

# Az osteoporosis gyógyszerészi gondozása

Doktori értekezés

**Veszelyné Kotán Edit**

Semmelweis Egyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezetők: Dr. Vincze Zoltán D.Sc., professor emeritus  
Dr. Mészáros Ágnes Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Péntek Márta Ph.D., egyetemi tanár  
Dr. Tábi Tamás Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Szökő Éva D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Lám Judit Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Halmos Gábor Miklós Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2019

**TARTALOMJEGYZÉK**

1. Bevezetés.....	8
2. Irodalmi háttér .....	10
2.1. Az osteoporosis .....	10
2.2. Epidemiológia .....	10
2.2.1. Európa .....	11
2.2.2. Magyarország .....	12
2.2.3. Összehasonlítás más krónikus megbetegedésekkel.....	13
2.3. Az osteoporoticus törések jelentősége .....	13
2.3.1. A csont szerkezetének vizsgálata .....	14
2.3.2. A törési rizikó becslése .....	14
2.4. Rizikófaktorok.....	15
2.4.1. A törési rizikó biokémiai mutatói.....	17
2.5. Férfiak osteoporosisa.....	17
2.5.1. A férfi osteoporosisban alkalmazható gyógyszerek .....	18
2.6. Az osteoporosis prevenciója.....	19
2.7. Antiporoticus kezelések .....	19
2.7.1. A kezelés elindítása.....	20
2.7.2. Az osteoporosis gyógyszeres kezelése.....	21
2.7.2.1. Bázisterápia .....	21
2.7.2.2. Hormonok.....	21
2.7.2.3. SERM.....	22
2.7.2.4. Stroncium-ranelát .....	22
2.7.2.5. Teriparatid és PTH 1-84.....	22
2.7.2.6. RANK-ligand gátlás: Denosumab.....	23
2.7.2.7. További lehetséges támadáspontok, a terápia fejlődése .....	24
2.8. Biszfoszfonátok.....	25
2.8.1. A biszfoszfonátok hatásai.....	25
2.8.2. A biszfoszfonátok alkalmazása malignus folyamatokban.....	27
2.8.3. A biszfoszfonátok alkalmazása osteoporosisban.....	27
2.8.4. A biszfoszfonátok alkalmazása Paget-kórban .....	29
2.8.5. A biszfoszfonátok mellékhatásai a gyakorlatban .....	30
2.8.6. A hatóanyagcsoport jellemző interakciói .....	32

2.9. A betegek terápiás együttműködése .....	33
2.9.1. Az adherenciát befolyásoló tényezők osteoporosisban .....	34
2.10. Hiányosságok az osteoporosis ellátásában .....	35
3. Célkitűzések .....	38
3.1. Hipotézisek.....	40
4. Módszerek .....	41
4.1. Adherencia és életminőség felmérés .....	41
4.1.1. A vizsgálatban alkalmazott kérdőívek .....	41
4.1.2. Statisztikai kiértékelés.....	43
4.2. Biszfoszfonátok OEP adatainak elemzése .....	43
4.2.1. Kiértékelés.....	44
4.2.2. Az ábrákon szereplő származtatott értékek .....	44
4.2.3. Limitációk .....	45
4.3. BRONJ betegek azonosítása .....	46
4.3.1. A vizsgálat elrendezése .....	46
4.3.2. Adatbázis és adatgyűjtés .....	46
4.3.3. A betegek adatainak vizsgálata .....	48
5. Eredmények.....	50
5.1. Adherencia és életminőség.....	50
5.1.1. Gyógyszeres terápia, poroticus törések, T-score és krónikus társbetegségek .....	51
5.1.2. Az osteoporosis fontossági sorrendje .....	53
5.1.3. A gyógyszeres adherencia és a vizsgált faktorok összefüggései.....	56
5.1.4. EQ5D.....	61
5.2. Biszfoszfonátok forgalma Magyarországon 2006-2014 .....	62
5.2.1. A gyógyszerek éves terápiás költsége, finanszírozása és térítési díjai osteoporosisban .....	67
5.2.2. A gyógyszerek éves terápiás költsége, finanszírozása és térítési díjai onkológiában .....	72
5.3. BRONJ a magyar biszfoszfonát populációban.....	76
5.3.1. Glükokortikoid társ gyógyszer hatása .....	81
6. Megbeszélés .....	83
6.1. A nonadherencia szempontjából veszélyeztetett betegcsoportok azonosítása .....	83
6.2. Biszfoszfonát készítmények a hazai terápiában .....	89
6.2.1. A biszfoszfonátok hazai felhasználásának következményei .....	92
6.3. BRONJ kialakulásának jellemzői és rizikófaktorai a hazai adatok alapján .....	96

7. Következtetések .....	102
7.1. A hipotézisek vizsgálatának eredményei .....	102
7.2. Új tudományos eredmények.....	104
7.2.1. Az osteoporosisban szenvedő betegek adherencia és életminőség vizsgálatának új tudományos eredményei.....	104
7.2.2. A biszfoszfonát által okozott állcsont-osteonecrosis hazai vizsgálatának új tudományos eredményei.....	105
8. Összefoglalás.....	106
9. Irodalomjegyzék.....	108
10. Saját publikációk jegyzéke.....	150
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk jegyzéke .....	150
10.2. A disszertációtól független publikációk jegyzéke .....	150
11. Köszönetnyilvánítás .....	151
Függelék.....	152
Adherencia és életminőség: TUKEB Engedély és kérelem .....	152

**RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

ÁEEK	Állami Egészségügyi Ellátó Központ
ATC	A gyógyszerek Anatómiai, Terápiás és Kémiai osztályozása
ATP	Adenozin-trifoszfát
BMD	Bone Mineral Density, csontdenzitás
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenic Protein
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BP, BP-k	Biszfoszfonát, Biszfoszfonátok
BRONJ	Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw, Biszfoszfonát által indukált állkapocs osteonecrosis
CTX	Kollagén I típusú C-terminális telopeptid
CYP	Citokróm P izoenzimes család
DDD	Defined Daily Dose, Napi Terápiás Dózis
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
DNS	Dezoxiribonukleinsav
DOT	Days of Therapy, Terápiás napok száma
EPAR	European Public Assessment Report
EQ5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Levels általános életminőséget mérő kérdőív
EU 27	Európai Unió 27 tagállama
Eü90%, Eü70%	Emelt, kiemelt indikációhoz kötött 90%-os, illetve 70%-os támogatási kategória
FRAX	Fracture risk assessment tool
GI	Gasztrointesztinális
GIO	Glükokortikoid-indukálta osteoporosis
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP 1,2	Glucagon-like peptide 1, 2 típus
IBD	Inflammatory Bowel Disease, Gyulladásos bélbetegség
IGF-1	Insuline-like Growth Factor 1 típus
IgG	Immunglobulin-G
IOF	International Osteoporosis Foundation
iv.	intravénás
LDL	Low density lipoprotein
LHRH	Luteinizáló hormon releasing hormon
MOOT	Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
MPA	Medroxyprogeszteron-acetát
MPR	Medication Possession Ratio: a vényre felírt napokban kifejezett gyógyszeradagok és a vénykiváltások között eltelt idő hányadosa

Mrd	Milliárd
mg	milligramm
MRONJ	Medication-related osteonecrosis of the jaw, gyógyszer által okozott állkapocs osteonecrosis
NE	Nemzetközi Egység
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
ng	nanogramm
NSAID	Nemszteroid gyulladásgátló
NTX	Prokollagén I típusú N-terminális propeptid
OENO	Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
ONJ	Osteonecrosis of the jaw, állkapocs-osteonecrosis
OP	Osteoporosis, csonttrikulás
OR	Odds ratio, Esélyhányados
ORFI	Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
PM	Postmenopausalis
PMOP	Postmenopausalis osteoporosis
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B Ligand
rhPTH	Rekombináns humán parathormon
RTD	Relatív Teljes Dózis
SD	Standard Deviáció
se	serum
SERM	Szelektív Ösztrogén Receptor Modulátor
TAJ	Társadalombiztosítási Azonosító Jel
TGF $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
TIH	Tumor-által indukált hypercalcaemia
TKI	Tirozin-kináz inhibitor
TNF $\alpha$	Tumornekrózis faktor $\alpha$
TTT	A gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásra történő befogadásakor a NEAK által adott, a konkrét gyógyszer-készítmény azonosítását szolgáló, 9 számjegyből álló Társadalombiztosítási Támogatási Termék kód.
TUKEB	Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-éti Bizottsága
USA	Amerikai Egyesült Államok
VAS	Vizuális Analóg Skála
WHO	World Health Organisation, Egészségügyi Világszervezet

**ÁBRÁK JEGYZÉKE**

1. ábra A biszfoszfonátok alkalmazási területei
2. ábra A csontban kialakuló változások, a biszfoszfonát terápia célja
3. ábra Az adherenciát befolyásoló tényezők osteoporosisban
4. ábra Hiányosságok az osteoporosis és a kistraumás törések megelőzésével kapcsolatban
5. ábra A magyar biszfoszfonát és BRONJ populáció meghatározásának módszere
6. ábra A vizsgálatban szereplő betegek által alkalmazott gyógyszerfélések
7. ábra Az osteoporosis rangsora és a krónikus társbetegségek száma
8. ábra Az osteoporosis fontossága a gyógyszercsoportokon belül
9. ábra Adherencia a különböző osteoporosis fontossági csoportokban
10. ábra Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 1.
11. ábra Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 2.
12. ábra Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 3.
13. ábra Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 4.
14. ábra Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 5.
15. ábra A betegek válaszainak (1,2,3) aránya az EQ5D dimenziói szerint az osteoporosis fontossági csoportokban
16. ábra EQ5D átlagértékek az osteoporosis fontossági csoportokban
17. ábra Éves DOT forgalom onkológia és osteoporosis (millió DOT) 2006-2014
18. ábra Elszámolt éves összes támogatás aránya osteoporosis és onkológia 2006-2014
19. ábra Ellátott terápiás évek száma - osteoporosis
20. ábra Ellátott terápiás évek száma - onkológia
21. ábra Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagonként - osteoporosis
22. ábra Elszámolt összes támogatás (Millió Ft) - osteoporosis
23. ábra Egy terápiás év átlagos térítési díja osteoporosisban 2006-2014
24. ábra Éves átlagos térítési díj és támogatás (Ft) arányainak változása ibandronát per os hatóanyag esetén - osteoporosis
25. ábra Egy terápiás év átlagos térítési díja (Ft) - onkológia

26. ábra Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagoként - onkológia
27. ábra Elszámolt összes támogatás (Millió Ft) - onkológia
28. ábra A kiváltott biszfoszfonát hatóanyagok százalékos aránya a *BRONJ* és a *Nincs BRONJ* csoportokban
29. ábra A biszfoszfonátok relatív teljes dózisa a *BRONJ* és a *Nincs BRONJ* csoportokban
30. ábra A Magyarországon alkalmazott biszfoszfonát készítmények forgalomba hozatali engedélyezése

## TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- I. táblázat A törési kockázatot fokozó faktorok és az alacsony csontsűrűség kockázati tényezői
- II. táblázat A biszfoszfonátok javallatai, hatóanyagai és általános dózisa
- III. táblázat Expediáláskor felmerülő biszfoszfonát mellékhatások
- IV. táblázat A betegek fő demográfiai és klinikai mutatói
- V. táblázat Betegek jellemzői az osteoporosis fontossági csoportokban
- VI. táblázat A vizsgálatban szereplő betegek életkora, neme, és az alkalmazott BP fő indikációja
- VII. táblázat A biszfoszfonát fő indikációja és a gyógyszerforma a vizsgált betegek körében
- VIII. táblázat Terápia váltás a per os és az intravénás biszfoszfonátot szedő betegek között
- IX. táblázat A biszfoszfonát hatóanyagok és a gyógyszerforma kumulatív hatása a BRONJ kialakulására a vizsgált populációban
- X. táblázat A BRONJ előfordulási arányának különbségei hatóanyagpáronként
- XI. táblázat A hazai forgalomba hozatalra engedélyezett biszfoszfonát hatóanyagok és általános dózisaik.

*Megjegyzés: Az értekezésben szereplő ábrák és táblázatok saját szerkesztésűek.*



## 1. BEVEZETÉS

Dolgozatom az osteoporosis (OP) gyógyszerészi gondozás témában végzett kutatómunkám eredménye. A hazai osteoporosis ellátás igen magas színvonalát az osteoporosis centrumhálózat kiépítése indította el, és a korszerű, folyamatosan fejlesztett szakmai protokollok megléte biztosítja. Az antiporoticus gyógyszerek finanszírozása és a gyógyszercsoportok által kínált választék lehetővé teszi a betegek ellátását az idiopathiás, a postmenopausalis, a férfi, valamint a secundaer osteoporosisok esetén is. Lakatos és munkatársai bizonyították, hogy adekvát kezelés és megfelelő beteggyüttműködés mellett a törési rizikót csökkentő gyógyszerek alkalmazása az egészségügyi rendszerre kevesebb terhet ró, mint a törések bekövetkezéséből adódó egészségügyi ellátások összessége [1].

Az osteoporosis ellátásakor több olyan tényezőt is figyelembe kell venni, ami a komplex antiporoticus terápia sikerét veszélyeztetheti. A betegek sokszor az első kistraumás törés bekövetkezéséig nem kerülnek az ellátórendszerbe, veszélyeztetettségük nem kerül előtérbe. Amennyiben gyógyszeres kezelést kell alkalmazni, a megkezdett terápia eredményének követése DEXA kontrollal megoldott, de a beteg számára nehéz, és gyakran évekig tartó folyamatos gyógyszerhasználat szükséges ahhoz, hogy a gyógyszerkészítmény hatása megnyilvánuljon. Vannak antiporoticumok, melyek szedése a betegektől nagy körültekintést, tervezést igényel, és a hosszú távú alkalmazás alatt a mellékhatások kialakulásának esélye is emelkedik.

Az International Osteoporosis Foundation (IOF) felmérései szerint az osteoporosis terápiák előírása 2001 óta nőtt, az 50 év feletti korosztály körében a terápiához jutó, jelentős törési rizikóval rendelkezők száma azonban csökkent [2]. Ez a terápiás szakadék előrejelzések szerint továbbra is növekedni fog, és az idősödő populáció miatt további egészségügyi költségnövekedés várható. A csonttrikulás törési rizikójának gyógyszeres megelőzése az optimálisnál kevesebb betegre terjed ki, ami a betegséggel kapcsolatos egészségpolitika változtatását is igényli [2].

Munkám célja a magyar OP betegek ellátásának gyógyszerészi szemmel történő feltérképezése, valamint azoknak a tényezőknek a feltárása volt, melyek az osteoporosisban szenvedő betegek gyógyszerészi gondozásakor a gyógyszeres

adherencia növelésének segítségével a terápia hatékonyságát növelhetik. Célomat három megközelítésben valósítottam meg. Az osteoporosisos betegek alacsony adherenciájának ismeretében elsőként elvégeztem egy felmérést azzal kapcsolatban, hogy a betegek a csontritkulást mennyire tartják meghatározónak az életvitelükben az – esetlegesen előforduló – egyéb krónikus megbetegedéseikkel összehasonlítva. A kérdőíves vizsgálat keretében a betegek a gyógyszeres terápiájukkal összefüggő kérdésekre is válaszoltak, az OP fontosságának felmérését az ezekre adott válaszok szerint is elvégeztem. A legkomolyabb probléma a gyógyszerek alkalmazásával összefüggésben a biszfoszfonát (BP) típusú gyógyszerkészítményekkel kapcsolatosan jelentkezett. Ezeket a gyógyszereket a betegek jelentős része szedi vagy kapja, mivel hatóanyagaikat az antiporotikus terápia első lépcsőjében alkalmazzák. Ennek nyomán kezdtem el behatóbban foglalkozni a BP hatóanyagcsoporttal. A gyógyszercsoport rendkívül kettőssége: a terápia alkalmazás két fő területe és a két területen azonos hatóanyagokból eltérő gyógyszeradagolással történő gyógyszeres terápiának a klinikumban jelentkező különbségei és hasonlóságai keltették fel leginkább érdeklődésemet. Gyógyszerészi hivatásom az onkológia területére is betekintést engedett, mely a BP típusú hatóanyagokkal kapcsolatban is új távlatokat nyitott. Látóterembe került az információs hiányosság, mely a betegek – és az egészségügyben dolgozó kollégák – felé esetleg hamis képet nyújt erről a gyógyszercsoportról, kihatva a gyógyszeres adherenciára az osteoporosisos betegek körében. Ekkor kaptam lehetőséget arra, hogy a BP-k mellékhatásai közül a BP-k által okozott állkapocs-osteonecrosisnak (BRONJ, nekrozis) hazai, valós adatokon történő vizsgálatában részt vehessek az osteoporosisban szenvedő betegek terápián maradásának fontosságát tűzve ki célul.

## **2. IRODALMI HÁTTÉR**

### **2.1. AZ OSTEOPOROSIS**

Az osteoporosis a csontváz generalizált, progresszív megbetegedése, melyre a csonttömeg megfogyatkozása, a csontminőség romlása jellemző. A csontok, a microarchitectura károsodása miatt porozitásuk növekedésével egyre törékenyebbek lesznek, a törési rizikó növekszik [3]. A csontvesztés észrevétlenül zajlik. A betegség klinikai jelentősége a kis traumára bekövetkező törések megjelenésében rejlik, mely a poroticus csont törékenységének szövődménye [4]. A betegek gyakran csak akkor észlelnék tüneteket, amikor az első típusos törés bekövetkezik.

### **2.2. EPIDEMIOLOGIA**

Magas prevalenciája miatt a csontritkulás súlyos egészségügyi probléma. Körülbelül minden harmadik másodpercben történik poroticus törés világszerte, ami becslések szerint körülbelül 200 millió embert érint [5,6]. Az OP prevalenciája az életkorral nő. Az Egyesült Államokban és Európában a postmenopausalis (PM) nők közel 30%-a szenved OP-ban, és az érintett nők kb. 40%-a, valamint a férfiak 15-30%-a számíthat poroticus törés bekövetkezésére a hátralévő életéveiben [7,8]. Az OP betegek arányának legmarkánsabb növekedésre az idősödő populációk esetében lehet számítani [9]. Az előrejelzések szerint a világon mindenütt növekedni fognak az OP-val kapcsolatos egészségügyi kiadások, legrohamosabban Kínában, Ázsiában, a Közel-Keleten és Latin-Amerikában [10-14].

Az összes poroticus törés kb. fele az USA-ban és Európában fordul elő. Az USA-ban az egészségügyi kiadások kb. 37%-át teszik ki az OP-val összefüggő költségek [15]. Az USA-ban kétmillió poroticus törés történik évente, és bár a csípőtörések előfordulása az összes törés közül csak a hetedik, a költségük 72%-ban fedi le az OP-hoz kapcsolódó összes költséget [16-19]. Kanadában kb. 30 000 csípőtörés fordul elő évente, és hasonló tendencia figyelhető meg: a megfelelő készítmények rendelkezésre állnak, azonban a kezelés lefedettsége valószínűtlenül alacsony [20]. Európában a betegséggel kapcsolatos költségek várhatóan a 2005-ös 32 Mrd Euróról 2025-re 38,5 Mrd Euróra fognak emelkedni [5].

