oral and quarterly intravenous bisphosphonates among patients with limited health literacy who sustained distal radius fractures. *J Bone Miner Metab* 2017, 36:589–595.
24. Muratore, M.; Quarta, E.; Quarta, L.: Intramuscular neridronate in patients with rheumatoid arthritis using corticosteroids: Evaluation of treatment adherence in a randomized, open-label comparison with other bisphosphonates. *Acta Biomed* 2013, 84: 23–29.
25. Park JH, Park EK, Koo DW, et al.: Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017, 18(1):152.
26. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al.: DAPS Investigators. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012, Jan 23(1):317-26.
27. Kendler DL, Macarios D, Lillestol M, et al.: Influence of patient perceptions and preferences for osteoporosis medication on adherence behavior in the Denosumab Adherence Preference Satisfaction study. *Menopause* 2014, 21: 25–32.
28. Palacios S, Agodoa I, Bonnick S, et al.: Treatment Satisfaction in Postmenopausal Women Suboptimally Adherent to Bisphosphonates Who Transitioned to Denosumab Compared With Risedronate or Ibandronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: E487–E492.
29. Miura M, Satoh Y.: [Significance of Bone Turnover Marker Measurement in the Treatment of Osteoporosis]. *Yakugaku Zasshi* 2019, 139(1):27-33.
30. Halasi, A., Kincse, G., Varga, J. et al.: Tight control: a new therapeutic strategy in the management of osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2018, 29: 2677–2683.
31. Deng Y-L, Hsu C-S, Hsu C-Y, et al.: Predictors for self-discontinuation of anti-osteoporosis medication: A hospital-based real-world study. *PLoS ONE* 2022, 17(9): e0275020.
32. Koller G, Goetz V, Vandermeer B, et al.: Persistence and adherence to parenteral osteoporosis therapies: a systematic review. *Osteoporos Int* 2020, 31:2093–2102.
33. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K.: Comparison of different parameters between daily and twice-weekly teriparatide in postmenopausal women with severe osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2023, Mar 41(2):220-226.
34. Cheng LI, Durden E, Limone B, et al.: Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2015, Sep21(9):824-833.
35. Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, et al.: Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone* 2020, Jan 130:115081.
36. Giangregorio L. M., Leslie W. D.: Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010, 25:1400-1405.
37. Kendler D. L., Marin F., Zerbini C. A. F. et al.: Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018,391:230-240.
38. Leder B Z.: Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy. *JBM Plus*. 2018 2:62-68.
39. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al.: Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020, Jan 31(1):1-12.