

# L'aderenza al trattamento dell'osteoporosi: una questione aperta

## *Adherence to treatment of osteoporosis: an open question*

**M. Varenna, L. Sinigaglia**

*Centro per la Diagnosi e la Terapia delle Patologie Osteometaboliche, U.O.C. Day, Hospital di Reumatologia, Dipartimento di Reumatologia, Istituto "Gaetano Pini", Milano*

### SUMMARY

*Effective drug therapies are available for a wide range of chronic medical conditions but adherence to medications is currently low with poor health outcomes. Evidences support that drug nonadherence is a universal problem more than a disease- and drug-specific problem. Although several methods have been proposed for the assessment of adherence, accurate measurement continues to be difficult and most studies produced inconsistent results on determinants of non-adherence. Osteoporosis is a chronic, asymptomatic illness before fracture, and poor adherence with antiresorptive medications is a significant problem in preventing its adverse consequences. Currently approved therapies for osteoporosis are effective and lower fracture risk, but about 50% of patients discontinues treatment within 12 months of initiation. Poor adherence has been associated with increased fracture risk and increased resource use and hospitalization. Causes of nonadherence to osteoporosis therapies are unknown. Some variables predictive of nonadherence have been found (older age, comorbidity, previous fractures, bone mineral density assessment, number of medications, institutionalisation) but explain only a small proportion of the variability of adherence. Patients may fail to remain on their medication for reasons that include inconvenience or complexity of dosing, high cost, side effects and lack of appreciation of the benefits of therapy. Potential solutions of poor adherence of osteoporosis may include a close monitoring of persistence and compliance, an improved relationship between physician and patient, and newer medications with extended dosing intervals.*

*Reumatismo, 2009; 61(1):4-9*

### INTRODUZIONE

I progressi che la Medicina ha conosciuto negli ultimi decenni hanno profondamente mutato il numero delle patologie con le quali il medico quotidianamente si confronta. Accanto alle patologie neoplastiche prevalgono infatti le cosiddette "malattie cronic-degenerative", ovvero condizioni che fino a pochi decenni orsono venivano considerate un tributo obbligatorio al processo d'invecchiamento e per le quali disponiamo oggi di un armamentario terapeutico in grado di contrastarne efficacemente l'evoluzione. Oltre alla cronicità, tali

affezioni possiedono nella loro patomorfosi alcuni denominatori comuni quali ad esempio il coinvolgimento prevalente della popolazione anziana, la lunga fase di relativa quiescenza sintomatologica prima che le manifestazioni cliniche a esse correlate si manifestino e la necessità di un'assunzione cronica di farmaci mirata a prevenire, o quanto meno a ridurre, le probabilità che gli eventi clinici si verifichino.

La dimostrazione dell'efficacia di tali strategie deriva da prove documentali originate da studi clinici controllati e randomizzati (RCT) che rappresentano lo strumento fondamentale per valutare il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico desiderato. Questo tipo di approccio non è tuttavia immune da limitazioni quando i risultati devono essere calati nella pratica clinica quotidiana: negli RCT i pazienti trattati vengono inclusi sulla base di precisi criteri quali, ad esempio, l'assenza di altre patologie o trattamenti interferenti e l'elevata

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Dott. Massimo Varenna  
Day Hospital di Reumatologia  
Istituto Ortopedico Gaetano Pini  
Via Gaetano Pini, 9  
20122 Milano  
E-mail: varenna@gpini.it

probabilità che l'evento considerato si verifichi per raggiungere in tempi ragionevoli una dimostrazione di efficacia. Inoltre i pazienti sono sottoposti ad una serie di controlli che, insieme all'accettazione iniziale a partecipare allo studio, garantiscono un'aderenza pressoché ottimale al trattamento. Trasporre i risultati degli RCT nella reale pratica assistenziale non può e non deve essere quindi un'operazione automatica come l'esperienza quotidiana dimostra in termini di risultati ottenibili. Oltre alla necessità di trattare pazienti che si differenziano dai partecipanti agli RCT (comorbidità, politerapia, gravità della patologia trattata, situazioni predisponenti alla comparsa di effetti collaterali del trattamento), il clinico deve necessariamente confrontarsi con una serie di variabili individuali in grado di pregiudicare uno dei requisiti fondamentali al buon esito del trattamento: l'aderenza terapeutica.