Az OP-val összefüggő törések megnövekedett mortalitással is járnak, ez alól egyetlen kivétel az alkar törése [21]. 2010-ben kb. 43 000-re becsülték az EU-ban az osteoporoticus törésekhez köthető halálozást [22]. Az 50 év fölötti nők fele, a férfiak egyötöde szenved el csípőtörést világszerte, a törések aránya országoként, nemeként és korosztályonként is változik [6]. A csípőtörések esetén súlyos mozgásképtelenséggel és kimagasló mortalitással kell számolni. Ennél a töréstípusnál a legtöbb haláleset a törés utáni első 3-6 hónapon belül történik, melynek 20-30%-a közvetlenül a törésnek tulajdonítható [23,24]. 2050-re a csípőtörések globális incidenciája a férfiak körében az előrejelzések szerint akár 310%-ára, a nőknél 210%-ára nőhet [25]. Figyelembe kell venni, hogy a csípőtörést szenvedett nők mortalitása 10-20%-kal nagyobb, mint kortársaiké, a férfiak a nőkhöz képest magasabb abszolút rizikóval rendelkeznek a csípőtörés, mint a csigolyatörés szempontjából, valamint hogy a csípőtörést elszenvedettek felének volt megelőző törése valamilyen jellemző helyen, és a megelőző törés kétszeresére növeli a törési rizikót [25-33]. A csuklótörés jellemzően a 65 év fölötti korosztályban a nők körében fordul elő. A korszpecifikus incidenciája a kaukázusi nők esetén 45 és 60 év között emelkedik. Európában az éves incidenciája ebben a töréstípusban férfiak és nők körében 1,7, illetve 7,3 per 1000 személy-év [34]. A csuklótörés korai és érzékeny jelzője a férfiak csonttörékenységének [27]. A férfiak csak a csuklótörések kb. 15%-át szenvedik el, és ez még az életkor előrehaladtával sem mutat jelentős emelkedést [35].

### **2.2.1. EURÓPA**

Európában a csigolyatörések incidenciája és prevalenciája is emelkedik mindkét nemben [36]. A korösszetétel változásával a csontritkulás prevalenciája nő, a törések gyakorisága emelkedik [37]. A PM nők esetében a fracturák előfordulásának valószínűsége a további élet évekre meghaladja az emlőrák bekövetkezésének valószínűségét: kb. 12%. Nyugat-Európára vonatkoztatva a fracturák előfordulásának valószínűsége 40%-ot is meghaladja, amely a koronáriamegbetegedések előfordulási valószínűségéhez tart. 2000-ben a becslések szerint 620 ezer új csípőtörés, 574 ezer új alkar, 250 ezer új felkar és 620 ezer új csigolyatörés lehetett egész Európában az 50 év fölötti korosztályban (férfiak és nők együtt), mely összességében a világ összes osteoporoticus töréseinek 34,8%-át teszi ki [38]. A törések 2/3-a nők körében fordult elő [39-41].

### 2.2.2. MAGYARORSZÁG

A megbetegedés az EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) tanulmány szerint hazánkban kb. 900 ezer főt érint, 2:1 arányban nőket és férfiakat az 50 év feletti korosztályban. A csípőtáji törésekhez kapcsolódó mortalitás egy éven belül 12-20% között mozog, és csak a betegek kb. 20%-a gyógyul meg teljesen. A csigolyatörések közül kb. minden tizediket sikerül megfelelő időben diagnosztizálni. A 60-90 éves korosztályban a combnyaktörést szenvedett, műtött betegek 9%-a egy hónapon belül, 30%-a egy éven belül meghal [42,43].

A 2004 és 2010 közötti időszakban a magyar OP populációban a törések száma jelentősen csökkent abszolút értékben és betegszámra standardizálva is [1]. Ezt az eredményt Lakatos és munkatársai a hatékony kezelési lehetőségek mellett a megfelelően működő ellátórendszernek, az osteoporosis centrumhálózatnak tulajdonították [44,45]. Kimutatták, hogy a társadalombiztosítási kiadások a törésszám csökkenésével szintén csökkentek, a konkrét adatok szerint 2008 és 2010 között kb. 10 Mrd Ft-tal fizetett ki a kassza kevesebbet az OP betegek töréseinek ellátására, mint az azt megelőző időszakban. Az OP gyógyszerek támogatása akkor évente kb. 3,5 Mrd Ft volt, mely gyakorlatilag teljes egészében megtérült a kezelés rendszerének hatékonysága miatt [1].

Az OP centrumok kialakítását az 1995-ben a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT) által elindított Nemzeti Osteoporosis Program keretében valósították meg [46]. Ennek keretében a szakorvosi ellátás, a diagnosztikus műszerek komplex és centralizált hálózatát fejlesztették ki. A nemzeti programban a prevencióra is hangsúlyt fektettek: beteggyesületek, betegklubok jöttek létre, bővítették a lakosság ismereteit OP témában, és hazánkban is felhívják a figyelmet az OP fontosságára a Nemzetközi Osteoporosis Nap alkalmából szervezett eseményeken. A program része a Nemzeti Népegészségügyi Programnak is, melynek égisze alatt hozták létre a MOOT „Ne törj!” programját, valamint az ORFI „Patikaprogramját” is. Ez utóbbi az OP betegek ellátórendszerbe kerülését célozta meg [46].

Hazánkban évente 30-40 000 csigolyatesttörés, 25-28 000 distalis radius törés, 15 000 csípőtáji (combnyak és pertrochanter) törés és kb. 8-10 000 proximális humerustörés fordul elő [47-52]. Az életkor emelkedésével a mortalitás nő, gyakoriak a szövődmények

(pneumonia, mélyvénás thrombosis, pulmonalis embolia, keringési elégtelenség) is. A distalis radius törés után a csípőtörés várható bekövetkezésének esélye 1,5-2-szeresre nő, a csigolyatest ismételt törésének rizikója 8-12-szeres, a csípőtáji törésé 2-2,5-szeres [52]. Ezek alapján a korábban típusos törést szenvedett betegek szűrése nagyon nagy jelentőséggel bír. A fenti eredmények ellenére 2012-ben Lakatos és munkatársai úgy találták, hogy az OP kezelésére jellemző terápiahűség a PM nők körében még mindig igen alacsony [53].

### **2.2.3. ÖSSZEHASONLÍTÁS MÁS KRÓNIKUS MEGBETEGEDÉSEKKEL**

A csontritkulás sokkal gyakoribb, mint a nagy figyelmet kapó más betegségek: az emlőrák kockázata pl. minden kilencedik kaukázusi nőt érint, a csontritkulásé minden hatodikot [54]. Az összes klinikai figyelmet érdemlő poroticus törés élethossziglani kombinált rizikója kb. 40%, mely a kardiovaszkuláris megbetegedések rizikójával összemérhető [55]. A 45 év fölötti nők körében a csontritkulás több kórházi ápolási napot eredményez, mint más megbetegedések, köztük a diabétesz, a myocardialis infarctus vagy az emlőrák [36]. Európában az OP több mozgáskorlátozottságot/rokkantságot és életév-vesztést okoz, mint a rheumatoid arthritis, de kevesebbet, mint az osteoarthritis. A malignus megbetegedéseket alapul véve az OP költségei a tüdőrákot nem tekintve a rákos megbetegedések összes költségével összevethetők [56].

### **2.3. AZ OSTEOPOROTICUS TÖRÉSEK JELENTŐSÉGE**

OP-ban a trabecularis és a corticalis csontállomány is csökken. A csonterő megtartásában a trabecularis csontvesztés mértékétől függően nő a corticalis állomány szerepe [57]. Az osteoporosis postmenopausalis (PM) formája a leggyakoribb, de senilis és secundaer formák is egyre gyakoribbak. A PMOP jellemzője, hogy elsőnek a trabecularis csontvesztés jelenik meg, csak a kórkép előrehaladtával terjed ki a folyamat a corticalisra [57]. Ennek következménye, hogy először a csigolyák és a radius distalis vége érintettek, majd idősebb korban kerülnek dominánssá a humerus proximális és a csípőtáj törései. A csigolyatörések többsége észrevétlen marad, kevesebb, mint 10%-uk eredményez hospitalizációt, még akkor is, ha fájdalommal és lényeges életminőség-csökkenéssel járnak [55,58].

### 2.3.1. A CSONT SZERKEZETÉNEK VIZSGÁLATA

A csontsűrűség mérése (denzitometria) több módszerrel lehetséges [59-61]. A legelterjedtebb módszer a csont röntgen-abszorpcióján alapul (DEXA vagy DXA: dual energy X-ray absorptiometry), mert a röntgensugarak elnyelése nagyon érzékenyen arányos a szövetek kalcium tartalmával. A BMD-t (Bone Mineral Density,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) az egészséges fiatalkori csúcs-csonttömeghez viszonyítják, és a különbséget a fiatal populáció normálértékének szórásában (SD) fejezik ki: ez a T-score. Általában T-score-on alapvetően a combnyakon mért értéket értik. Z-score: a korrall és nemmel korrigált BMD-értéktől való eltérés SD-ben kifejezve. A WHO a T-score értékek szerint az alábbi kategóriákat határozza meg [62]:

T-score > -1,0 SD	egészséges csontozat
-1,0 > Tscore > -2,5	osteopenia
-2,5 > T score	osteoporosis
-2,5 > T score + 1 vagy több poroticus törés	súlyos osteoporosis.

A DEXA limitációi: osteomalacia miatt a csontmátrixot alulbecsülhetik, mert a mineralizáció nem megfelelő, a csípő vagy a csigolyák osteoarthrosisa vagy osteoarthritis, megelőző törés vagy scoliosis megnehezítheti a korrekt mérést [63-67]. Egyéb technikák, mint a kvantitatív ultrahang (QUS: quantitative ultrasound), a perifériás DEXA, és a digitális röntgen-radiogrammetria kevésbé elterjedtek.

### 2.3.2. A TÖRÉSI RIZIKÓ BECSLÉSE

Mivel az OP a beteg és a társadalom számára is a törések következtében válik elsősorban jelentőssé, a törések bekövetkezésének valószínűsége alapján történik a kezelés, az OP terápia elsődleges célja is a törési rizikó csökkentése. A törési rizikó egyik meghatározó eleme a BMD [68]. Jó megközelítéssel egyszerűsítve a törési rizikó 1SD T-score csökkenésre 1,5-ről 3,0-ra nő [69]. A különböző technikák és a különböző törési helyek között azonban különbségek vannak, ezen kívül a BMD predikciós értéke attól is függ, milyen jellegű törést szeretnénk előre jelezni [70,71]. A BMD azonban önmagában nem elég a törési rizikó becslésére, emiatt születtek meg a rizikószámító „eszközök”, mint a Garvan fracture risk calculator, a QFracture<sup>TM</sup>, vagy a ma leginkább használatos, és már

a magyar OP finanszírozásnak is részévé tett FRAX® (Fracture risk assessment tool) [72-84].

A WHO 2008-ig érvényben lévő definíciója szerint csonttrikulásosnak kellett tekinteni a beteget, ha a T-score értéke legfeljebb -2,5, valamint a törés független kockázati tényezőjeként vették figyelembe a csont ásványianyag tartalmát [85]. Amint azt fentebb már tárgyaltam, az egyéni törési kockázat megállapítása több faktor figyelembe vételét is megköveteli [86]. A magyar szakmai irányelv ma már alapdiagnosztikai lépésként kezeli a FRAX®-ot, és megfontolandónak tartja a kezelést, amennyiben a major törések rizikója 20%, illetve ha a csípőtörési rizikó 3% fölött van [3]. A hazai finanszírozásba 2016 augusztusában került be a FRAX alapján számított 10 éves törési kockázat az Eü70% 9. pont támogatott indikációi közé [87]. A kezelt betegek valós törési rizikójáról Ferencz és munkatársai, majd Péntek és munkatársai végeztek felmérést, utóbbi FRAX alapján [88,89]. Péntek és munkatársai a finanszírozási kritériumrendszert FRAX® értékekre konvertálták. Eredményeik szerint a magyar 50 év fölötti korosztályban primaer prevencióban már 5-14%-os törési rizikó fölött támogatottak a terápiák, törésen átesett betegeknél ez 10-20%, mindig az életkort is figyelembe véve [90]. A major és a csípőtörések rizikója is növekszik az életkor előrehaladtával a megelőző töréssel nem rendelkező PMOP nők között [89]. Azt találták, hogy a kezelt betegeknél a csípőtörés rizikója eléri a 3%-os, a major törése azonban nagyrészt nem éri el a 20%-os küszöbértéket, ami azt mutatja, hogy a FRAX önmagában nem lehet a finanszírozás alapja. A megfelelő alkalmazhatóságot hazai epidemiológiai és egészség-gazdaságtani elemzéseknek kellett alátámasztani, előkészíteni, melynek irányában Lakatos és munkatársai, valamint Kincse és munkatársai végeztek szisztematikus elemzéseket [1,91].

## **2.4. RIZIKÓFAKTOROK**

A betegség diagnózisa a csontsűrűség mérésen alapul, azonban az osteoporoticus törést szenvedettek között sok a normál csontsűrűségű beteg, valamint a törést nem szenvedett betegek között is vannak alacsony csontsűrűségűek [92]. A BMD mellett tehát figyelembe kell venni az OP rizikófaktorait, melyeket az I. táblázatban foglaltam össze. Legfontosabb validált rizikófaktor az életkor: a kor változásával ugyanaz a T-score



ugyanazzal a technikával azonos helyen mérve más törési rizikót jelent, tehát a kor a BMD-től függetlenül önmagában rizikótényező [94].

### I. táblázat – A rizikófaktorok csoportosítása [3,8,9,33,55,58,84,93,95-99]

NEM BEFOLYÁSOLHATÓ RIZIKÓFAKTOROK	BEFOLYÁSOLHATÓ RIZIKÓFAKTOROK	
KOR, NEM (NŐI NEM), ETNIKUM MENOPAUSA, MEGELŐZŐ TÖRÉS CSALÁDI ANAMNÉZISBEN CSONTRITKULÁS	NAGY RÉSZÜK DIREKT HATÁSSAL VAN A CSONT BIOLÓGIÁJÁRA, ÉS A CSONTDENZITÁS CSÖKKENÉSÉT OKOZZA, DE NÉHÁNYUK A TÖRÉSI RIZIKÓT A CSONTHATÁSTÓL FÜGGETLENÜL IS EMELI	
<b>SECUNDAER RIZIKÓFAKTOROK:</b> GYÓGYSZERES TERÁPIÁVAL ÖSSZEFÜGGŐ, VAGY MÁS MEGBETEGEDÉSSEL KAPCSOLATOS FAKTOROK	ALKOHOLFOGYASZTÁS DOHÁNYZÁS KIS TESTTÖMEGINDEX VITAMINHIÁNYOS ÉTKEZÉS D-VITAMIN HIÁNY	ELÉGTELEN KÁLCIUMBEVITEL ÉTKEZÉSI ZAVAROK MOZGÁSHIÁNY GYAKORI ELESÉS
HISTERECTOMIA HOSSZÚTÁVÚ GLÜKOKORTIKOID TERÁPIA RHEUMATOID ARTHRITIS FÉRFIAK PRIMAER VAGY SECUNDAER HYPOGONADISMUSA		
TÖRÉSI KOCKÁZATOT FOKOZÓ TÉNYEZŐK	ALACSONY CSONTSÚRÚSÉG KOCKÁZATI TÉNYEZŐI	
58 KG ALATTI TESTTÖMEG CSÍPŐTÖRÉS A SZÜLŐI ANAMNÉZISBEN FELNŐTTKORI KISTRAUMÁS TÖRÉS AZ ANAMNÉZISBEN 4 EGYSÉG VAGY ANNÁL TÖBB ALKOHOL FOGYASZTÁSA NAPONTA REUMATOID ARTHRITIS GYÓGYSZERES KEZELÉSE FOKOZOTT CSONT-TURNOVER ELESÉS FOKOZOTT KOCKÁZATÁVAL JÁRÓ ÁLLAPOTOK SZISZTÉMÁS KORTIKOSZTEROID KEZELÉS 3 HÓNAPNÁL HOSSZABB IDEIG (PREDNISOLON MIN. 5MG VAGY EKIVALENS)	22KG/M <sup>2</sup> ALATTI BMI TESTTÖMEG 10%-ÁNÁL NAGYOBB SÚLYVESZTÉS CSONTRITKULÁS A CSALÁDI ANAMNÉZISBEN SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA CROHN-BETEGSÉG GYÓGYSZERES KEZELÉSE KORAI MENOPAUSA (45 ÉV ALATT) POROGÉN GYÓGYSZEREK SZEDÉSE HYPERTYREOSIS KRÓNIKUS MALABSORPTIO, MALDIGESTIO, ALULTÁPLÁLTSÁG	GLÜKOKORTIKOID TÚLTERMELÉS SZERVTRANSZPLANTÁCIÓ UTÁNI ÁLLAPOT I. TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS (IDDM) HYPOGONADISMUS MIATTI ÖSZTROGÉN HIÁNY KRÓNIKUS MÁJ- ÉS VESEBETEGSÉG DOHÁNYZÁS RENALIS HYPERCALCIURIA TARTÓS IMMOBILITÁS

A másodlagos OP alacsony BMD-t kiváltó okai: a glükokortikoid-expozíció, a rheumatoid arthritis, valamint a diabetes mellitus II. típusa [100-102]. A következő gyógyszerhatóanyagok is befolyásolják a csontok állapotát: glükokortikoidok, immunszuppresszánsok (kalmodulin/kalcineurin-foszfataz inhibitorok), thyroid hormonok (L-thyroxin), szteroidok (MPA, LHRH agonisták), aromatáz-inhibitorok, bizonyos antipszichotikumok, bizonyos antikonvulzívumok, antiepileptikumok, lítium, methotrexát, antacidok, protonpumpa-inhibitorok. A glükokortikoidok hatása a csontokra gyors és dózisfüggő, aminek következtében erős csontvesztés jelenik meg már a kezelés első 6 hónapjában, valamint a PMOP nők között jellemzőek az aszimptomatikus csigolyatörések [36]. Bár a guideline-ok felhívják a figyelmet a glükokortikoidokkal kezelt betegek csontjainak védelmére, ellátási hiányosság itt is megfigyelhető [103-106].

#### 2.4.1. A TÖRÉSI RIZIKÓ BIOKÉMIAI MUTATÓI

A csontformáció specifikus biokémiai markerei a szérumban a teljes és csontspecifikus alkalikus foszfatáz, az osteocalcin, valamint a C- és N terminális I. típusú kollagénextenziós peptidok [46]. A csontreszorpció markerei a vizeletben a hidroxiprolin, valamint a vizeletben és a szérumban a kollagén keresztkötések: piridinolin- és deoxipiridinolin-keresztláncok, C- és N- telopeptidek (CTX, NTX),  $\beta$ -crosslaps. Ezek a markerek a diagnózis felállítása, a törési rizikó becslése, a gyógyszeres terápia indikációja és a kezelés hatékonyságának mérése szempontjából is fontosak. A menopausa után a csontmarkerek szintje a vérben és a vizeletben emelkedik, és a tanulmányok szerint a markerek szintje arányos a csontvesztéssel, ami a törési rizikó becslésére is alkalmazható lehet a PM nők esetében [107-110].

#### 2.5. FÉRFIAK OSTEOPOROSISA

A férfi populáció gyorsan idősödik világszerte: 2050-re a 60 év fölötti férfiak száma megtízszereződik [7-9,28,28,31]. A 60 év fölötti férfiak száma Európában, Észak-Amerikában és Óceániában emelkedik, Ázsiában és Latin-Amerikában viszont exponenciálisan emelkedik [12,13,111,112]. Az OP férfiakban jelentkezhet primaer/idiopathiás és secundaer formában is, pl. glükokortikoid alkalmazás, vagy a szexuálhormonok alacsony szintje miatt. A poroticus törések férfiaknál kevésbé gyakoriak, mint nők esetén, de ha előfordulnak, nagyobb mértékben okoznak mozgásképtelenséget és halált, mint a nőknél [113]. Mindösszesen minden ötödik férfi szenved el osteoporoticus törést az 50 év fölötti korosztályban [114-116]. Ez a gyakoriság magasabb, mint a prosztatataráké [117].

A férfiak fiatal felnőtt korban jelentősebb csúcs-csonttömeget építenek, mint általában a nők. Az androgén hormonok növelik, az ösztrogének csökkentik a corticalis vastagságát [118]. Nők esetében kimutatták, hogy a csúcs-BMD 10%-os növekedése 13 évvel későbbre tolhatja az OP kialakulását [119]. A férfiak idősebb korban szenvedik el első töréseiket, ezért is lehetnek a töréseknek komolyabb következményei. Az időskori trabecularis csontvesztés mechanizmusa férfiakban más, mint nőkben. A férfiakban a trabecularis elvékonyodás az IGF-1 csökkenésével lehet összefüggésben, míg a nőknél a (főként hosszanti) trabeculák felszívódása jellemző a menopauzával bekövetkező

ösztrogénhiány miatt. 70 év fölött a corticalis csontvesztés is felgyorsul, illetve az épülés nem tart egyensúlyt a reszorpcióval [120]. A férfiak esetében másodlagos OP gyakori okai: Cushing szindróma, vagy krónikus kortikoszteroid-alkalmazás (5 mg/nap prednisolon ekvivalens fölött 3 hónapnál tovább), alkoholizmus, primaer vagy secundaer hypogonadismus (se tesztoszteron < 300ng/dl), elégtelen kalcium bevitel, D-vitamin hiány, dohányzás, genetikai okok. [121].

Az EU 27 tagállamában a 2013-as IOF jelentés szerint 2010-ben 5,5 millió OP-ban szenvedő férfi volt, és 1,2 millióan szenvedtek el poroticus törést [39,122,123]. Több, mint 168 ezer csípőtörés történt a férfiak körében, ami 28%-a az összes csípőtörésnek. Az USA-ban 2005-ben 595 ezer poroticus törés történt a férfiak körében, ebből 74 ezer csípőtörés, melynek emelkedése várható [17,124]. Az orosz adatok szerint a csípőtörés mortalitása a férfiaknál nagyon jelentős: 45-52% is lehet [125]. A csípőtörést szenvedő férfiak jelentős része már megelőző töréssel is rendelkezik [28,29,31]. A törésen átesett férfiak kb. 20%-a kap megfelelő antiporoticus kezelést, és jellemző a férfiakat is érintő secundaer prevenció általános hiánya [29]. Az androgén-deprivációs terápiában részesülő betegek OP ellátása sem megoldott. Férfiak esetén három tipikus hiányosság fedezhető fel általánosságban az OP ellátásban: secundaer törésmegelőzés elégtelensége, giudeline-ok hiánya (hazánkban létezik ilyen [121]), elérhető gyógyszerkészítmények hiánya [29].

### **2.5.1. A FÉRFI OSTEOPOROSISBAN ALKALMAZHATÓ GYÓGYSZEREK**

Az alendronát hypo- és eugonád férfiakban, valamint androgén depriváció és glükokortikoidok mellett is hatásos, növeli a BMD-t és csökkenti a csontturnover-markereket [126-129]. A rizedronát növeli a BMD-t, és férfiak primaer OP-ában csökkenti a vertebralis törések incidenciáját [130,131]. Az intravénás ibandronát növeli a BMD-t és csökkenti a turnover-markereket férfi OP-ban is [132]. Az androgén-deprivációs vagy glükokortikoid terápia mellett havonta adagolt zoledronsav növeli a BMD-t, és csökkenti a vertebralis és a non-vertebralis törések incidenciáját is [120,133-136]. A denosumab hatékony primaer és androgén-depriváció eredetű OP-ban is, a vertebralis törések incidenciáját és progresszióját is csökkenti [137-139]. A teriparatid hypo- és eugonadismusban, valamint GIO-ban is növeli a BMD-t, és csökkenti a vertebralis törések incidenciáját [140,141]. A tesztoszteron hypogonadismusban növeli a

BMD-t, és a keringő csontmarkereket is, de törésmegelőző hatását nem vizsgálták [142,143].

## **2.6. AZ OSTEOPOROSIS PREVENCIÓJA**

Az OP prevenció szintjén meg kell különböztetni a csonttrikulás prevencióját a csonttörés prevenciójától. A csonttrikulás prevencióját már gyermekkorban meg kell kezdeni, ami elsősorban népegészségügyi feladat. Az elsődleges prevenció alatt a megfelelő fizikai aktivitás fenntartását, a megfelelő életmód kialakítását, valamint a károsító tényezők kerülését értjük, valamint ide tartoznak a csonttrikulás megelőzésére irányuló szűrőprogramok is. A törésprevenció első szintje postmenopausában a fokozott törési rizikóval rendelkezők – akár gyógyszeres – kezelése. A kezelés alapelemei a kalcium és D-vitamin pótlása, a fizikai aktivitás megfelelő szintre hozása és a gyógyszeres terápia [3]. A másodlagos prevenció szintjén már egyértelműen a csonttörés megelőzéséről beszélhetünk, melynek alapja a megfelelő kalcium és D-vitamin bevitel. A 65 év feletti magyar lakosság kb. 30%-a D-vitaminhiányos. A másodlagos törésprevenciót több országban (pl.: Egyesült Királyság, Ausztrália stb.) egy közvetítő szerepének bevonásával oldották meg, aki a beteget az ortopéd-traumatológus a háziorvos és a reumatológus közötti háromszögben vezeti, a megfelelő gyógyszeres terápia fenntartásához is hozzájárul [99,144-147]. A harmadlagos prevenció a már törést elszenvedett betegek törésprevenciója, mely lehet gyógyszeres és nem gyógyszeres.

## **2.7. ANTIPOROTICUS KEZELÉSEK**

Általánosságban kevesebb, mint a betegek 20%-a kap töréscsökkentő kezelést az osteoporoticus törés bekövetkezése utáni egy éven belül [148-150]. A törésekkel összefüggő egészségügyi költségek 2010-ben kb. 37 Mrd Eurót tettek ki, beleértve a gyógyszeres kezeléseket is. Az Európai adatok szerint a betegek 9-22%-ban kapnak kezelést az OP betegek [151-153]. Az Egyesült Királyságban a nem csípőtörötték 33%-a, a csípőtörötték 60%-a kap megfelelő OP kezelést [154]. Az USA-ban 318 kórházban kezelt 51 ezer csípőtörésen átesett beteg vizsgálata azt az eredményt hozta, hogy báziskezelést a betegek 6,6%-a, antireszorptív kezelést 7,3%, kombinált kezelést 2% kap [155].

Az antiporoticus kezelések jellemzőit összefoglalva Giangregorio és munkatársai publikálták 2006-ban a következő megállapításokkal: a csigolyatörésen átesettek részére több kezelést ajánlottak fel, mint a nem csigolyatörést szenvedetteknek; az idősebb betegeknel több a diagnosztizált OP, de a fiatalabbak inkább kapnak kezelést; a férfiak kezelése kisebb arányú, mint a nőké, a törés utáni elesések dokumentációja nem megfelelő [149].

### **2.7.1. A KEZELÉS ELINDÍTÁSA**

A kezelés megkezdése nem (csak) a BMD-től függ, elvben elkezdhető a BMD ismerete nélkül is a megfelelő rizikófaktorok megléte esetén (életkor, nem, BMI, klinikai rizikófaktorok). Ezek alapján a magas rizikójú betegek kezelése megkezdhető, az alacsony rizikójú betegeknel beavatkozás nem szükséges. A közepes rizikójú betegeknel szükséges BMD mérést végezni, ami alapján a törési rizikó becslését felül kell vizsgálni, és ez alapján a magas rizikójú betegeket kezelni kell. A BMD a terápia monitorozására is alkalmas, a töréssel rendelkező betegek esetén erre használatos [3].

A kezelés szükségességét több guideline-ban is a BMD alapján határozzák meg, mert a BMD a törési rizikó döntő meghatározója. Ez az ún. intervenciós küszöbérték országonként változó a törési rizikó és a mortalitás változása miatt, és általában az életkorról nő. A küszöbérték számítása férfiaknál alapvetően a PM nőkével megegyező. Az intervenciós küszöbök -3SD és -1,5SD között mozognak a klinikai kontextustól, az országtól és az egészségügyi gazdasági faktoroktól függően. Az intervenciós küszöböt, a terápia költségei és hatékonysága alapján, általában ott állapítják meg, ahol a megelőző töréssel nem rendelkező betegeknel a korra jellemző 10 éves törési rizikó eléri a töréssel rendelkező azonos korú betegeket [156-159]. Életkortól függő abszolút töréskockázatot, azaz korról változó intervenciós küszöböt alkalmaznak az Egyesült Királyságban, Franciaországban és Svájcban is [2,160]. Az USA-ban és Németországban fix, kortól független intervenciós küszöböt állítottak fel [161].

A töréssel rendelkező betegek gyógyszeres kezelését mindenképpen megkezdik, mivel a megelőző törés akkora rizikót jelent, hogy a kezelés szükségessége nem vitatható. A megfelelő kalcium- és D-vitamin ellátás biztosítása minden életkorban fontos a csontok megfelelő szerkezetének biztosítására. A fehérjebevitel biztosítása a vázizomrendszer

fenntartásának fontos eleme, és a törés utáni állapotban kialakuló komplikációkat is csökkenti [162].

## **2.7.2. AZ OSTEOPOROSIS GYÓGYSZERES KEZELÉSE**

A csonttritkulás terápiájának kulcskérdése a fokozott törési rizikójú betegek azonosítása és kezelése [89]. A terápia elsődleges célja a csonttörések megelőzése [2]. A hatékony és költségkímélő terápia alapja a fokozott törési rizikóval rendelkező betegek azonosítása, és az, hogy ők kapjanak adekvát kezelést. A jelenleg érvényes irányelvek szerint a kezelés indokolt csonttritkuláshoz köthető csigolya-, illetve proximalis combcsont törése után, adekvát trauma nélkül létrejött végtagsonttörés után és csökkent csontsűrűség (T-score  $\leq -2,5$ ), illetve fokozott abszolút töréskockázat (FRAX) esetén.

### **2.7.2.1. BÁZISTERÁPIA**

Az OP bázisterápiája a kalcium- és D-vitamin ellátottság megfelelő szinten tartásán alapul. Az ideális kalcium bevitel 1000-1200 mg/die, az ideális D-vitamin szubsztitúció 1000-2000 NE/die. Emellett megfelelő mozgásterápiát kell alkalmazni, mely az izomerő növelésére is törekszik [163]. A nemgyógyszeres kezelés az esésmegelőzésre, illetve az esés közbeni csontvédelemre helyezi a hangsúlyt. Alkalmazhatók csípővédő nadrágok, fizioterápia, balneoterápia.

### **2.7.2.2. HORMONOK**

A hormon alapú terápia – ösztrogén és progesztagén szekvenciális készítmények – azoknál a korai posztmenopauzában lévő nőknél jöhet szóba, a PM első 10 évében, akiknél a változókorra jellemző tünetek hátrányosan befolyásolják az életminőséget. Az ösztradiol pótolja a változó korban lévő nők hiányzó ösztrogén termelését és enyhíti a menopausalis tüneteket, és megelőzi a csontvesztést a változó kor vagy a petefészkek eltávolítása után. Az ösztrogének serkentik az endometrium növekedését, ezért (szintetikus) progesztagénnel (pl.: noretiszteron-acetát) kombinálják, hogy az endometrium hyperplasia és rák kockázatának növekedése minél kisebb mértékű maradjon. A mellékhatások jelentősége és súlyossága miatt évente felül kell vizsgálni a kezelés kockázatait és előnyeit, ezzel együtt is a terápia legfeljebb 5-10 évig tarthat. A hormonterápia alatt emelkedhet a stroke, az emlőcarcinoma, a petefészekrák és a

mélyvénás trombózis, tüdőembólia kockázata is. Elsődleges prevencióban a hormonkezelés nem számít elsővonalbeli kezelésnek. Jelen álláspont szerint 60 év alatt a terápia haszna meghaladhatja a kockázatot, amennyiben egyéb ellenjavallat nincsen [164,165].

### **2.7.2.3. SERM**

A szelektív ösztrogén-receptor modulátor (SERM) raloxifen a PMOP megelőzésére és kezelésére alkalmazható nemszteroid hatóanyag. A csontokon, és bizonyos mértékben a koleszterin-anyagcsere vonatkozásában (csökkenti az össz- és LDL-koleszterinszintet) az ösztrogén agonistájaként hat, a hypothalamusban, az uterusban és az emlőszövetben antagonistá hatású. A csontminőséget nem változtatja meg. A csigolyatörések előfordulását szignifikánsan csökkenti, segít megőrizni a csonttömeget és növeli a csontsűrűséget, de a combnyaktörések incidenciáját csökkentő hatása nem bizonyított. A raloxifen nem hatékony a vasodilatatio vagy a menopausa ösztrogénhiánnyal összefüggő egyéb tüneteinek kezelésében [166].

### **2.7.2.4. STRONCIUM-RANELÁT**

A stroncium-ranelát csontaffinitása jelentős, az osteoblastokat stimulálja, az osteoclastokat gátolja: a csontmetabolizmus egyensúlya pozitív. A stroncium-ranelát a kiegészítő kalcium és D-vitamin terápiával együtt alkalmazva, 3 éves kezelés után csökkenti a vertebrealis törések (38%) és a csípőtörések (36%) kockázatát, és 8 éven át nyújt védelmet a törésekkel szemben. A PM csonttritkulás kezelésének A szintű ajánlásával rendelkezik. A BP-k tolerálhatatlansága, ellenjavallata vagy eredménytelensége esetén alternatív lehetőségként lehetett hazánkban alkalmazni. A forgalomba hozatali engedélyezés utáni mellékhatás jelentésen alapuló vizsgálatok által igazolt cardiovascularis mellékhatásai miatt mára a stroncium-ranelát kezeléseket hazánkban alternatív kezelésre váltották [167,168].

### **2.7.2.5. TERIPARATID ÉS PTH 1-84**

A teriparatid, rhPTH(1-34) (rekombináns humán parathormon) az *Escherichia coli* baktérium által, rekombináns DNS technológiával előállított polipeptid, amely azonos az endogén humán parathormon (PTH) 34 N-terminális aminosav-szekvenciájával. A PTH



fokozza az új csontszövet képződését a trabecularis és a corticalis csontok felszínén, javítja a csontok biomechanikus teherbírását, mert fokozza a remodelinget. Az intakt PTH (PTH 1–84) napi 100 mikrogrammos subcutan dózisban, legfeljebb 24 hónapon át adva a nagy törési kockázatú nők PMOP-ának engedélyezett gyógyszere. Csökkenti a csigolyatörések gyakoriságát, és egyedüli hatóanyagként serkenti a csont újjáépülését súlyos csonttritkulásban. A korábbi súlyos vagy nagyszámú töréstől függetlenül is védelmet nyújt az újabb törésekkel szemben [169]. A teriparatid a PM nőknél a vertebralis és nem-vertebralis törések incidenciáját szignifikánsan csökkenti, a combnyaktörések incidenciáját csökkentő hatása nem bizonyított. Adagolása napi egyszer 20 mikrogramm subcutan injekcióban, melyhez kiegészítő kalcium- és D-vitamin pótlás javallott. A beteg legfeljebb 18 havi kezelést, legfeljebb 24 hónap alatt vehet igénybe, a kezelés nem ismételt. A kezelési időtartamot patkányokon megfigyelt osteosarcoma kialakulása miatt limitálták [169].

#### **2.7.2.6. RANK-LIGAND GÁTLÁS: DENOSUMAB**

A denosumab (Prolia) humán RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B-ligand) ellenes monoklonális IgG2 antitest, amely megakadályozza a RANK és RANKL kapcsolódást, ezáltal gátolja az osteoclastok proliferációját, differenciálódását és az egész sejtvonal funkcióját. A denosumab javallata OP kezelése a csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett PM nők, és férfiak esetében. Szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések, a non-vertebralis és a csípőtáji törések kockázatát PM nőknél. Javallt még a hormon-ablációval összefüggő csontvesztés kezelésére is, prostata carcinomás férfiaknál. Itt a csigolyatörések kockázatát szignifikánsan csökkenti. OP-ban évente két alkalommal subcutan injekcióban kell adagolni [170-172]. A denosumab az alendronáttal összehasonlítva lényegesen erősebb antireszorptív hatást gyakorol a kortikális csontokra [173-176]. 75 év fölött is alkalmazható, minden töréstípus esetén hatékony [162]. Kiválasztása a vesétől függetlenül zajlik, ezért a denosumab beszűkült veseműködésű betegeknek is adható [177]. A rövidebb hatástartam miatt a denosumab elhagyását követően gyors rebound reakció következik be a csontépítésben, ezért a csontsűrűség hirtelen csökken, tehát a tartós eredményhez folyamatos kezelésre van szükség [173,178].