## IL PROBLEMA DELL'ADERENZA TERAPEUTICA

La mancata adesione da parte del paziente alla prescrizione del curante costituisce una problematica sanitaria che nel corso delle ultime decadi ha assunto i contorni di un fenomeno dalle ingenti conseguenze sanitarie ed economiche. Definita "epidemia silenziosa" (1), si stima che negli Stati Uniti la mancata aderenza terapeutica sia responsabile di una percentuale compresa tra il 33 e il 69% di tutti i ricoveri ospedalieri (2), con una spesa conseguente equiparata a quella derivante dagli incidenti stradali (3).

La testimonianza di quanto sia considerato rilevante il problema dell'aderenza terapeutica è desumibile dal numero crescente di pubblicazioni su tale argomento che si sono occupate non solo degli aspetti quantitativi, ma che cercano di individuare le caratteristiche predittive a livello del singolo paziente di un'inadeguata aderenza alle terapie prescritte. Solo negli ultimi anni tuttavia, si è arrivati a una precisa definizione dei vari parametri impiegati per descrivere tale fenomeno (4) ovvero aderenza, persistenza e compliance che fino ad alcuni anni orsono venivano impiegati in modo interscambiabile, non uniforme, e quindi confondente.

Attualmente per compliance si intende un parametro qualitativo per descrivere le modalità di assunzione di un farmaco in un numero sufficiente di dosi secondo le modalità prescritte; persistenza

indica il periodo di tempo in cui il paziente assume il farmaco prescritto in modo continuativo; aderenza definisce riassuntivamente entrambi i parametri (qualità e durata dell'assunzione del farmaco). Esistono tuttavia dei fattori confondenti in grado di pregiudicare l'affidabilità di una parte della produzione scientifica sull'argomento. Ad esempio, un parametro frequentemente impiegato per quantificare l'aderenza è la percentuale di copertura terapeutica (Medication Possession Ratio; MPR), ovvero la misura della disponibilità del farmaco da parte del paziente per tutta la durata dello studio sulla base della rilevazione da parte delle strutture deputate alla dispensazione. Tale misura ha dei limiti evidenti: in primo luogo è ottenibile solo in sistemi sanitari dove il dato viene registrato; non tiene conto del fatto che il paziente effettivamente assuma il farmaco e, soprattutto, lo assuma secondo le modalità prescritte; non è esente da alcune possibili fonti di errore quali i pazienti che non iniziano il trattamento, i pazienti che cambiano il farmaco durante il periodo di osservazione o che assumono il farmaco tramite l'acquisizione per altre vie (campioni gratuiti). In alternativa, sono state proposte altre metodiche di misurazione dell'aderenza, nessuna delle quali esente da limiti.

La misurazione nei liquidi biologici del farmaco, dei suoi metaboliti o di marcatori inerti inclusi nella formulazione, così come la misurazione di "markers" surrogati quali ad esempio l'Hb glicata nei diabetici o i marcatori del metabolismo osseo nell'osteoporosi ha il limite di essere metodica costosa e quindi praticabile su campioni di dimensioni limitate. Inoltre i risultati vanno interpretati tenendo conto di una serie di variabili individuali quali la biodisponibilità, l'assorbimento, il metabolismo del farmaco, oltre all'accuratezza dei test di laboratorio impiegati. Sono stati proposti anche metodi "indiretti" per la misura dell'aderenza terapeutica come il dato riferito dal paziente circa la regolarità dell'assunzione del farmaco che, come prevedibile, sottostima sistematicamente la mancata aderenza (5); allo stesso modo diversi studi hanno dimostrato come il conteggio delle dosi assunte calcolato sulla differenza tra quelle consegnate e quelle restituite in occasione della visita successiva non può essere considerato una misura attendibile del grado di aderenza (6). Inoltre, il fatto stesso che il paziente sia a conoscenza dell'obiettivo dello studio rappresenta un bias che non consente di stimare adeguatamente le reali dimensioni del problema. Infine, l'uso di stru-

menti elettronici in grado di memorizzare l'avvenuta apertura delle confezioni del farmaco, oltre ad essere metodica costosa, non può registrare né che il farmaco sia effettivamente assunto, né che sia assunto correttamente.