### 2.7.2.7. TOVÁBBI LEHETSÉGES TÁMADÁSPONTOK, A TERÁPIA FEJLŐDÉSE

A katepszin K inhibitorok befolyásolják az osteoclastok által közvetített csontátépülést [179]. A szerves mátrix lebomlását proteázok közvetítik, ezek közé tartozik a katepszin. A specifikus katepszin K inhibitorok közül az odanacatib és az ONO-5334 hatóanyagok hatásait vizsgálják, ezek nagy specificitásuk mellett nem mutatnak jelentős mellékhatást [180].

Az osteocyták által elválasztott szklerosztin kulcsszerepet játszik a csontszövet-anyagcsere szabályozásában, szabályozza az osteoblastok differenciálódását és aktivitását. Az antiszklerosztin antitest gátolja a szklerosztin funkcióját és javítja az osteoblastok aktivitását, így fokozza a csontszövet képződését. Ez tehát olyan csontszövetépítő gyógyszernek tűnik, amely a csontépítésre kizárólag pozitív hatással van, a csontvesztést nem stimulálja [181-183].

Az OP megelőzésére alkalmazható magas törési kockázatú PM nők esetén, a *tibolon*, amennyiben más készítményt nem toleráltak, vagy ellenjavallt számukra. A tibolon szintetikus hatóanyag, a szervezetben ösztrogén-, progeszteron- és androgénszerű hatásokkal rendelkező vegyületekké alakul aszerint, hogy milyen szövetben metabolizálódik. A csontvesztést hatékonyan képes gátolni, de a törések elleni hatása nem bizonyított [46].

A fluorid-monofluorofoszfát a csont sűrűségét javítani képes, és a vertebralis törések kialakulását is előnyösen befolyásolja nőkben és férfiakban egyaránt [46]. Az anabolikus szteroidok és az androgének a férfiak hypogonadismusával együtt járó OP eseteiben lehetnek hatásosak, melyek alkalmazása cardiovascularis mellékhatásaik miatt limitált. További hatóanyagként jönnek szóba a tiazid diuretikumok, melyek a kalcium visszatartásán keresztül hypercalciuriás vagy hypertoniás betegeknél lehetnek előnyösek, valamint a statinok, melyek a csontdenzitást emelhetik [46].

A gyakorlatban előremutató lehet növekedési faktorok (IGF, TGF- $\beta$ ) adása, bone morphogenic protein (BMP) alkalmazása, vagy citokinek (interleukinok, TNF- $\alpha$ ) gátlása is [46]. A gyógyszeres terápia további fejlesztési irányait a csonthomeosztázisra ható és a táplálkozással összefüggő GI hormonok csoportja jelentheti. A csontformáció növelésén és a csontreszorpció csökkentésén keresztül ható (elsősorban) peptid típusú

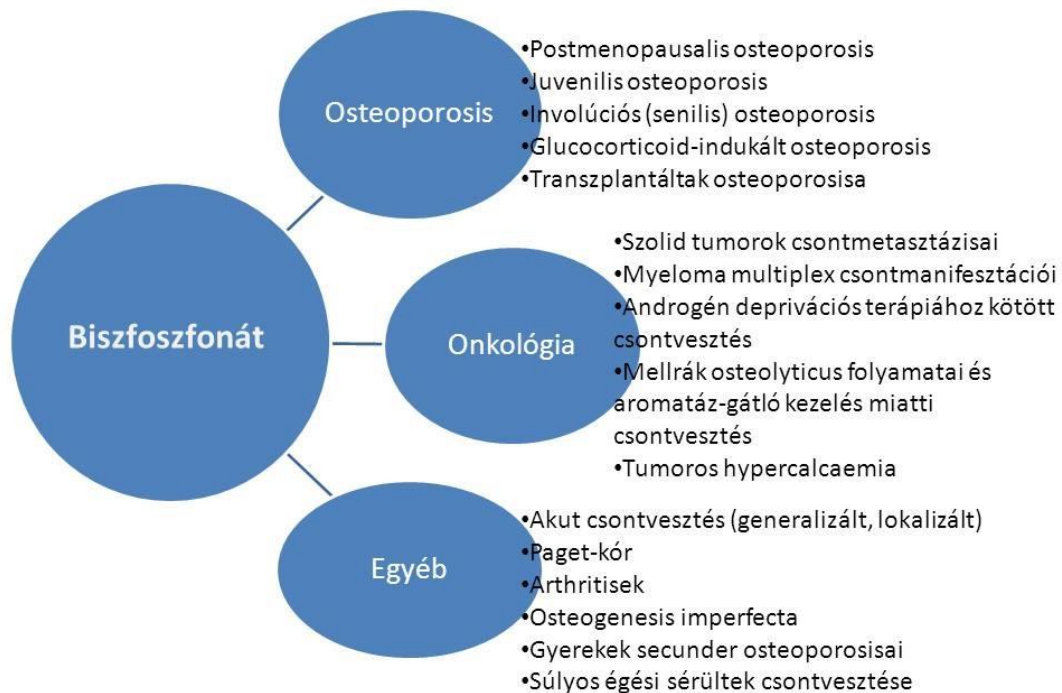
hormonokat vizsgálnak. A csontformáció növelésére hat az inzulin, az amylin, a preptin, az IGF1 és a GIP növekedése, míg a csontreszorpció csökkentői a calcitonin, az amylin, a GLP1,2 emelkedése [184-186].

## **2.8. BISZFOSZFONÁTOK**

A BP-kat az 1990-es évek eleje óta alkalmazzák hazánkban. Elsőként bevezetett képviselőjük a malignus folyamatok csonteseményei és hypercalcaemia kezelésére jelenleg is alkalmazott klodronát volt. Az onkológiai indikáció mellett 2000-ben megjelent Magyarországon az OP-ban alkalmazott alendronát hatóanyagú első készítmény is.

### **2.8.1. A BISZFOSZFONÁTOK HATÁSAI**

A BP-k a csontreszorpciót gátló vegyületek. Alkalmazhatók reumatológiában az OP, onkológiában a malignus tumorok és a myeloma multiplex csontmanifesztációinak kezelésére, valamint többek között Paget-kórban és a beültetett csontprotézisek kilazulásának megelőzésére is; további lehetséges alkalmazási területeiket az 1. ábrán mutatom be [187]. Felhasználásuk az OP és a csontáttétet adó malignus folyamatok területén a legjelentősebb.



**1. ábra** – A bisfoszfonátok alkalmazási területei [187]

A BP-k a P-O-P kötést tartalmazó pirofoszfát származékai. Hatásukat a csontban történő stabil kötődés után az átépülő csontfelszínen fejtik ki. A molekula tulajdonságait a csont hidroxipatitjához nagy affinitással kötő alapváz és rövidebb oldallánc, valamint az antireszorptív hatás erősségéért felelős hosszabb oldallánc határozza meg [188]. A hosszú oldallánc nitrogéntartalma szerint megkülönböztetünk nem-aminobisfoszfonátokat és aminobisfoszfonátokat. A két csoport képviselőinek hatásmódja különböző: a nem-aminobisfoszfonátok citotoxikus ATP analógokat képeznek, az aminobisfoszfonátok a mevalonát metabolikus útvonal farnezil-pirofoszfát szintetáz enzimét gátolják [189]. Mindkét úton az osteoclast apoptózist indukálják: a folyamatok eredőjeként az osteoclastok pusztulása, aktivitásuk csökkenése, ezáltal a csontreszorpció csökkenése és az épülés irányába való egyensúly eltolódás következik be.

A per os beadott BP készítmények felszívódása igen rossz, legfeljebb 1-10% [190]. A betegről függő tényezők miatt a csontban maradó BP mennyisége nagy egyéni különbségeket mutat. A csontra kifejtett primer farmakológiai hatás nincs közvetlen kapcsolatban az aktuális plazmakoncentrációval. A folyamatos adagolás nem

eredményez folyamatosan növekedő antireszorptív hatást: a csontreszorpció gátlása platót ér el [188]. A per os bevételi gyakoriságtól függetlenül kb. a terápia harmadik hónapjában érik el a maximális hatásukat, intravénás formánál ez hamarabb kialakul [190]. Sokáig a csontban maradnak: a kötött BP-k felezési ideje akár 10-25 év is lehet [188].

### **2.8.2. A BISZFOSZFONÁTOK ALKALMAZÁSA MALIGNUS FOLYAMATOKBAN**

A csontáttétet adó malignus tumorok és a myeloma multiplex hypercalcaemiával, csontfájdalommal, csontdestrukcióval és az ezek miatt kialakuló patológiás törésekkel járnak. Az előrehaladott rákos megbetegedések kb. 90%-ában figyelhető meg csontot érintő esemény [190,191]. A mineralizált csontba épült BP-k csontleépülés közben kikerülnek a szövetközi térbe, így az osteoclast előalakok keletkezését és érését gátolják, valamint megakadályozzák az osteoclastok csontfelszínhez való tapadását és a gyulladáshoz vezető citokinek termelődését is csökkentik. Ezek mellett az osteoblastot is az osteoclastot gátló parakrin faktorok termelésére serkentik [188,192]. A BP-k csökkenteni képesek a malignus folyamatokban kialakuló hypercalcaemiát is: hatásukra a csontból kiáramló kalcium mennyisége csökken, ami a szérumban tartós csökkenését eredményezi.

A BP-k alkalmazása a primer tumor típusától független, általában hatékony [193]. Eredményesen gátolják a lyticus áttétek kialakulását, a diffúz csontvesztést, csökkentik a patológiás törés valószínűségét és fájdalomcsillapító hatásuk is jelentős [194]. A különböző daganattípusoknál eltérő lehet az eredményességük. Az emlő- és prosztatadaganatok kezelésekor alkalmazott aromatáz-gátló, illetve androgén deprivációs terápia a perifériás ösztrogénszint csökkentése miatt okozhat osteoporosist, illetve a törési kockázatot fokozhatja [195,196]. A BP-k a daganatterápia által okozott csontvesztést is gátolják: a csontsűrűség megtartott, és egyes esetekben az antitumor hatást is megfigyelték [192].

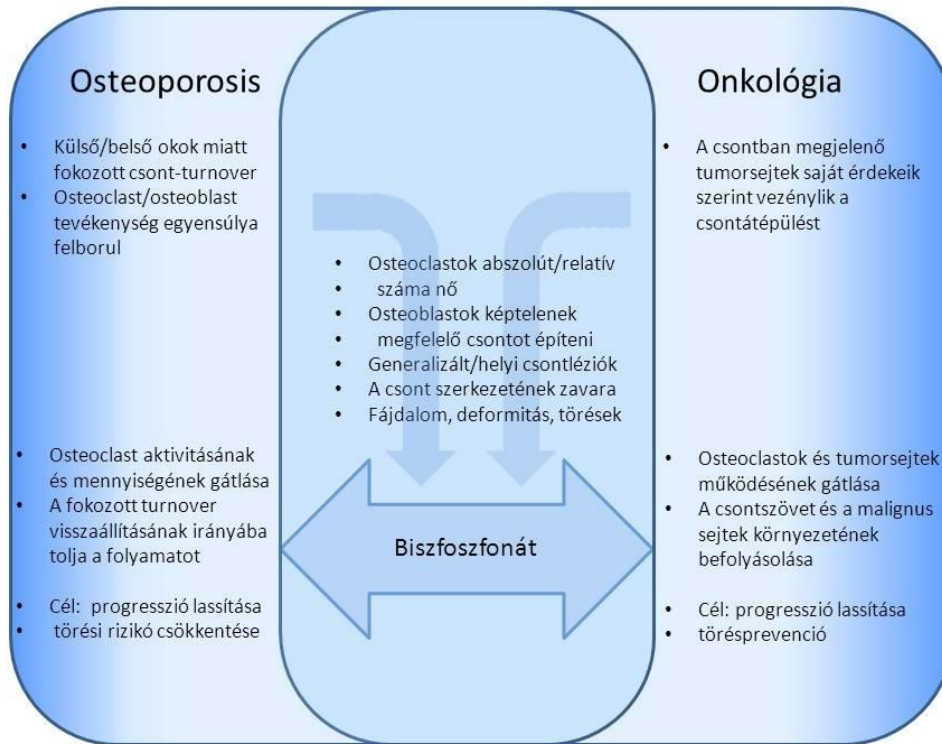
### **2.8.3. A BISZFOSZFONÁTOK ALKALMAZÁSA OSTEOPOROSISBAN**

Az OP gyógyszeres terápiája alapvetően a törések megelőzésére irányul, a kezelés a folyamatot gátolni tudja, a progressziót kitolja [197]. A kezelés nők és férfiak esetén eltérő protokoll szerint történik, azonban a hatóanyagcsoport mindkét nemben a valódi

gyógyszeres törésprevenció első lépcsőjét képezi. A BP-k a csont ásványi anyag tartalmának csökkenését visszafordítják, az épített csont szerkezete és mechanikai tulajdonságai pedig a normálhoz hasonlóak. Az OP kezelésében is azt a tulajdonságukat használják ki, hogy az osteoclastok által mediált fokozott csontbontást csökkenteni képesek. Az osteoclastok funkciójának és számának csökkentése a különböző okok miatt (perifériás ösztrogénszint csökkenés, szteroidok tartós alkalmazása stb.) a csontreszorpció irányába eltolódott csont-turnovert képes az egyensúly felé visszabilenteni [198]. A BP-k hatékonysága az osteoporosis kezelésében összefüggést mutat az alacsony csontdenzitással és/vagy a korábban bekövetkezett töréssel, vagyis minél nagyobb a törési kockázat, annál hatékonyabbak. A kezelés optimális időtartamát OP esetén nem állapították meg. A folyamatos kezelés szükségességét az egyes betegeknél a készítmény előnyeinek és potenciális kockázatainak alapján rendszeres időközönként újraértékelik, különösen 5 éve vagy hosszabb ideje tartó alkalmazás után [199].

A 2. ábrán a csontban zajló változások és következményeik, valamint a BP terápia célja látható, mely OP és a malignitáshoz kapcsolódó csontfolyamatok esetében is az alapbetegség progressziójával gyakoribbá váló csonttörések és szövődményeik elkerülése, a folyamat előrehaladásának lassítása [187].

Az alendronát és a rizedronát csökkenti a csigolyakompressziók relatív rizikóját és bizonyítottan csökkenti a csípőtáji törések gyakoriságát. Az ibandronát per os formája csökkenti a csigolyatörések számát [162]. A parenterális gyógyszerformák hatóanyagai az ibandronát és a zoledronsav. Az intravénás ibandronát jobban tolerálható és erőteljesebben javítja a csontsűrűséget, mint a per orális adagolású, ezért jobb beteg-együttműködéssel is lehet számolni, és törési rizikó csökkentő hatása három évig változatlanul fennmarad [200]. A csigolyatörések kockázatát mindkét hatóanyag csökkenti, a zoledronsav a csípőtörésen már átesett betegek mortalitását is csökkenti [162,201].



**2. ábra** – A csontban kialakuló változások, a biszfoszfonát terápia célja [187]

A BP-k rezervoárt képezve felhalmozódnak a csontban, és rendelkeznek törésmegelőző hatással a terápia befejezése után is, ezért 5-10 év alkalmazás után drug-holiday ajánlható, amíg a BMD stabil és nem történik törés [202,203]. A kezelés hossza és a szünet időtartama a törési rizikó és a BP készítmény farmakokinetikai tulajdonságai alapján állapítható meg. A magas rizikójú betegek (idősebb, törést szenvedett, poroticus BMD-vel rendelkezők) részére 10 évig ajánlott a BP szedése, és a szüneteltetés is csak 1-2 évre ajánlott, esetleg nem-BP típusú kezeléssel kiegészítve [162].

#### **2.8.4. A BISZFOSZFONÁTOK ALKALMAZÁSA PAGET-KÓRBAN**

A csontok Paget-kórja a csontváz egy vagy több helyén eredményez hibás csontátépülést, melyben a felgyorsult, osteoclast-mediált csontreszorpciót elégtelen csontépítés követi. A betegség fájdalommal, fracturákkal és súlyos csontdeformitásokkal jár, kezelésében eredményesen alkalmazzák a BP hatóanyagokat. Az osteoporosisban alkalmazható BP készítmények javallata esetenként tartalmazza a Paget-kórban való terápiás felhasználás lehetőségét is. Hazánkban elsőként a tiludronátot (Skelid, ma már törzskönyvből törölve)



alkalmazták a Paget-kórban szenvedő betegek kezelésére, majd 2010-től a zoledronsav átvette a szerepét a terápiában. [204].

A BP-k javallatainak, hatóanyagainak és általános dózisainak összefoglalását a II. táblázat tartalmazza [205].

**II. táblázat – A biszfoszfonátok javallatai, hatóanyagai és általános dózisa [205]**

Osteoporosis		Onkológia	
Javallatok: postmenopausalis, és férfi osteoporosis kezelése, primaer és secundaer törésprevenció; szteroid osteoporosis, Paget-kór		Javallatok: malignus tumor következtében fellépő osteolyticus vagy kevert csontmetasztázisok, myeloma multiplex ossealis manifestatioi, tumoros hypercalcaemia	
Alkalmazott hatóanyagok	Általánosan alkalmazott dózis	Alkalmazott hatóanyagok	Általánosan alkalmazott dózis
Alendronát	p.os hetente 1x70mg	Klodronát	p.os napi 1600-3200mg
Rizedronát	p.os hetente 1x35mg	Pamidronát	iv. 3-4 hetente 90mg
Ibandronát	p.os havonta 1x150mg	Ibandronát	p.os napi 50mg
Ibandronát	iv. 3 havonta 1x3mg	Ibandronát	iv. 3-4 hetente 6mg
Zoledronsav	iv. évente 1x5mg	Zoledronsav	iv. 3-4 hetente 4mg
Megjegyzés: A terápia hossza osteoporosisban nem meghatározott, a törésprevenziós hatás eléréséig legalább 2-3 évig alkalmazni kell a készítményeket.		Megjegyzés: A betegek élethosszig kaphatják a készítményeket, a hatóanyagok közötti váltásokkal is.	

**2.8.5. A BISZFOSZFONÁTOK MELLÉKHATÁSAI A GYAKORLATBAN**

Minden per os BP hatóanyagra jellemző, hogy direkt izgatják az oesophagus nyálkahártyát, ami fekélyesedésben is megnyilvánulhat. A gyógyszerésznek is külön fel kell hívnia ezeknek a betegeknek a figyelmét az adagolási utasítások betartásának fontosságára és a lehetséges nyelősői reakció jeleire és tüneteire (nyelési nehézség, fájdalmas nyelés, retrosternalis fájdalom, új vagy súlyosbodó gyomorégés), mert a helyes alkalmazással az oesophagitis kivédhető. A BP-k vesekárosító hatásúak, ami a veseműködés romlásaként, potenciálisan veseelégtelenség formájában jelentkezik. Az infúziós készítmények beadása a veseműködés szoros felügyelete mellett lehetséges, és biztosítani kell a beteg megfelelő hidrálását. A vesén keresztül való elimináció szükségessé teszi csökkent veseműködésű betegeken a dózis módosítását, valamint a csökkentett dózis nagyobb térfogatban való, lassabb adagolását is [192]. A BP-k nagyon gyakori mellékhatása a hypocalcaemia, hypophosphataemia, és gyakori a kálium,

magnézium szérumszint csökkenése is. Gyakori mellékhatás a csont, ízület és izomfájdalom, a vér alakos elemeinek száma gyakran csökken. A szem különböző gyulladásainak előfordulása (conjunctivitis, episcleritis, scleritis, uveitis), szintén csoportmellékhatás, a terápia abbahagyásával szűnik meg. Ritkán a bőrön, bőr alatti szövetekben generalizált túlérzékenységi reakciók is előfordulhatnak. A betegek az infúziós készítmények beadása után közvetlenül influenzaszerű tüneteket panaszolhatnak, ami lázzal, rossz közérzettel, fáradtsággal jár. Ez az akut fázis reakció antipyreticummal, szteroiddal kezelhető, jellemzően a terápia folytatásával egyre kevésbé jelentkezik [190]. Az infúzió beadásának helyén gyakran jelennek meg helyi reakciók: fájdalom, bőrpír, duzzanat, induratio, phlebitis [192].

Társult rizikófaktorok esetén (pl. daganat, kemoterápia, sugárterápia, kortikoszteroidok, elhanyagolt szájhigiéné) jelentős mellékhatás lehet az állkapocs-osteonecrosis. Elsősorban az intravénás aminobiszfoszfonátokat kapó onkológiai betegek körében fordul elő [190]. A szájhigiéné fontosságára minden esetben fel kell hívni a beteg figyelmét, és amennyiben a BP terápiát tervezik, a terápia megkezdése előtt az invazív fogászati beavatkozásokat rendezni szükséges. Antiangiogén gyógyszerekkel együtt alkalmazva a BP hatóanyagokat az állkapocs-osteonecrosis gyakorisága fokozódhat. Jellemző, de ritkán előforduló csoportmellékhatás a mikrofrakturák, jellemzően az atípusos femurtörések megjelenése. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a BP kezelés ideje alatt jelezzék a comb-, csípő- vagy lágyéktájon jelentkező fájdalom előfordulását. Ez a beteg orvoshoz történő irányítását, a femurtörés kivizsgálását teszi indokolttá.

A BP-k jellemző mellékhatásainak, az ezekkel kapcsolatos tudnivalók és a gyógyszerész teendőinek rövid összefoglalását a III. táblázat tartalmazza [187].



**III. táblázat:** A biszfoszfonátok jellemző mellékhatásai [187]

MELLÉKHATÁS TÍPUSA	MELLÉKHATÁSOK	GYAKORISÁG, ELŐFORDULÁS	A GYÓGYSZERÉSZ TEENDŐJE, TUDNIVALÓK
<b>CSOPORT-MELLÉKHATÁS</b>	Oesophagus irritáció	Nagyon gyakori, minden per os készítményre jellemző	A beteg oktatása a gyógyszerbevitel körülményeinek betartására; a jellemző tünetek jelentkezésekor orvoshoz kell irányítani a beteget.
	Hypocalcaemia	Nagyon gyakori	Kalciumpótlás, időben a biszfoszfonáttól szigorúan elkülönítve, vérkép kontrollal, orvosi javallatra.
	Szem gyulladásai	Gyakori	Orvoshoz kell irányítani a beteget, a terápia abbahagyása szünteti meg.
	Vesefunkció romlása	Gyakori	Dózismódosítások háttérének ismerete, jelentős interakciók figyelése.
	Állkapocs-osteonecrosis	Ritka, általában onkológiai betegeken, egyéb rizikótényezők jelenlétében fordul elő	Szájhigiéne fontosságának, fogorvosi ellenőrzés szükségességének hangsúlyozása.
	Atípusos femurtörés	Ritka, onkológiai betegek érintettek főként	Comb-, csípő, lágyékfájdalom jelentkezésekor a beteget orvoshoz kell irányítani.
<b>NEM CSOPORT-MELLÉKHATÁS</b>	Csont-, ízület, izomfájdalom	Ritka	Fájdalomcsillapítók körültekintő alkalmazása (vesefunkció romlásának elkerülése).
	Influenzaszerű tünetek	Ritka, az intravénás készítmények alkalmazásakor fordul elő	A beteg megnyugtatása, törekvés a terápia fenntartására.

**2.8.6. A HATÓANYAGCSOPORT JELLEMZŐ INTERAKCIÓI**

A BP-k a CYP enzimrendszert nem befolyásolják, farmakodinámiás interakciókra nem számíthatunk. Farmakokinetikai interakciók jelentkezhetnek a kalcium tartalmú ételek, italok (tej, ásványvíz, kemény víz) és más többértékű kationok (pl. alumínium, magnézium, vaskészítmények) jelenlétében. A BP jó kelátor, a többértékű kationokkal komplexet képez. Acetilszalicilsav, nem-szteroid gyulladáscsökkentők és a BP-k együttesen fokozzák egymás emésztőrendszeri irritációt okozó hatását. A vesefunkciót rontó hatóanyagokkal (pl. diclofenac) együtt adva a BP-k vesekárosító hatása tovább erősödik, vesediszfunkciót is okozhatnak. Aminoglikozidokkal, kacsdiuretikumokkal történő egyidejű alkalmazás mellett megnő a hypocalcaemia veszélye. Az intravénásan adott ranitidin növelheti a BP-k biohasznosulását a gyomor savasságának csökkentése révén. A gyomor pH-ját növelő egyéb hatóanyagokkal való együttalkalmazás során a per os BP készítmények felszívódása javul, a biohasznosulás nő, mindez dózisuk módosítását nem teszi szükségessé [192].

Egyidejűleg több BP alkalmazása ellenjavallt, mert az a mellékhatások kockázatát növeli, a terápiás hatékonyságot viszont nem. Ez alól egyedül a klodronát kivétel, amit egyéb intravénás BP-k hatásának kiegészítésére is alkalmaznak onkológiai javallatban. A klasszikus kemoterápiás gyógyszerek, a tirozinkináz-gátlók (imatinib), a farneziltranszferáz-gátlók, a COX-2 gátlók és a BP-k közötti szinergizmust is valószínűsítik, additív hatást is megfigyeltek [192].

## **2.9. A BETEGEK TERÁPIÁS EGYÜTTMŰKÖDÉSE**

A WHO meghatározása szerint hosszú távú terápiák esetén az adherencia az egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszereszedés, a diéta és az életmódváltás területén [206,207]. A gyógyszeres adherencia négy összetevője az elfogadás (acceptance), a terápiás egyetértés (concordance), a kitartás (persistence) valamint az engedelmesség (compliance). Bármely tényező zavara a terápia eredményességét veszélyezteti. A krónikus megbetegedések esetén a terápia elfogadása és a terápiával történő egyetértés alapvető fontosságú, hiszen a beteg életében, esetleg életmódjában történik változás. Amerikai vizsgálat alapján az osteoporosisos betegek adherenciája már a terápia első évében szuboptimális, és az első év után kevesebb, mint 60%-uk szedi a gyógyszert [208,209]. Akik az éves gyógyszer mennyiség kétharmadánál kevesebb gyógyszert szednek, ott a BMD növekedés alacsonyabb, mint azoknál, akik ennél többet szedtek, valamint a csontanyagcsere markereinek csökkenése is kisebb mértékű [210,211]. Kellő adherenciával (MPR>80% és perzisztencia több mint 12 hónap) a törési kockázat 25%-kal csökkenthető [212].

OP esetén az adherenciát a kor, a nem, a törési anamnézis, a BMD, egyéb krónikus megbetegedések (hypertonia, diabetes stb.) befolyásolják [213-217]. Az adherencia primer oka lehet, hogy a BMD-ben jelentős növekedés mutatkozik, csökken a reszorpció üteme, vagy a törési rizikó csökken [218-220]. Egy az OP gyógyszeres adherenciát vizsgáló tanulmány szerint azok a betegek a legkitartóbbak a terápiában, akiknél a legritkább a gyógyszeradagolási séma, az elektronikus receptfelírás szóbeli tanácsadással kombinálva a rövidtávú compliance-t szignifikánsan emeli a kizárólag szóbeli tájékoztatáshoz képest, valamint hogy a betegek edukációján alapuló módszerek a gyógyszeres adherencia csak marginális növekedését eredményezik [221]. A legeredményesebb beavatkozásnak jelenleg az ún. Fracture Liaison Services-ek által

vezényelt OP ellátás tűnik, melyet pl. Franciaországban és Ausztráliában alkalmaznak [222-224]. Ez a szolgáltatás azt jelenti, hogy a reumatológus-traumatológus-gyógyszerész háromszögben a beteget egy negyedik szereplő koordinálja, irányítva a gyógyszeres és nemgyógyszeres terápia menetét, valamint felvállalva a célzott betegegyüttműködési tanácsadást is [225].

A magyar PMOP betegek terápiához való adherenciája alacsony, a kezelés első évében az átlagos MPR < 60%, perzisztencia 32,4% [53]. A törési kockázatot szignifikánsan csökkentette a beteg együttműködésének javulása, amit a parenterális gyógyszerforma még fokozni tud [53]. A vizsgálat eredményei azt is jelzik, hogy a kezelés iniciálásától számított második év végére a beviteli módtól függetlenül harmadára csökken a terápiához való adherencia, ami a betegek terápia-menedzsmentjének fontosságát jelzi [53]. A per orális BP hatóanyagokkal az egyéves perzisztenciát 20-29%-nak találták, ami a nemzetközi adatokkal összehasonlítva lényegesen rosszabb [226-228].

A tüneteivel keveset foglalkozó krónikus megbetegedésekre jellemzően a terápiák hatékonysága az optimális alatt marad [229]. A beteg terápiához való együttműködése a morbiditást, a mortalitást és a hospitalizációt is bizonyítottan csökkenti [230]. Bizalmát azonban megingathatja a terápiában, ha a kezelés szükségességének összefüggéseit nem látja át, vagy a törésekhez társuló krónikus fájdalom csak hosszú idő után mérséklődik [231]. A terápiához való adherencia folyamatos felmérése, az esetleges változások okainak felderítése a beteg elvárásait, preferenciáit, prioritásait segít monitorozni [232].

### **2.9.1. AZ ADHERENCIÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK OSTEOPOROSISBAN**

Az adherenciát befolyásoló tényezőket OP esetén három nagy csoportra bonthatjuk: a betegre, a betegségre és a terápiára jellemző faktorokra. A tényezők csoportosítását a 3. ábra szemlélteti.



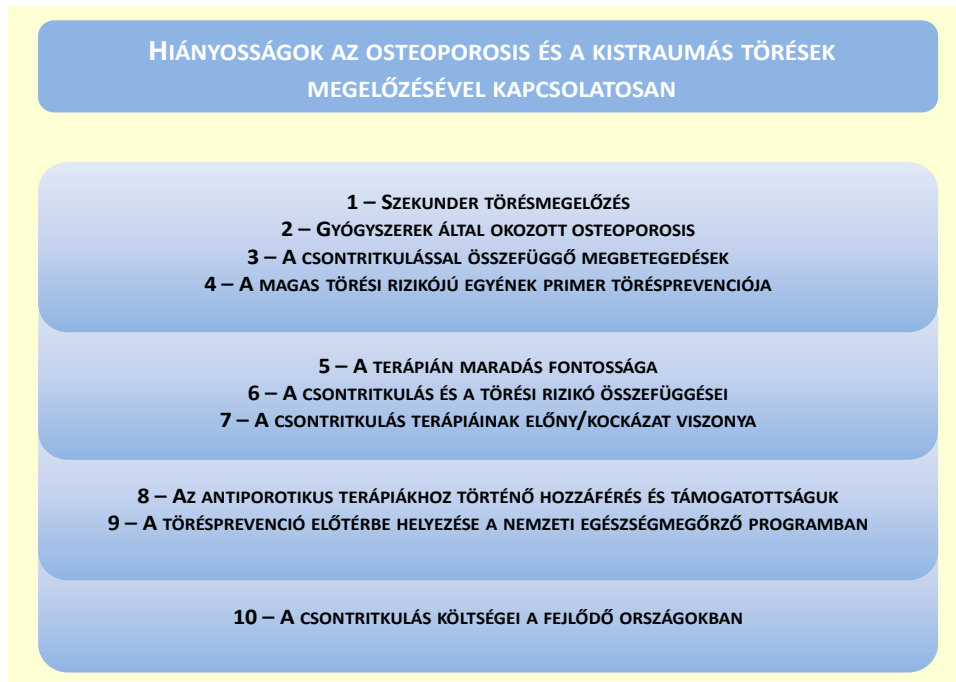
**3. ábra:** Az adherenciát befolyásoló tényezők osteoporosisban [230,232-234]

A nők jellemzően könnyebben alkalmazkodnak a gyógyszeres terápiával járó életmódváltoztatáshoz, a kor és a diagnózis óta eltelt idő egyenes arányban van az adherenciával [233]. A beteg motivációjának, ismereteinek növelése egyértelműen a terápiás együttműködés javításához járul hozzá [232]. Az egyedülállóknak nehezen követik pontosan a terápiát, az aktív munkavégzés és a társbetegségek, valamint tünetek, fájdalom jelenléte két irányban is befolyásolhat: csökkentheti és emelheti is az adherenciát [231,233]. A jövedelem csökkenése és a gyógyszerköltség növekedése az adherencia csökkenésének irányába ható tényezők [230]. A betegségre jellemző faktorok közül a csontsűrűség növekedésével a terápiás együttműködés csökkenhet, a csonttörés jelenléte általában növeli az együttműködés mértékét [233]. Az adherenciát csökkenti, ha a terápia túl összetett, bonyolult vagy kényelmetlenséget okoz [234]. A perzisztenciát növeli, ha a gyógyszer adagolási időköze nő, valamint amennyiben parenterális gyógyszerformát alkalmaznak [230].

## 2.10. HIÁNYOSSÁGOK AZ OSTEOPOROSIS ELLÁTÁSÁBAN

A WHO szervezete, az International Osteoporosis Foundation (IOF) részéről Nicholas Harvey és Eugene McCloskey vezetésével felmérték, hogy világszerte milyen hiányosságokkal kell megküzdeni az OP és a kistraumas törések megelőzésével

kapcsolatban [235]. Az OP ellátásával kapcsolatban 10 kiemelt hiányosságot tártak fel, melyeket a 4. ábrán foglaltam össze.



**4. ábra:** Hiányosságok az osteoporosis és a kistraumás törések megelőzésével kapcsolatban (Forrás: [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org))

A hiányosságok négy fő csoportja: betegazonosítás és betegségmenedzsment (1-4), nyilvánosságrahozatal (5-7), kormányzati és egészségpolitikai feladatok (8-9), adathiány (10). Az első csoportban a következő területeken tapasztaltak hiányosságokat: az első típusos törés bekövetkezte után a második törés megelőzésének céljából végzett törésmegelőzés, a csontra (is) ható gyógyszereket alkalmazó betegek felvilágosítása, a csontvesztés megelőzése érdekében az adherencia megfelelő szinten tartása, a magas törési rizikóval rendelkező egyének azonosítása, valamint a törési rizikó becslésnek a terápia részévé tétele azon betegségek esetén, melyek mellett az OP gyakori társbetegség. A nyilvánosságrahozatal területén elsősorban az elindított antiporotikus terápiát kapó betegek terápiás perzisztenciáját lenne fontos növelni, szükséges volna világosabban közvetíteni az OP és a típusos törések közötti összefüggést és azt is, hogy milyen következményekkel jár a nem kezelt OP az életminőség szempontjából. A kormányzati és egészségpolitikai feladatok terén a csontdenzitásmérés területi különbségei, valamint a támogatás egyenlőtlenségei szorulnak fejlesztésre. A jelenlegi felmérések szerint az OP-val kapcsolatos költségek a fejlődő országokban is jelentkezni fognak a következő 40

év során, ezért ezekben az országokban megfelelő minőségű és mennyiségű adat elérésére van szükség ahhoz, hogy a döntéshozói lépéseket időben meg lehessen tenni. Az összefoglaló szerzői fontosnak tartják, hogy a hiányosságok kezelése a jelen feladata, és elképzelésük szerint a helyi adottságoknak megfelelően szükség szerint kell a fejlesztéseket véghezvinni a típusos törésekhez kapcsolódó költségek csökkentése céljából [235].

A csonttrikulás kezelésének sikeréhez a betegeknek az utasításokat betartva, hosszú ideig kell alkalmazniuk a gyógyszereket, azonban hosszú távon sok OP beteget nem kezelnek vagy a kezelés nem hatékony [229,231,236-238]. Bár nagy elvárással tekintett az orvostudomány a 2000-es évek elején a BP hatóanyagokra, és a gyógyszeres adherencia kapcsán számos tanulmány született, erre a problémára még mindig nem találtak megoldást [225,226-229,231,234]. OP-ban a terápia menedzsmentet személyre szabottan kell alkalmazni annak érdekében, hogy az adherenciát növelni tudjuk [239]. Gyógyszerkiadás során a gyógyszerésznek lehetősége van a magas rizikóval rendelkező betegek terápiás szokásainak felmérésére, és arra is, hogy a nonadherens betegeket kiszűrjék [232]. Murphy-Menezes megállapította, hogy a gyógyszerészeknek döntő szerepük van abban, hogy a betegek megfelelő terápiás eredményeket érhessenek el [240]. Bizonyítottan képesek a betegek adherenciáját növelni: a betegek megbíznak a gyógyszerészekértőkben, és rendelkezésükre állnak a megfelelő ismeretek és technikák, melyeket a mindennapi gyakorlatban alkalmazni tudnak [241-243]. Bár a klinikus azonosítani tudja azokat a betegeket, akik hajlamosak a noncompliance-re, és a nonadherencia bizonyított rizikófaktorai is ismertek, továbbra is feltárásra szorulnak az antiporoticus terápia visszautasításának szubjektív okai [233,244].

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

Dolgozatom három részből áll, melyek az előző fejezetben tárgyalt hiányosságok közül az osteoporosisos betegek gyógyszeres adherenciáját növelő tényezők feltárásával a terápián maradás fontosságára és az antiporoticus terápiák előny/kockázat viszonyára helyezik a hangsúlyt.

1. Munkám célja, hogy a magyar osteoporosis ellátásban bizonyítottan eredményesen alkalmazható terápiás protokollok alapján az ellátórendszerbe bekerült betegek részére a gyógyszerészi gondozás keretein belül megfelelő segítséget nyújthasson a gyógyszerész társadalom a törési rizikó csökkentésében. Kérdőíves vizsgálatommal azonosítani kívántam azokat a betegeket, akik esetén a nonadherencia előfordulására fokozott figyelmet kell fordítani. Ezen betegcsoportok azonosításával a gyógyszerészi gondozás hatékonyságát befolyásoló tényezők feltárására törekedtem az osteoporosisos betegeknél [245].