Un dato che mostra un'assonanza pressoché assoluta nelle diverse rilevazioni è la modesta aderenza terapeutica ottenibile nel trattamento di tutte le patologie croniche, in particolare quelle non gravate da una sintomatologia continua e soprattutto percepita dal paziente, dove la durata di assunzione del farmaco tende sistematicamente ad interrompersi entro i primi sei mesi di trattamento (7). Numerosi studi hanno cercato di individuare le variabili predittive di una scarsa aderenza relative sia al paziente che alla patologia e ai farmaci impiegati al fine di ottimizzare l'intervento terapeutico. Il dato che sostanzialmente emerge è che i fattori facilmente rilevabili quali l'età, il sesso, lo stato socio-economico, il livello culturale, il grado di comorbidità, e il numero di farmaci assunti dal paziente mostrano evidenti discordanze nei diversi studi (8) e in ogni caso rendono conto solo di una modesta parte della variabilità in termini di aderenza (9). Come proposto da un documento redatto sotto l'egida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (10), è verosimile che il livello di informazione del paziente circa la malattia e il farmaco da utilizzare, ma soprattutto le motivazioni personali a curare la malattia e la disponibilità a modificare i propri comportamenti in funzione della malattia e del farmaco da assumere rappresentino le dinamiche fondamentali in grado di condizionare il livello di aderenza (11). Queste implicazioni sarebbero alla base di alcuni risultati apparentemente sorprendenti di trials terapeutici dove i pazienti che presentavano una buona aderenza al placebo mostravano un risultato terapeutico migliore in funzione presumibilmente di una migliore disposizione a cambiare le abitudini di vita che potevano rappresentare una possibile concausa nei confronti dell'evento clinico da prevenire (12, 13).

## **IL PROBLEMA DELL'ADERENZA AI TRATTAMENTI DELL'OSTEOPOROSI**

Da oltre 15 anni sono stati individuati trattamenti sicuramente in grado di ridurre l'incidenza dell'evento clinico correlato alla patologia osteoporotica e cioè la frattura e tra questi i bisfosfonati rappresentano la classe farmacologica più ampiamente impiegata. L'utilità di tali strategie terapeutiche

va interpretata alla luce di quella che è l'incidenza dell'evento frattura nella popolazione generale. Si stima, ad esempio, che circa il 50% delle donne in postmenopausa e oltre il 20% dei maschi anziani andranno incontro ad una frattura da fragilità nei rimanenti anni di vita (14), con un impatto in termini di mortalità e disabilità conseguenti e di spesa sanitaria correlata che rappresenta uno dei capitoli più onerosi nella gestione economica della salute pubblica.

In Italia, solo i costi diretti per il trattamento delle fratture di femore prossimale sono stati nel 2002 superiori a quelli dell'infarto al miocardio (15) con un progressivo e costante incremento negli ultimi anni del numero di fratture, malgrado la disponibilità crescente di strumenti terapeutici atti a prevenirle (16). Oltre alla necessità di migliorare le strategie diagnostiche in grado di individuare i soggetti più a rischio e quindi candidati al trattamento, il maggior ostacolo nel ridurre l'incidenza delle fratture da fragilità è sicuramente rappresentato dalla scarsa aderenza da parte del paziente ai trattamenti prescritti.