2. A kérdőíves vizsgálat során előtérbe kerültek a BP-k alkalmazásának komplikációi, ezért a hazai gyógyszerfelhasználás alakulását ebben a gyógyszercsoportban behatóbban is meg kívántam vizsgálni. „A BP-k az onkológiai csontfolyamatok progressziójának gátlásában, valamint az OP prevenciójában és terápiájában is alapvető szerepet töltenek be. Alkalmazásuk hazánkban több mint húsz éves múlttal tekint vissza: az onkológiában az 1990-es évek, OP javallattal 2000 óta találunk hazai forgalomba hozatalra engedélyezett készítményt. Az elmúlt évtized során megjelent számos generikum, a készítmények ára jelentősen csökkent, támogatásuk többször módosult. Az évezred elején nagy remények várományosaként számon tartott hatóanyagokat ma már rutinszerűen alkalmazzák, a mindennapi gyakorlatban szerzett gyógyszerelési tapasztalatokról is számos közlemény született. Szembe kellett nézni azzal, hogy a BP-k által elért terápiás hatás mértéke minden indikációban változatos lehet a betegek egyéni tulajdonságai, a gyógyszereszedési morál és a betegség lokalizációja, valamint előrehaladottsági foka, súlyossága szerint is” [205].

Ezek ismeretében a BP-k hazai alkalmazásának változásairól a közforgalmú gyógyszerellátás szemszögéből közelítve adok áttekintést. Az elemzésben a fő indikációkban felhasznált készítmények országos vényforgalmi adatait vizsgálom meg.

A BP hatóanyagtartalmú gyógyszerek felhasználása mennyiségi és minőségi változáson ment át a 2006-tól 2014-ig tartó időszakban mindkét fő indikációs területen: az osteoporosis és az onkológia területén is. Céлом ezen változás trendjeinek bemutatása, a tendenciák megfigyelése, mert „a gyógyszerfelhasználás tendenciáinak alakulása rámutat az alkalmazás változásaira, valamint segítségével megvizsgálhatók a támogatási módosítások felhasználásra gyakorolt hatásai is. A különböző indikációs területeken alkalmazott készítményeknél az ellátott terápiás évek számát jelenítem meg, ennek segítségével vetem össze az onkológiában és az OP-ban alkalmazott készítmények mennyiségét, árának változásait, finanszírozását” [205].

3. Munkám harmadik része a BP-k fontos, ritka és súlyos mellékhatásának, az állkapocs-osteonecrosisnak hazai kutatása. A vényforgalmi és betegellátási adatok elemzése szempontjából lényeges, hogy a BRONJ önálló BNO és OENO kóddal nem rendelkezik, ezért nehéz megállapítani, hogy a BP hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítményeket alkalmazó betegek közül kik lehetnek érintettek [246]. A megbetegedés kódolása a járó- és a fekvőbeteg ellátásban is több kódon történhet. Ezeket a kódokat a 4. fejezetben ismertetem. A kutatómunka célja a BRONJ betegek azonosítására megfelelő módszer kidolgozása, mely a továbbiakban az MRONJ-ban, azaz a gyógyszerek által okozott állcsontelhalásban szenvedő betegek azonosítására is alkalmas lesz [246].

A vizsgálat további célja konkrét adatokat szolgáltatni a magyar lakosság körében a BRONJ kialakulásáról, rizikóiról annak érdekében, hogy a gyógyszerészi gondozás során ennek a mellékhatásnak a kivédésére hatékonyabban tudjunk törekedni, és a betegeket egzakt adatok alapján legyen mód felvilágosítani. Az adatelemzés célja a magas rizikójú betegek kiszűrése a BP-t alkalmazó betegek közül, és esetlegesen az is, hogy a terápia megválasztásában vagy terápia váltásakor fogódzót nyújthassak a klinikusok számára [246].



### 3.1. HIPOTÉZISEK

A kutatás egyes részeiben az alábbi hipotéziseket kívántam igazolni:

- 1.a) Az osteoporosisban szenvedő betegek gyógyszeres adherenciája annak függvénye, hogy a betegek milyen mértékben tartják fontosnak a megbetegedésüket. Ez utóbbit több tényező befolyásolhatja: társbetegségek jelenléte, a betegre jellemző szocioökonómiai faktorok, a betegségre, valamint a terápiára jellemző faktorok.
- 1.b) Az osteoporosisos betegek gyógyszeres adherenciája és a betegek életminősége pozitív korrelációt mutat.
- 2.a) Az osteoporosisban biszfoszfonátot alkalmazó betegek száma lényegesen meghaladja az onkológiai javallatban biszfoszfonátot kapó betegekét.
- 2.b) A reumatológiai indikációban alkalmazott biszfoszfonát hatóanyagú gyógyszerkészítmények felhasználásában történt változások követik az antiporoticumok finanszírozásának változásait. A finanszírozás csökkentése negatív hatással van az ellátott betegek számára. Az új gyógyszerhatóanyagok, gyógyszerformák és gyógyszerkombinációk megjelenése megváltoztatja a gyógyszerfelírási szokásokat.
3. A magyar betegek körében is érvényesülnek a nemzetközi trendek a BRONJ kialakulása szempontjából: az onkológiai betegeknek lényegesen nagyobb esélyük van arra, hogy ez a gyógyszer mellékhatás kialakuljon, mint az osteoporosisban szenvedő betegeknek.

## **4. MÓDSZEREK**

### **4.1. ADHERENCIA ÉS ÉLETMINŐSÉG FELMÉRÉS**

Kérdőíves felmérést végeztem el 200 osteoporosisban szenvedő beteg körében, akiket véletlenszerűen választottam ki négy magyarországi kórház reumatológiai osztályán, illetve DEXA rendelőjében. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem TUKEB engedélyével végeztem el, és az érintett kórházakban is engedélyeztettem befogadásra. A négy kórház: Uzsoki Utcai Kórház, Budapest, DEXA vizsgáló; Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest Reumatológiai Osztály; Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa, Reumatológiai Osztály; Mohácsi Kórház Reumatológiai Osztály. A betegbevonási kritérium a diagnosztizált osteoporosis, kizárási kritérium bármely típusú onkológiai megbetegedés jelenléte volt. Kilenc beteg számolt be malignitásról, őket a vizsgálatból kizártam, így 191 beteg által kitöltött kérdőív elemzése történt meg [245].

A betegeket gyógyszerész (vagy megbízottja) vonta be a vizsgálatba a kutatás ismertetése után írásos beleegyező nyilatkozat aláírásával a gyógyszerésszel (vagy megbízottjával) együtt töltötték ki a kérdőív csomagot. Az önkitöltős kérdőívek kitöltése a betegek által önállóan történt. A felmérés alatt a gyógyszerész a DEXA vizsgálaton jelen lehetett [245].

#### **4.1.1. A VIZSGÁLATBAN ALKALMAZOTT KÉRDŐÍVEK**

A betegek életminőségének felmérése EQ5D-3L (EuroQol 5 Dimensions 3 Levels) kérdőív és VAS (Vizuális Analóg Skála) használatával történt [247,248]. A gyógyszeres adherenciát az ©MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) magyar verziójával, a betegek pszichológiai státuszát a Beck Depresszó Skála (Beck Depression Inventory) rövidített magyar változatával mértem fel [249-253].

Az EQ5D-3L az általános életminőség mérésére szolgáló, önkitöltős kérdőív, mely a következő öt dimenzióban vizsgálja az életminőséget: mozgékonyág, önellátás, szokásos napi tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, valamint szorongás/lehangoltság. Dimenzióként egy kérdést tartalmaz, melyekre háromfokozatú (3L) skálán lehet választ adni, az első szint (1) a legkevésbé, a harmadik szint (3) a leginkább jellemző a beteg állapotára. A válaszok egészségi állapot-profilként is használhatók és egyetlen indexszé is alakíthatók előre meghatározott súlyszámuk alapján [245,246]. Az EQ5D index -0,594

és +1 közötti értékeket vehet fel, a magasabb érték jobb egészségi állapotot fejez ki. A vizsgálatban a kérdőív validált, magyar nyelvű változatát alkalmaztam. Az EQ5D kérdőívhez tartozik a VAS, mely egy 100 osztásrészt tartalmazó skála, amin a beteg az aktuális egészségi állapotát jelöli. A 0 az elképzelhető legrosszabb, a 100-as érték az elképzelhető legjobb egészségi állapotra utal [247,248].

Az ©MMAS-8 szintén önkitöltős kérdőív, mely a gyógyszeres adherenciát vizsgálja nyolc kérdésben a feledékenység, a figyelmetlenség, az állapot javulása, az állapot rosszabbodása, a megelőző napi gyógyszer alkalmazása, a gyógyszereszedés kényelmetlensége szempontjából. Az igen és nem válaszok a kérdés minőségétől függően érnek 0 vagy 1 pontot. A kérdőív kiértékelésekor kapott eredmény szerint a betegek magas adherenciával rendelkeznek, ha a pontszámuk 0, közepes együttműködésűek, ha a pontszám 1-2, és alacsony adherenciával rendelkeznek, ha 3-8 közötti értéket vesz fel. A betegeket ebbe a három csoportba soroltuk a gyógyszeres terápiával történő együttműködés szerint. A kérdőív magyar nyelvű változatát alkalmaztam a vizsgálat során, melyet Donald E. Morisky professzor, a licenz tulajdonosa bocsátott rendelkezésemre [249-253].

Az EQ5D-3L és a ©MMAS rövid, nem betegségspecifikus kérdőívek, és egyszerűen alkalmazhatók a közforgalmú gyógyszertárakban is, ahol a gyógyszerkiadásakor közel pontos képet kell kapni a beteg állapotáról igen rövid idő alatt [246].

A Beck Depresszió Skála rövidített magyar változata kilenc kérdésből áll. A válaszadás négyfokozatú skálán történik, melyekből a depresszív tünetek megléte és súlyossága állapítható meg. A válaszok a négyfokozatú skálán (egyáltalán nem jellemző, alig jellemző, jellemző, teljesen jellemző) sorban egyre nagyobb pontszámot érnek, kérdésenként 1-4 pontig. A kiértékelés az összpontszám alapján történik: 9 pont normál állapotot, 10-18 pont enyhe depressziót, 19-25 pontig közepes, és 26 pont fölött súlyos depressziót jelez [252-253].

A standard kérdőívek alkalmazása mellett összeállítottam egy kérdéssort a betegek általános státuszára (nem, kor, magasság, testsúly, családi állapot, munkavégzés, jövedelem, gyógyszerköltség, az OP diagnózisának éve, antiproticum típusa, kalcium- és D-vitamin pótlás, proticus törések száma, helye, mozgásszervi fájdalom jelentkezése,

rendszeressége, fájdalomcsillapító módszer stb.) vonatkozóan, és számításba vettem az egyéb krónikus megbetegedéseiket is. Megkértem a betegeket arra, hogy állítsák sorba a krónikus megbetegedéseiket az OP-val együtt aszerint, hogy mennyire befolyásolja a mindennapi életüket az adott megbetegedés. A válaszokat 1-től a betegségek száma szerint kellett megadni úgy, hogy az 1 jelentette azt a betegséget, amely a beteg életére a legnagyobb hatással bírt. A következő betegségcsoportokat vettem figyelembe: magas vérnyomás; szív- és érrendszeri megbetegedés a magas vérnyomáson kívül; váz- és izomrendszeri megbetegedés az OP-n kívül; diabetes bármilyen formája; gyulladásos bélbetegségek; asthma, COPD; epilepszia bármilyen formája; egyéb megbetegedések. A kiértékeléskor a betegek femorális T-score értékeit vettem figyelembe [245].

A betegek válaszai alapján három csoportot alkottam aszerint, hogy az OP-t hogyan rangsorolták a betegek. Az *OP Fontos* (I.) csoportba azok a betegek kerültek, akik az OP-t az első helyen jelölték meg. Az *OP Közepesen fontos* (II.) csoportba azok, akik az első hely kivételével bármely más helyen rangsorolták az OP-t, míg az *OP Nem fontos* (III.) csoportba azok a betegek kerültek, akik az OP-t nem rangsorolták [245].

#### **4.1.2. STATISZTIKAI KIÉRTÉKELÉS**

Munkámban a terápiás viselkedést befolyásoló faktorok és az OP fontossága szerint alkotott csoportok közötti korrelációkat vizsgáltam. A csoportok között minden egyes faktor esetében páros differencia tesztet alkalmaztam, a statisztikai elemzés SPSS szoftver 22 program segítségével történt [245].

#### **4.2. BISZFOSZFONÁTOK OEP ADATAINAK ELEMZÉSE**

„Az OEP országos vényforgalmi adatait a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) (ma: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu)) honlapról töltöttem le. A vizsgált időszak a 2006-tól 2014-ig tartó kilenc év. A publikus forgalmi adatok és elemzések között 2006-tól feldolgozható formátumban található meg cikkenként és jogcímenként a vényre kiadott gyógyszerek forgalmi értékei. Az adattáblákban megtalálható a cikk neve, TTT-kódja, ATC kódja, az éves kiadott dobozszám, a vény jogcíme, a kiadott mennyiség összes fogyasztói ára, az összes elszámolt támogatás, a betegek által kifizetett összes térítési díj és a kvázi térítési díjak összesítve, valamint a DOT forgalom” [205].

#### 4.2.1. KIÉRTÉKELÉS

„Az éves forgalmi adatokat először M05BA és M05BB ATC kódra szűrtem (*Biszfoszfónatok és Biszfoszfónát kombinációk*). A továbbiakban elkülönítettem az onkológiai és reumatológiai alkalmazású készítményeket. A készítmények terápiás felhasználásának azonosítása az alábbi szempontok alapján történt:

- Hatóanyag: Alendronát és rizedronát, valamint kombinációs készítményeik alkalmazása OP-ban történik, pamidronát és klodronát onkológiai javallattal áll rendelkezésre. Mindkét területen alkalmazzák az ibandronát és a zoledronsav készítményeket.
- Készítmények kiszerezése: A dozírozás reumatológiában és onkológiában különböző, emiatt jellemző az azonos hatóanyagú, más elnevezésű, hatásereőségű és javallatú specialitás(ok) jelenléte (pl.: Zometa 4mg oldatos infúzió, Aclasta 5mg oldatos infúzió).
- A felhasználás jogcíme: A BP hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítmények OP esetén emelt támogatási kategóriában rendelhetők, az onkológiai felhasználás kiemelt támogatási körbe tartozik [254].

Az ily módon leválogatott készítménycsoportok vényforgalmi adatait elemeztem a két fő indikációs területen” [205].

#### 4.2.2. AZ ÁBRÁKON SZEREPLŐ SZÁRMAZTATOTT ÉRTÉKEK

A hatóanyagok éves DOT forgalmának összesítése csak azonos terápiás területen ad többletinformációt. A két különböző terápiás javallatú, valamint a különböző hatóanyagú készítmények felhasználási adatainak összevetéséhez az éves DOT forgalmat az adott készítmény egy éves átlag dóziséval számolt terápiájára vonatkoztattam. Ebből definíció szerint az *ellátott terápiás évek számát* kaptam. Amennyiben feltételezhetnénk, hogy a betegek adott évben 100% perzisztenciával voltak jelen a rendszerben, valamint a kiváltott gyógyszerek 100%-át bevették (ill. beadták), ez a szám az adott évben az ellátott betegszámmal lenne egyenlő” [205].

„Az egy évre eső *átlagos terápiás költség* számított értéke az eredeti adattáblából az adott hatóanyagra és gyógyszerformára számított összes fogyasztói ár és az ellátott terápiás évek számának hányadosa” [205].

„Adott hatóanyag esetén az *összes támogatás* a finanszírozott összeg és a kvázi térítési díjak (a közgyógyellátásban részesülők számára finanszírozott gyógyszerek ára) összege” [205].

„*Egy terápiás év átlagos térítési díja* az adattáblában található, a betegek által kifizetett, adott hatóanyagra összesített összes térítési díj és az ellátott terápiás évek számának hányadosa” [205].

#### 4.2.3. LIMITÁCIÓK

Az országos vényforgalmi adatokból a terápiás rezsimek alapján számított ellátott betegek száma csak abban az esetben lehetne azonos az ellátott betegek számával, amennyiben a betegek kivétel nélkül 100%-os perzisztenciával követnék a terápiát. Az adatok a hazai trendeket mutatják. A BP-t felíró orvosok széles és változó köre miatt a Központi Statisztikai Hivatal betegszám adatainak korrelációja az általam feldolgozott OEP adatokkal bizonytalan, ezért dolgoztam származtatott értékekkel [205].

„Külön szükséges kiemelni, hogy a BP-k javallatai között a Paget-kór is szerepel. Ebben az indikációban a vizsgált időszakban a tiludronát kivonása után támogatást csak az Aclasta 5mg oldatos infúzió kapott. Mivel a Paget betegség kiemelt támogatási körbe tartozik, az Aclasta kiemelt támogatású soron pontosan jelzi az ebben az indikációban történt receptkiváltást. Az elemzésből kizártam Paget-kórban alkalmazott tiludronátot (Skelid) és zoledronsav készítményt, mert ennek adatai az osteoporosisos alkalmazástól egyértelműen elkülöníthetők, valamint finanszírozásuk az OP-ban alkalmazott készítményekétől eltér” [205].

A zoledronsav és ibandronát tumoros hypercalcaemia indikációban is jelen van az onkológiai terápiában. A feldolgozott adatokból nem különíthető el a felhasználás ezen indikáció szerint, és finanszírozásuk is azonos. Az intravénás klodronát készítményt az elemzésben hagytam. A javallatokban szereplő több indikáció az oka annak is, hogy az OP-val szemben az onkológia mint csoport szerepel. Az onkológiai javallatú intravénás

készítmények esetén a számításokat 3 hetente (évente 17 alkalommal) történő adagolással végeztem el [205].

Az elemzés nem tartalmazza az egyedi méltányosság jogcímen kiváltott receptek adatait [205].

### **4.3. BRONJ BETEGEK AZONOSÍTÁSA**

#### **4.3.1. A VIZSGÁLAT ELRENDEZÉSE**

Ahhoz, hogy elegendő adat álljon rendelkezésre ezen ritka mellékhatás kialakulásának felméréséhez, a teljes magyar populáció vényforgalmi adatainak vizsgálatát végeztem el. Magyarországon az egészségügyi kiadások finanszírozását egy intézmény, a NEAK (volt OEP – Országos Egészségbiztosítási Pénztár, ma Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) végzi, mely lehetővé teszi a populáció szintű adatok vizsgálatát. Az ÁEEK (Állami Egészségügyi Ellátó Központ) kezeli a NEAK adatait az egész országra vonatkozóan, ezekhez az adatokhoz sikerült hozzáférést kapni az elemzés elkészítéséhez [246].

Etikai engedélyeztetés: Az adatgyűjtést az ÁEEK munkatársai végezték el a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézettel kötött megállapodás alapján. Az adatokat előre egyeztetett módon szűrve és kódolva bocsátották rendelkezésemre, melyből egyedi adatok számomra hozzáférhetetlenek: a betegek azonosítására semmilyen módon nem volt lehetőség. Az ÁEEK alapfeladata – többek között – a NEAK által gyűjtött adatok tárolása és feldolgozása, ezért az etikai engedély megkérésére az adatelemzéshez nem volt szükség [246].

#### **4.3.2. ADATBÁZIS ÉS ADATGYŰJTÉS**

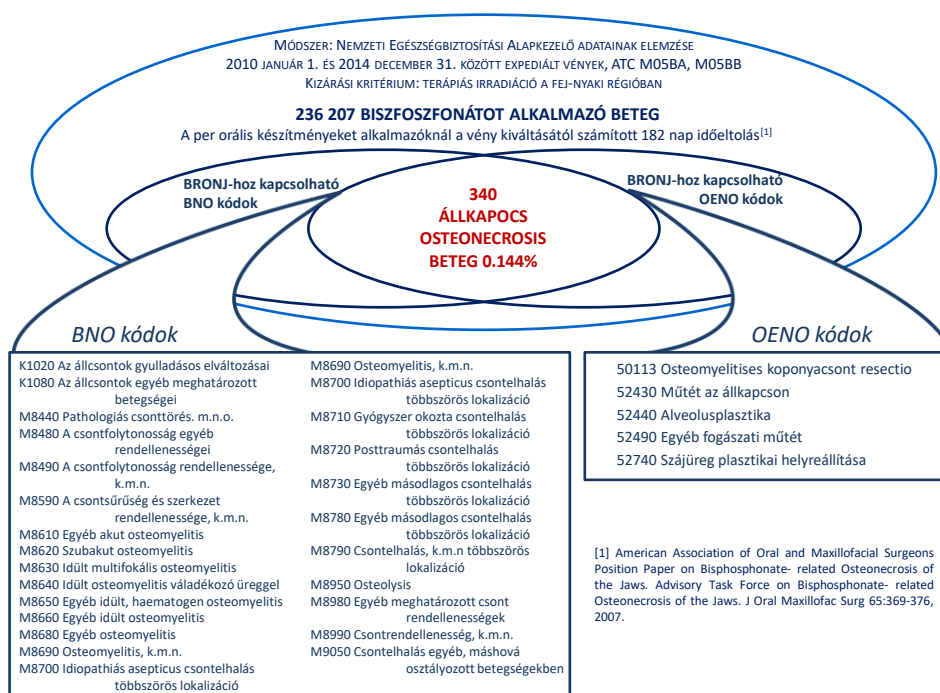
A BRONJ vizsgálatához az adatok 2010. január 1-től álltak elemezhető állapotban rendelkezésre, ezért ezt a dátumot választottam a vizsgálat kezdő időpontjának. A záró időpont 2014. december 31. Az ez utáni időszakban a vizsgálatba bekerülő betegeknek – feltételezésem szerint – nagy része lett volna MRONJ beteg az egyéb antireszorptív (denosumab), antiangiogén és TKI (tirozin kináz inhibitor) gyógyszerek elterjedése miatt, így az adatok elemzése BRONJ-re vélhetően fals adatokat eredményezhetett volna [246].

Első lépésben ATC (Anatómiai, Terápiás és Kémiai besorolás) kód szerint meghatároztam a BP készítményeket, melyek vényforgalmi adatait lekértem a NEAK rendszerből. A következő ATC kódokat használtam fel: M05BA – *Biszfoszfonátok* and M05BB – *Biszfoszfonát kombinációk*. A leválogatott vényekhez tartozó kódolt TAJ (Társadalombiztosítási Azonosító Jel) számokkal dolgoztam tovább. Az ily módon talált betegek alkották a BP betegek csoportját. Kizártam azokat a betegeket, akiknél az OENO (Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása) beavatkozáslista szerint fej-nyaki irradiáció történt, erre volt szükség, hogy az osteoradionecrosisos betegektől elkülönítsem a BRONJ betegeket. Az irradiáció OENO kódjait a magyar járó- és fekvőbeteg ellátás rendszer adataiból szűrtem ki [246].

A BRONJ betegeket a NEAK fekvő adatbázisából kértem le abból a TAJ-csoportból, melyet a BP vényforgalmi adatok szűrése eredményezett. Tehát minden vizsgált beteg kapott BP kezelést, közülük választottam ki a BRONJ eseteket BNO és OENO szerint. A felhasznált BNO és OENO kódokat az 5. ábra mutatja [246].

Azokat a BP betegeket tekintettem a továbbiakban BRONJ betegeknak, akik a fenti kódok szerint mindkét csoportban leválogatásra kerültek: a BNO és az OENO megerősíti egymást. A BRONJ betegek adatait addig az időpontig vizsgáltam, amíg az első BNO vagy OENO kód megjelent a BRONJ-vel kapcsolatban, míg azoknak a betegeknak az adatait, akiknél BRONJ-t nem találtam, a vizsgálati időszak teljes egésze alatt elemeztem [246].





**5. ábra** – A magyar biszfoszfonát és BRONJ populáció meghatározásának módszere [246]

#### 4.3.3. A BETEGEK ADATAINAK VIZSGÁLATA

Az alkalmazott gyógyszerkészítmény gyógyszerformája (Intravénás vagy Per orális) szerint: A *Per os* csoportba azok a betegek kerültek, akik kizárólag per os gyógyszerformát kaptak, míg az *Intravénás* csoportban a betegek az intravénás gyógyszerformát alkalmazták, függetlenül attól, hogy per os gyógyszert kaptak-e. A BRONJ kialakulásának rizikója százszoros - ezerszeres lehet az intravénás készítményeknél a per os gyógyszerformához képest, ezért döntöttem úgy, hogy az utóbbi csoportban összevonom a betegeket. Az irodalmi adatok szerint a per os BP készítményeknél a BRONJ kialakulásának kockázata az első gyógyszereszedés után 6 hónappal alakul ki, ezért a per os gyógyszert szedő betegek esetén 182 nap időeltolást vettem figyelembe az első BRONJ kialakulásának megjelölésekor (tehát pl. azt a per os gyógyszert szedő beteget, aki az első BP gyógyszerkiváltás után kizárólag 182 napon belül produkált egy BNO-t vagy OENO-t, ami a BRONJ-vel összefügg, nem számítottam BRONJ betegnek) [255-257]. Az intravénás gyógyszereknél ilyen időeltolást nem alkalmaztam, hiszen ezek a gyógyszerek már az első alkalmazás után is növelik a BRONJ kialakulásának kockázatát [246].

A betegek adatait a BP fő indikációja szerinti csoportosításban is megvizsgáltam. A kiváltott gyógyszerkészítmény neve, kiszerelése, hatáserőssége és a finanszírozási technika alapján egyszerűen megkülönböztethető a gyógyszerkészítmények fő indikációja: a BP-t onkológiai vagy reumatológiai indikációban rendelték-e el [205]. Onkológiai fő alkalmazásnak tekintetem azokat a készítményeket, melyeket az előrehaladott emlőrák, prosztatatarák, vagy a myeloma multiplex csonteseményeinek megelőzésére és terápiájában, valamint tumor által indukált hypercalcaemiában alkalmaznak. A reumatológiai indikációk a PM és a glükokortikoid-indukálta, valamint a férfi osteoporosis, illetve a Paget-kór [246].

A BP-k hatását hatóanyagok szerint vizsgáltam: klodronát, alendronát, ibandronát, pamidronát, rizedronát és zoledronsav. A különböző hatóanyagok közötti összehasonlíthatóságot a Relatív Teljes Dózis (RTD) bevezetésével tettem lehetővé. Az RTD egy viszonyszám, melynek számításához a beteg által kiváltott minden gyógyszerkészítmény hatóanyagának DDD-je (Defined Daily Dose) szükséges. Az ezek alapján számított összes DOT (Days of Therapy, Terápiás napok száma) nap egységek számát osztva rizikós napok számával a vizsgált időszakban adja meg az RTD-t. Felmértem a terápiváltás hatását is a betegek között: a terápia váltást a hatóanyag váltásával, vagy azonos hatóanyag esetén a gyógyszerforma változtatásával definiáltam [246].

A glükokortikoszteroidok hatását azok között a betegek között vizsgáltam, akik ilyen gyógyszerkészítményeket alkalmaztak a vizsgált időszakban. A betegeket vényforgalmi adatok alapján a kiváltott szteroid készítmény ATC kódja (ATC H02) szerint választottam ki az összehasonlításához. Ebben a csoportban vizsgáltam a szteroid kiváltások számának, a BP-ok RTD-inek és a BP hatóanyag típusának hatását a BRONJ kialakulására [246].

A statisztikai analízist SPSS 20.0 szoftverrel végeztem el. A leíró statisztikák mellett a faktorok páronkénti összehasonlítására Bonferoni tesztet alkalmaztam. A normál eloszlású adatok esetén varinacia-analízist, a nem normál eloszlású adatok esetén Kruskall Wallis próbát végeztem. Diszkrét változók esetén chi-négyzet próbát, folyamatos változók esetén t-négyzet próbát alkalmaztam [246].

## 5. EREDMÉNYEK

### 5.1. ADHERENCIA ÉS ÉLETMINŐSÉG

A kérdőíves vizsgálatba bevont 191 beteg jellemzőinek összefoglalása a IV. táblázatban található. A vizsgálati populáció átlagéletkora  $66,9 \pm 9,4$  év, a legfiatalabb beteg 42, a legidősebb 88 éves volt. A diagnózis óta eltelt idő a kérdőív kitöltésekor 0-25 év között mozgott, átlagosan  $8,5 \pm 6,4$  év volt [245].

#### IV. táblázat – A betegek fő demográfiai és klinikai mutatói [245]

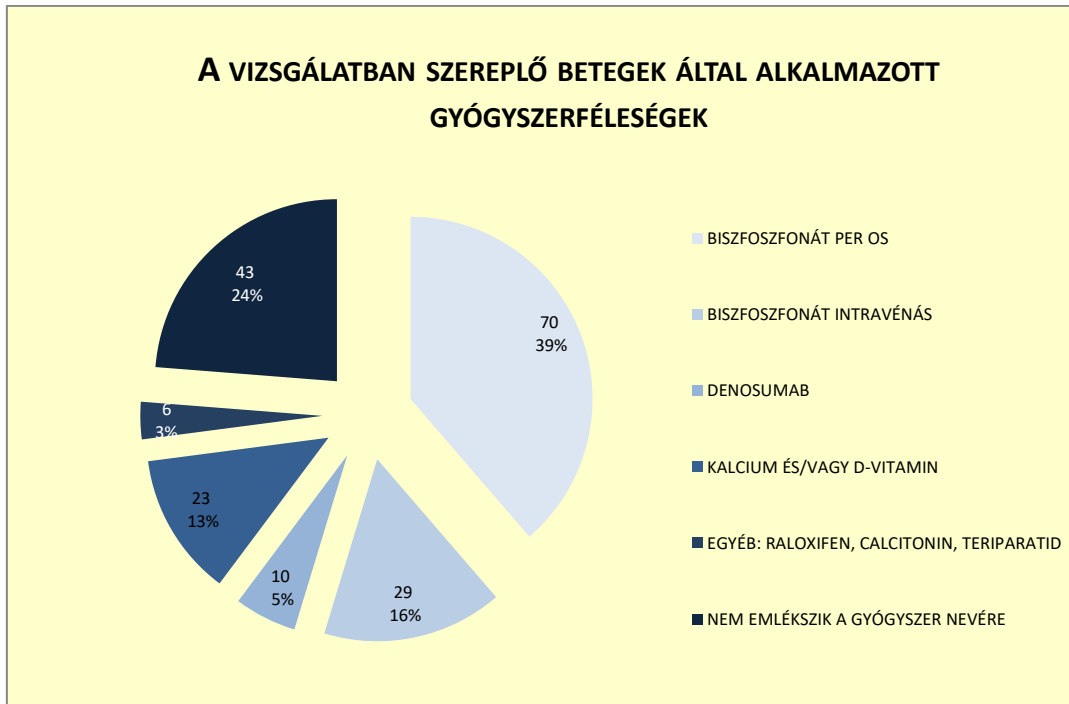
FAKTOR	KATEGÓRIA (PONTÉRTÉK)	N (%)	ÁTLAG (SD)
Nem	Férfi (0) Nő (1)	17 (8,9) 174 (91,1)	NA
Kor (év) n=191	< 55 év 55-65 év 65-75 év 75 < év	23 (12,0) 54 (28,3) 73 (38,2) 41 (21,5)	66,9 (9,38)
A diagnózis óta eltelt idő (év) n=168	< 1 év 1 – 5 év 5 – 10 év 10 – 15 év 15 – 20 év 20 – 25 év	20 (11,9) 48 (28,6) 43 (25,6) 33 (19,6) 16 (9,5) 8 (4,8)	8,5 (6,35)
BMI n=191	<18 18≤BMI<25 normál 25≤BMI<30 túlsúlyos 30≤BMI<35 I. fokú obesitas 35≤BMI<40 II. fokú obesitas 40≤BMI III. fokú obesitas	1 (0,5) 76 (39,8) 76 (39,8) 25 (13,1) 4 (6,3) 1 (0,5)	26,2 (4,50)
Havi bruttó jövedelem n=140	80 000Ft alatt (1) 80 000-100 000Ft (2) 100 000-200 000Ft (3) 200 000Ft fölött (4)	54 (38,6) 65 (46,4) 16 (11,4) 5 (3,6)	NA
Összes gyógyszerköltség havi n=191	5 000Ft alatt (1) 5 000-10 000Ft (2) 10 000-20 000Ft (3) 20 000Ft fölött (4)	44 (23,0) 96(50,3) 46 (24,1) 5 (2,6)	NA
Képzettség n=191	Általános iskola (1) Érettségi (2) Érettségihez kötött szakképzés (3) Felsőfokú végzettség (4) Egyéb (0)	46 (24,1) 29 (15,2) 53 (27,7) 61 (31,9) 2 (1,0)	NA
Családi állapot n=188	Egyedülálló (1) Házas/Kapcsolatban él (2)	91 (48,4) 97 (51,6)	NA
Munkavégzés n=191	Aktív dolgozó (1) Nyugdíjas (2) Rokkantnyugdíjas (3) Egyéb státuszú (4)	42 (21,9) 134 (70,2) 12 (6,3) 3 (1,6)	NA
Típusos törés megléte n=191	Nincs típusos törés (0) 1 törés (1) Több törés azonos lokáción (1) Több törés különböző lokációkon (1)	107 (56,0) 53 (27,8) 13 (6,8) 18 (9,4)	NA
Töréstípus n=84	Alkar Csigolya Csípőtáj Egyéb	53 (63,1) 25 (29,8) 11 (13,1) 17 (20,2)	NA

T-score (DEXA eredmény)	NA	183 (95,8)	-2,828 (0,828)
Antiporoticum típusa n=191	Kalcium és/vagy D-vitamin Biszfoszfónát per os Biszfoszfónát intravénás Denosumab Egyéb(Raloxifen/Calcitonin/Teriparatid) Nem emlékszik a gyógyszer nevére Nincs gyógyszeres kezelés	23 (12,0) 70 (36,7) 29 (15,2) 10 (5,2) 6 (3,1) 43 (22,6) 10 (5,2)	NA
Csont és ízületi fájdalom gyakorisága n=191	Nincs fájdalom (0) < heti 1 napon (1) 2-3 nap egy héten (2) 4-6 nap egy héten n(3) Naponta (4)	6 (3,1) 39 (20,4) 31 (16,2) 27 (14,1) 88 (46,1)	NA
Fájdalomcsillapító módszer n=191	Irreleváns (0) OTC gyógyszer (1) Felírt gyógyszer (2) Egyéb (3)	8 (4,2) 62 (32,5) 105 (55,0) 16 (8,4)	NA
Krónikus társbetegségek száma az osteoporosis mellett n=191	Nincs (0) 1 (1) 2 (2) 3 vagy több (3)	30 (15,7) 71 (37,2) 56 (29,3) 34 (17,8)	NA
Krónikus társbetegség típusa az osteoporosis mellett n=191	Magas vérnyomás (HBP) Cardiovasculáris megbetegedés (kivéve HBP) Egyéb csont és ízületi megbetegedés Diabetes (bármely formája) Asthma, COPD Gyulladásos bélbetegség (IBD) Egyéb megbetegedés	103 (53,9) 57 (29,8) 37 (19,4) 36 (18,8) 20 (10,5) 24 (12,6) 27 (14,1)	NA
Az osteoporosis helyezése a krónikus megbetegedések fontossága szerint n=191	Nincs helyezés 1. 2. ≥3.	64 (33,5) 44 (23,0) 50 (26,2) 33 (17,3)	NA
Adherencia szint (©MMAS-8 eredményei szerint <sup>a</sup> ) n=188	Alacsony Közepes Magas	24 (12,8) 72 (38,3) 92 (48,9)	NA
Beck Depresszió Skála szerinti depressziós állapot n=191	9 normál 10-18 enyhe depresszió 19-25 depresszió 26< súlyos depresszió	28 (14,7) 132 (69,1) 21 (11,0) 10 (5,2)	14,02 (4,91)
EQ5D	NA	191(100,0)	0,630 (0,325)
Vizuális Analóg Skála eredményei	NA	191(100,0)	64,97 (18,55)

a) Use of the ©MMAS is protected by US and International copyright laws. Permission for use is required. A license agreement is available from: DonaldE. Morisky, MMAS Research (MORISKY), 294 Lindura Court, Las Vegas, NV 89138; dmorisky@gmail.com.