In questi termini l'osteoporosi e i farmaci attualmente impiegati per il suo trattamento sembrano assommare tutte le caratteristiche che vengono correlate ad una scarsa aderenza terapeutica: la malattia è cronica e tipica del soggetto anziano ed è asintomatica sino al verificarsi dell'evento fratturativo; i trattamenti vengono impiegati cronicamente, sono costosi, prevedono delle modalità d'assunzione relativamente laboriose, possono generare effetti collaterali e il paziente non avverte alcun miglioramento soggettivo connesso alla loro assunzione. Inoltre, l'obiettivo terapeutico è abitualmente rappresentato dalla misurazione densitometrica che, necessariamente, richiede tempi di rivalutazione durante i quali il paziente ha già avuto modo di sospendere il trattamento. L'impiego di altri end points surrogati, tipicamente i marcatori di rimodellamento osseo, oltre ai limiti più sopra menzionati, non sembra conferire un miglioramento dei livelli di aderenza significativamente superiore rispetto a quanto offerto dall'attività educativa di supporto da parte del personale del reparto che gestisce il trattamento (17).

A riprova delle difficoltà che abitualmente si incontrano nell'ottenere un'aderenza terapeutica adeguata, sono comparsi negli ultimi anni una serie di studi dai risultati tra loro sostanzialmente coerenti che mostrano come circa il 50% dei pazienti arrivi ad abbandonare il trattamento durante il primo anno dalla prescrizione (18, 19). In analogia ai ri-

scontri ottenuti in altre patologie che mostrano come la riduzione della frequenza di somministrazione del farmaco correli con un incremento dell'aderenza (20), alcune segnalazioni riportano come il passaggio da un'assunzione quotidiana ad una settimanale di bisfosfonati porti ad un aumento di persistenza al trattamento che tuttavia rimane largamente insoddisfacente anche con lo schema settimanale (21, 22). A prescindere da questi aspetti, non va infine dimenticato il problema economico in relazione ai costi che queste terapie impongono. Alcune segnalazioni mostrano come il livello di aderenza migliori significativamente con la possibilità di ottenere i farmaci in regime di rimborsabilità (23).

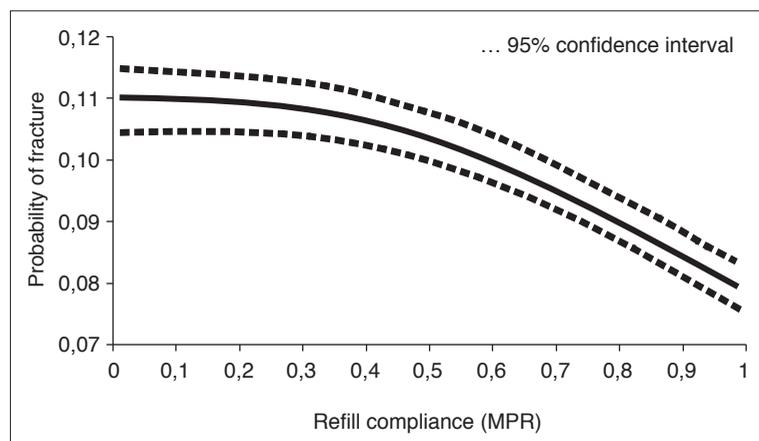
### EFFETTI DELLA SCARSA ADERENZA AL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

Con i limiti dovuti al fatto che i pazienti non aderenti sono verosimilmente quelli più predisposti ad eventi fratturativi (maggiore comorbidità, politerapie, maggior spesa farmaceutica) ed alcuni limiti metodologici quali il considerare le variabili continue che descrivono l'aderenza come dicotomiche, il dato che emerge in maniera inequivocabile è che la mancata assunzione dei farmaci si accompagna ad un prevedibile aumento del numero di fratture, del numero di ospedalizzazioni e dei costi da esse derivanti (24). Studi osservazionali su ampie casistiche dimostrano come l'assunzione di bisfosfonati per periodi inferiori ai sei mesi non modifichi in alcun modo le probabilità di andare incontro ad eventi fratturativi (25). Inoltre, valutando la riduzione del rischio di frattura in un periodo di 24 mesi e impiegando come variabile

esplicativa dell'aderenza la percentuale di copertura farmacologica, il dato che emerge è che la probabilità di frattura inizia a ridursi per una copertura farmacologica di almeno il 50% (Fig. 1) e che oltre questo valore la probabilità dell'evento frattura si riduce linearmente con l'incrementarsi del livello di adesione terapeutica (26-28). L'affidabilità dei risultati di tali studi può essere desunta dai riscontri che evidenziano come nei pazienti che presentano i più elevati livelli di aderenza la riduzione dell'incidenza di fratture è sostanzialmente sovrapponibile ai risultati degli RCT dove i livelli di aderenza al trattamento sono ottimali (28). Tuttavia, un dato distintivo degli studi osservazionali rispetto ai riscontri ottenuti negli RCT relativi ai bisfosfonati è la presenza di una quota di pazienti che abbandona il trattamento per la comparsa di effetti collaterali legati al farmaco, mentre tali molecole negli studi di fase III sembrano presentare un livello di tolleranza sovrapponibile al placebo (29, 30).

Questi aspetti assumono un'importanza fondamentale per il Reumatologo che oltre a dover gestire le forme di osteoporosi primitive, spesso è chiamato a intervenire in termini preventivi o terapeutici per forme osteoporotiche secondarie alle patologie che tratta o a farmaci che abitualmente prescrive. L'aderenza al trattamento con bisfosfonati nei pazienti che ad esempio assumono cronicamente glucocorticoidi non sembra essere sostanzialmente diversa da quella dei pazienti che assumono gli stessi farmaci per il trattamento di forme primitive, con oltre un 50% di soggetti che interrompe il trattamento entro due anni dalla prescrizione (31) e con valori densitometrici che si riducono significativamente rispetto a coloro che proseguono il trattamento (32).

**Figura 1** - Probabilità di frattura a 2 anni sulla base della copertura farmacologica in pazienti trattati con Bisfosfonati (MPR=Medication Possession Ratio). Da Siris ES et al. (26).



## COME MIGLIORARE L'ADERENZA AL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI

La priorità di tale programma, condivisa peraltro dal trattamento di tutte le patologie croniche, è direttamente connessa con le conseguenze sanitarie ed economiche derivanti dall'impiego di strumenti terapeutici sicuramente efficaci, ma con modalità tali da non garantirne il pieno successo (10). L'approccio fondamentale è quello di conoscere a fondo le dimensioni reali del problema. In questi termini solo gli studi osservazionali rispecchiano più fedelmente la realtà della pratica clinica quotidiana. I database di dispensazione del farmaco, nelle realtà sanitarie ove questi dati siano disponibili, incrociati con i dati sanitari relativi al verificarsi dell'evento clinico da prevenire e cioè la frattura, rappresentano verosimilmente lo strumento più idoneo per esplorare il problema dell'aderenza terapeutica.

In questo contesto diventa fondamentale il ruolo del medico prescrittore anche in considerazione del fatto che, come precedentemente riportato, le variabili censibili al momento della prescrizione (età avanzata, comorbidità, politerapia, valutazione densitometrica, pregressa frattura, istituzionalizzazione), seppur predittive in tal senso, rendono conto solo di una quota modesta della variabilità del

livello di aderenza, non superiore al 6% (9). La frequenza degli incontri, non cadenzata solo dal ripetersi dell'analisi densitometrica soggetta necessariamente ad intervalli temporali prolungati e la qualità dell'informazione offerta al paziente, sia in relazione alla malattia che al trattamento prescritto, sono sicuramente i momenti fondamentali per ottenere un'adeguata aderenza terapeutica (2). È esemplificativo che i pazienti in grado di riferire con esattezza l'esito dell'esame densitometrico siano quelli che presentano una migliore adesione al trattamento (33). Allo stesso modo alcuni studi riportano tra le cause di interruzione del trattamento motivazioni chiaramente legate ad un livello d'informazione deficitario offerto dal medico prescrittore quali il timore che i bisfosfonati diano dipendenza o che perdano di efficacia con la prosecuzione continuativa del trattamento (34).

Il supporto fornito dall'industria farmaceutica è a tutt'oggi quello di offrire opzioni terapeutiche che consentono assunzioni ancora più refratte di quelle attuali, ovvero somministrazioni per os mensili, sottocutanee semestrali o per via venosa a cadenza trimestrale o annuale. Saranno i futuri studi osservazionali a dimostrare se queste nuove opzioni di trattamento sono realmente in grado di migliorare gli attuali livelli di aderenza al trattamento dell'osteoporosi.

### RIASSUNTO

Per molte patologie croniche sono stati individuati trattamenti efficaci che tuttavia necessitano di un'assunzione continuativa. L'aderenza al trattamento rappresenta uno dei problemi sanitari di maggiore rilevanza. Una patologia per la quale tale problema è particolarmente evidente è l'osteoporosi. Circa il 50% dei pazienti sospende il trattamento durante il primo anno dalla prescrizione, senza ottenere una riduzione dell'incidenza delle fratture da fragilità, con ovvie conseguenze in termini di mortalità, disabilità e costi sanitari. Le possibili soluzioni possono essere rappresentate da un sistematico monitoraggio del paziente, da una migliore comunicazione con il prescrittore e dall'impiego di nuovi farmaci con somministrazioni più refratte.

**Parole chiave** - Aderenza, osteoporosi, trattamento.

**Key words** - Adherence, osteoporosis, treatment.

### BIBLIOGRAFIA

1. Smith MC. Predicting and detecting noncompliance. In: Smith MC, Wertheimer AI, editors. *Social and Behavioral Aspects of Pharmaceutical Care*. New York: Pharmaceutical Products Press Inc, 1996.
2. Osterberg R, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
3. Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. Noncompliance with medication regimens and subsequent hospitalizations: a literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharm Econ* 1990; 2: 19-33.
4. Cramer J (2006). ISPOR Medication Compliance and Persistence Special Interest Group (MCP). Available at: <http://www.ispor.org/signs/medication.asp>.
5. Rickels K, Briscoe F. Assessment of dosage deviation in outpatient drug research. *J Clin Pharmacol* 1970; 10: 153-60.
6. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as pre-

- scribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273-7.
7. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 437-43.
  8. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 303-12.
  9. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2414-9.
  10. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. 2003; WHO, Geneva, Switzerland.
  11. Becker MH, Maiman LA. Sociobehavioral determinants of compliance with health and medical care recommendations. *Med Care* 1975; 13: 10-24.
  12. Irvine J, Baker B, Smith J, Jandciu S, Paquette M, Cairns J, et al. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study. *Psychosom Med* 1999; 61: 566-75.
  13. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, for the CHARM investigators. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005-11.
  14. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000; 11: 669-74.
  15. Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, Muratore M, Camboa P, Borgia O, et al. Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. *Osteoporos Int* 2007; 18: 211-9.
  16. Iolascon G, Gimigliano F, Piscitelli P, Guida G. Hip fracture in Italy: analysis of DRG data. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19 (Suppl 3): 2-4.
  17. Clowes JA, Peel NFA, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1117-23.
  18. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1493-501.
  19. 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.
  20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
  21. 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.
  22. Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe P. Medication persistence with weekly vs. daily doses of oral bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006; 12: 522-8.
  23. Varenna M, Casari S, Binelli L, Zucchi F, Sinigaglia L. Adesione terapeutica al trattamento con alendronato in una popolazione ambulatoriale non selezionata. Atti del III Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro; Verona, 12-15 Novembre 2003.
  24. 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.
  25. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1569-75.
  26. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013-22.
  27. Penning-van Beest FJA, Erkens JA, Olson M, Herings RMC. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 511-7.
  28. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1435-41.
  29. Penning-van Beest FJA, Goettsch WG, Erksen JA, Herings RMC. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006; 28: 236-42.
  30. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 914-21.
  31. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Becker A, Casebeer L, Freeman A, et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2485-94.
  32. Emkey RD, Delmas PD, Goemaere S, Liberman UA, Poubelle PE, Daifotis AG, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients: a retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1102-8.
  33. Pickney CS, Arnason JA. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1156-60.
  34. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1638-44.