### 5.1.1. GYÓGYSZERES TERÁPIA, POROTICUS TÖRÉSEK, T-SCORE ÉS KRÓNIKUS TÁRSBETEGSÉGEK

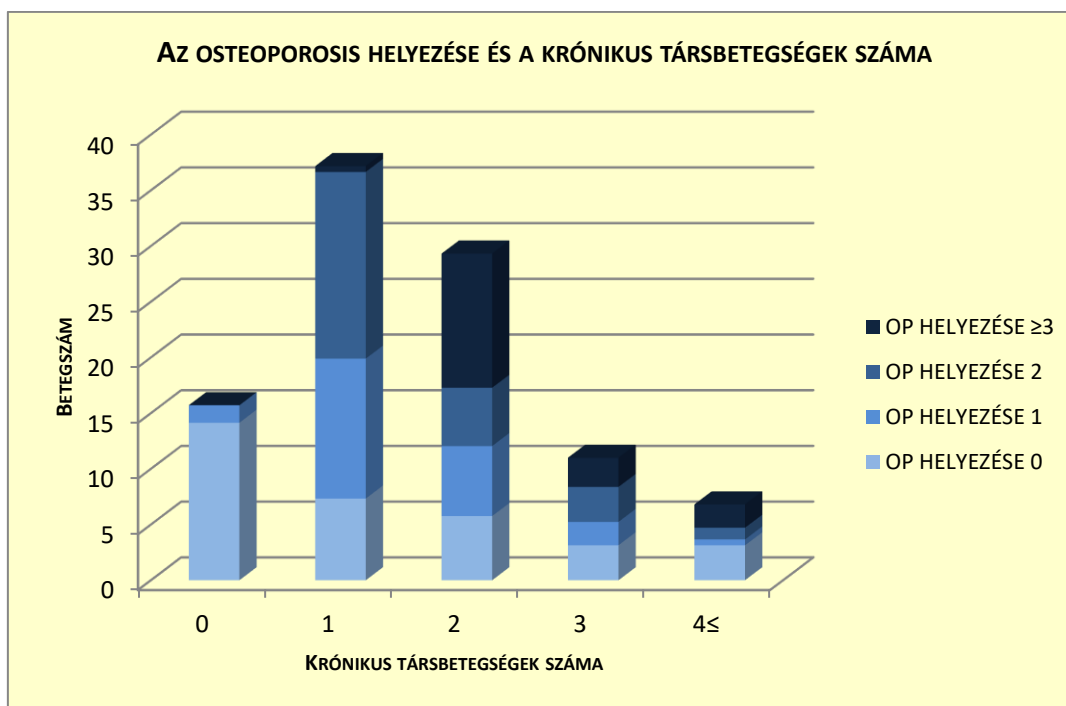
A kérdőív kitöltésekor 181 beteg (94,8%) kapott gyógyszeres kezelést, melyet az OP gyógyszeres kezelésének algoritmusá szerint írtak elő [258]. A gyógyszeres kezelések alakulását a betegek között a 6. ábrán mutatom be.



**6. ábra** – A vizsgálatban szereplő betegek által alkalmazott gyógyszerfélések [245]

A betegek 44,0%-ának, 84 betegnek volt a kérdőív kitöltése előtt egy vagy több porotikus csonttörése. Ezek közül a betegek közül 13-nak (15,5%) többszörös törése fordult elő azonos locuson, 18 betegnek (21,4%) több törése volt különböző locusokon. A betegek 95,8%-a (183 beteg) rendelkezett elérhető T-score-ral. 151 betegnek (79,0%) volt -2,5-tel egyenlő vagy annál alacsonyabb T-score-ja, mely a WHO definíciója szerint az OP diagnosztikai kritériuma [245].

Az OP-n kívül nem volt társbetegsége 30 betegnek (15,7%, n=191). Epilepszia a vizsgált betegcsoportban nem fordult elő. A társbetegségek 161 beteg esetén (84,3%) a következők szerint alakultak: 71 beteg (37,2%) egy társbetegségről számolt be, 56 főnek (29,3%) kettő, 21 betegnek (11%) három, és 13 főnek (6,8%) négy vagy annál több krónikus megbetegedése volt az OP mellett. 44 beteg rangsorolta az OP-t első helyre, 64 beteg nem rangsorolta az OP-t a jelentős megbetegedései között (OP helyezése 0). A 7. ábrán az OP-t rangsoroló betegek láthatók krónikus társbetegségeik száma szerint [245].



**7. ábra** – Az osteoporosis helyezése és a krónikus társbetegségek száma [245]

### 5.1.2. AZ OSTEOPOROSIS FONTOSSÁGI SORRENDJE

Szignifikáns különbséget találtam az OP fontossága szerinti csoportokba sorolt betegek között életkor, T-score, munkavégzés, gyógyszertípus, gyógyszerzedés, törés jelenléte, fájdalom gyakorisága, társbetegség és a társbetegségek száma szerint. Ezeket az eredményeket mutatja az V. táblázat [245].

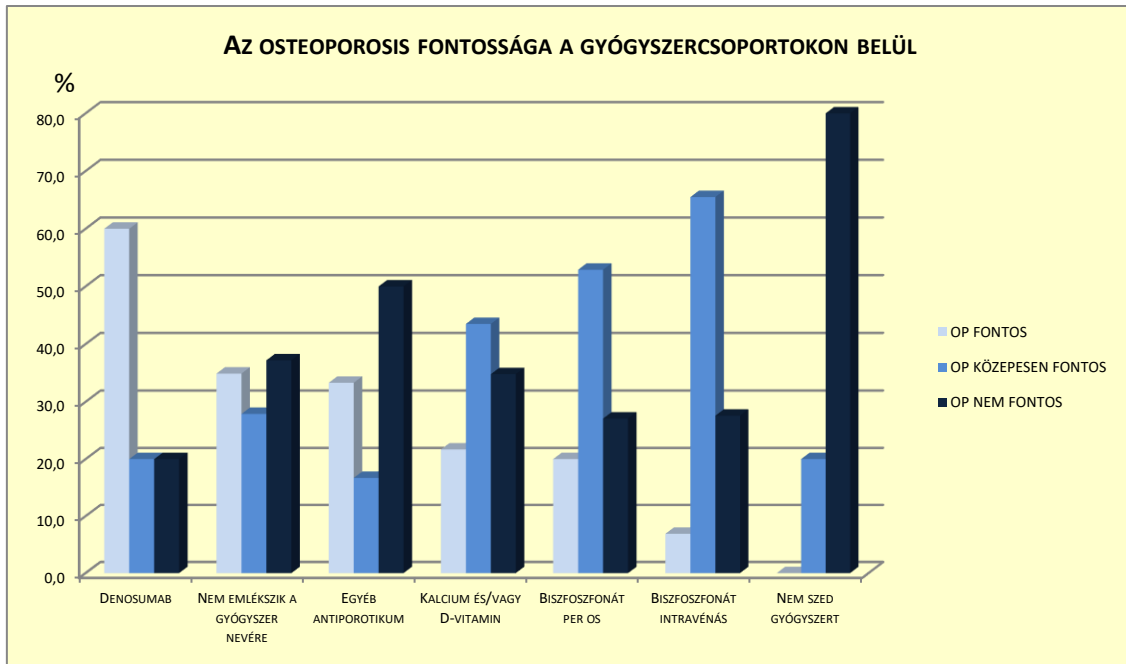
**V. táblázat** – Betegek jellemzői az osteoporosis fontossági csoportokban [245]

FAKTOR	OP FONTOS (N=44)	OP KÖZEPESEN FONTOS (N=83)	OP NEM FONTOS (N=64)	p <sup>d</sup>
BMI átlag	26,477 (SD 4,8320, SE 0,7284)	26,352 (SD 4,1655, SE 0,4572)	25,919 (SD 4,7408, SE 0,5926)	0,781
Kor átlag	70,02 (SD 7,987, SE 1,204)	66,77 (SD 8,507, SE 0,934)	65,02 (SD 10,814, SE 1,352)	0,023
T score átlag	-3,095 (SD 0,9441, SE 0,1440)	-2,871 (SD 0,7496, SE 0,0833)	-2,576 (SD 0,7807, SE 0,1016)	0,006
Nem:				
Férfi	2 (4,6%)	6 (9,4%)	9 (10,8%)	NS
Nő	42 (95,4%)	58 (90,6%)	74 (89,2%)	
Családi állapot:				
Egyedülálló	23 (52,3%)	35 (42,2%)	34 (53,1%)	0,306
Házastárs/kapcsolatban él	21 (47,7%)	48 (57,8%)	30 (46,9%)	
Munkavégzés:				
Aktív dolgozó	2 (4,6%)	19 (22,9%)	21 (32,8%)	0,016
Nyugdíjas, rokkantnyugdíjas	42 (95,4%)	64 (77,1%)	43 (67,2%)	
A diagnózis óta eltelt idő:				
Kevesebb, mint 5 év	17 (38,6%)	31 (37,3%)	20 (31,3%)	0,363
Több, mint 5 év	27 (61,4%)	52 (62,7%)	44 (68,7%)	
Gyógyszerzedés:				
Igen	44 (100,0%)	81 (97,6%)	56 (87,5%)	0,005
Nem	0 (0,0%)	2 (2,4%)	8 (12,5%)	

Gyógyszerszedők:				
Ismeri a gyógyszert	29 (65,9%)	67 (82,7%)	32 (57,1%)	
Nem emlékszik a gysz nevére	15 (34,1%)	14 (17,3%)	24 (42,9%)	0,001
Gyógyszertípus <sup>a</sup> :				
Kalcium és/vagy D-vitamin	8 (21,7%)	10 (43,5%)	5 (34,8%)	
BP <sup>b</sup> per os	14 (20,0%)	37 (52,9%)	19 (27,1%)	
BP <sup>b</sup> intravénás	2 (6,9%)	19 (65,5%)	8 (27,6%)	
Denosumab	6 (60,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	
Egyéb antiporoticum	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50,0%)	
Nem emlékszik a gysz nevére	15 (34,9%)	12 (27,9%)	16 (37,2%)	
Nem szed gyógyszert	0 (0,0%)	2 (20,0%)	8 (80,0%)	0,001
Típusos törés:				
Nincs	22 (50,0%)	41 (49,4%)	44 (68,8%)	
Van	22 (50,0%)	42 (50,6%)	20 (31,2%)	0,042
Törések száma:				
0	22 (50,0%)	41 (49,4%)	44 (68,8%)	
1	16 (36,4%)	27 (32,5%)	10 (15,6%)	
1-nél több	6 (13,6%)	15 (18,1%)	10 (15,6%)	0,182
Fájdalom rendszeressége:				
< heti 1 nap	9 (20,5%)	9 (10,8%)	27 (42,2%)	
2-6 nap egy héten	10 (22,7%)	37 (44,6%)	11 (17,2%)	
naponta	25 (56,8%)	37 (44,6%)	26 (40,6%)	0,001
Fájdalomcsillapító módszer:				
OTC gyógyszer	15 (34,1%)	26 (31,3%)	21 (32,8%)	
Felírt gyógyszer	25 (56,8%)	50 (60,2%)	30 (46,9%)	
Egyéb technika	4 (9,1%)	5 (6,0%)	7 (10,9%)	0,177
Krónikus társbetegség:				
Nincs	3 (6,8%)	0 (0,0%)	27 (42,2%)	
Van	41 (93,2%)	83 (100,0%)	37 (57,8%)	0,001
Krónikus társbetegségek száma <sup>c</sup> :				
1	24 (58,5%)	33 (39,8%)	14 (37,8%)	
2	12 (29,3%)	33 (39,8%)	11 (29,7%)	
3 vagy több	5 (12,2%)	17 (20,5%)	12 (32,4%)	0,001
Társbetegség típusa				
Magas vérnyomás	28 (63,6)	55 (66,3)	20 (37,3)	
Cardiovasculáris	11 (25,0)	32 (38,6)	15 (23,4)	
Egyéb mozgásszervi	7 (15,9)	18 (21,7)	14 (21,9)	
Diabetes (bármely típus)	6 (13,6)	15 (18,1)	12 (18,8)	
Gyulladásos bélbetegség	4 (9,1)	15 (18,1)	8 (12,5)	
Asthma, COPD	2 (4,5)	11 (13,3)	4 (6,3)	
Egyéb megbetegedés	6 (13,6)	12 (14,5)	9 (14,1)	NA
Beck depresszió eredmény:				
Normál	7 (15,9%)	12 (14,5%)	9 (14,1%)	
Enyhe depresszió	31 (70,5%)	55 (66,3%)	47 (73,4%)	
Depresszió	4 (9,1%)	11 (13,3%)	5 (7,8%)	
Súlyos depresszió	2 (4,5%)	5 (6,0%)	3 (4,7%)	0,958
Gyógyszeres adherencia				
Alacsony	2 (4,5%)	15 (18,1%)	8 (12,5%)	
Közepes	22 (50,0%)	30 (36,1%)	25 (39,1%)	
Magas	20 (45,5%)	38 (45,8%)	28 (43,8%)	0,257
EQ5D átlag	0,645 (SD 0,3358, SE 0,0506)	0,574 (SD 0,3336, SE 0,0366)	0,692 (SD 0,2982, SE 0,0373)	0,086
EQ5D Mozgékonyosság				
1	22 (50,0%)	31 (37,3%)	32 (50,0%)	
2	22 (50,0%)	50 (60,2%)	32 (50,0%)	
3	0 (0,0%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	0,269
EQ5D Általános tevékenységek				
1	28 (63,6%)	39 (47,0%)	42 (65,6%)	
2	14 (31,8%)	39 (47,0%)	21 (32,8%)	
3	2 (4,5%)	5 (6,0%)	1 (1,6%)	0,169
EQ5D Fájdalom, rossz közérzet				
1	11 (25,0%)	13 (15,7%)	23 (35,9%)	
2	28 (63,6%)	59 (71,1%)	35 (54,7%)	
3	5 (11,4%)	11 (13,3%)	6 (9,4%)	0,090
VAS átlag	66,36 (SD 18,662, SE 2,813)	61,98 (SD 18,460, SE 2,026)	67,89 (SD 18,432, SE 2,304)	0,137

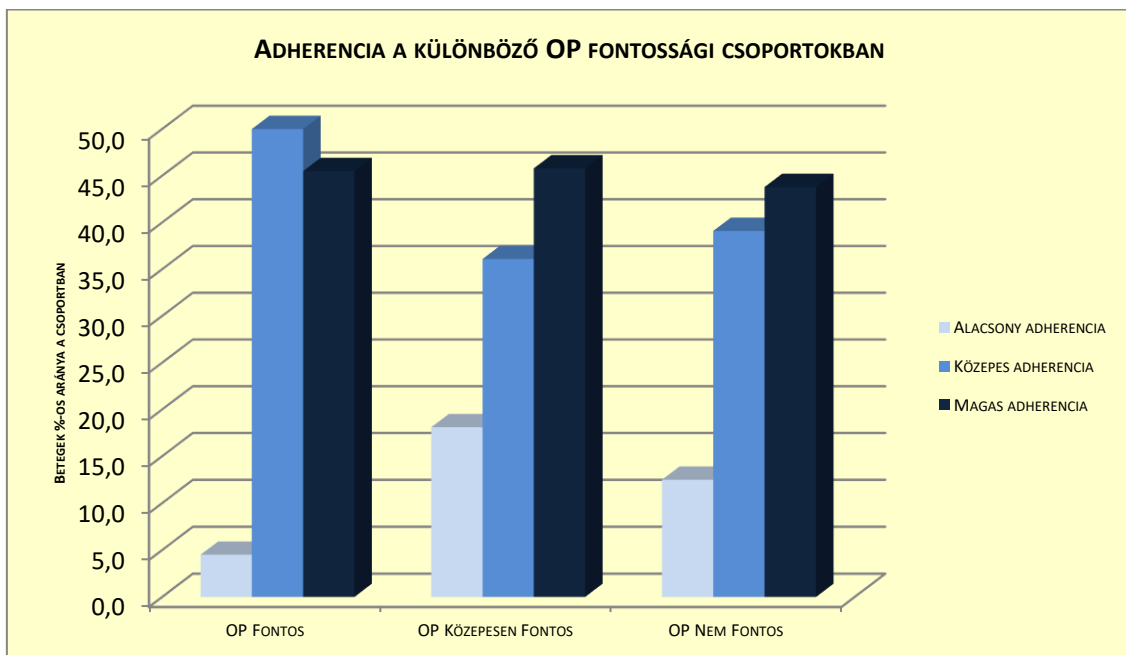
- a) 100%= az adott gyógyszertípust szedő betegek  
b) Biszfoszfonát  
c) 100%: Egyéb krónikus megbetegedés ≠0  
d) Páros differencia tesztet végeztünk az egyes csoportpárok között 1:2; 1:3 és 2:3.

Az OP fontossági csoportokba sorolt betegek százalékos aránya a különböző gyógyszereket szedők között látható a 8. ábrán [245].



**8. ábra** – Az osteoporosis fontossága a gyógyszercsoportokon belül [245]

A 9. ábrán a gyógyszeres adherencia szintek láthatók az OP fontossági csoportokban [245].



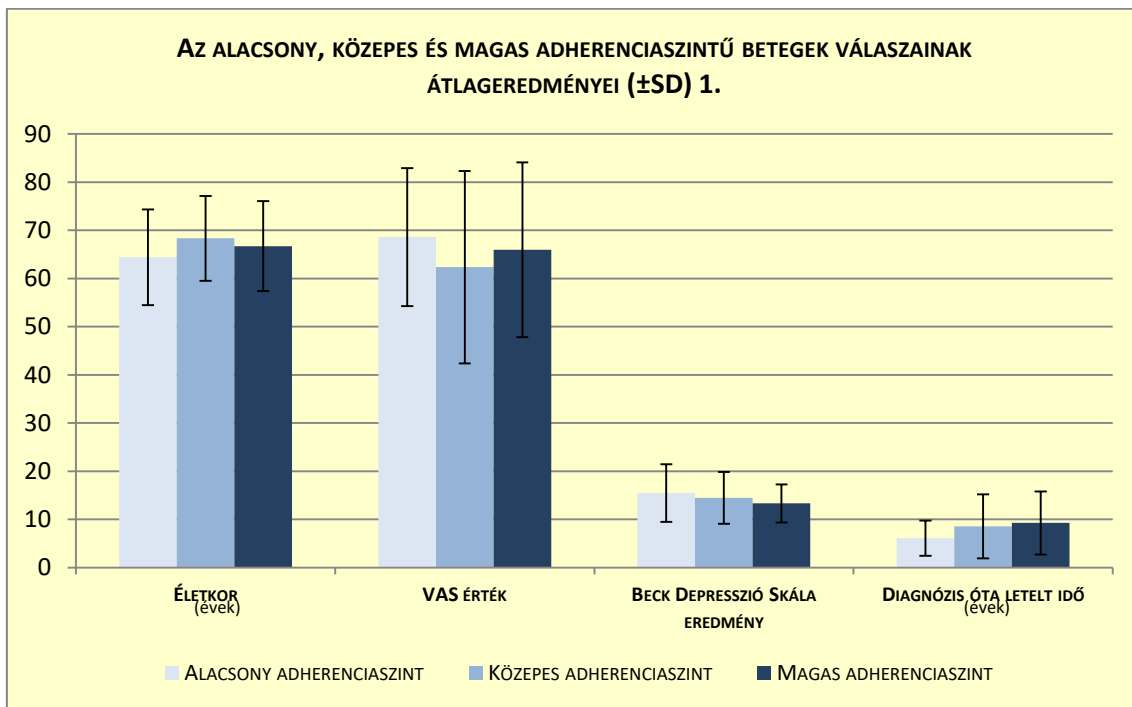
**9. ábra** – Adherencia a különböző osteoporosis fontossági csoportokban [245]



### 5.1.3. A GYÓGYSZERES ADHERENCIA ÉS A VIZSGÁLT FAKTOROK ÖSSZEFÜGGÉSEI

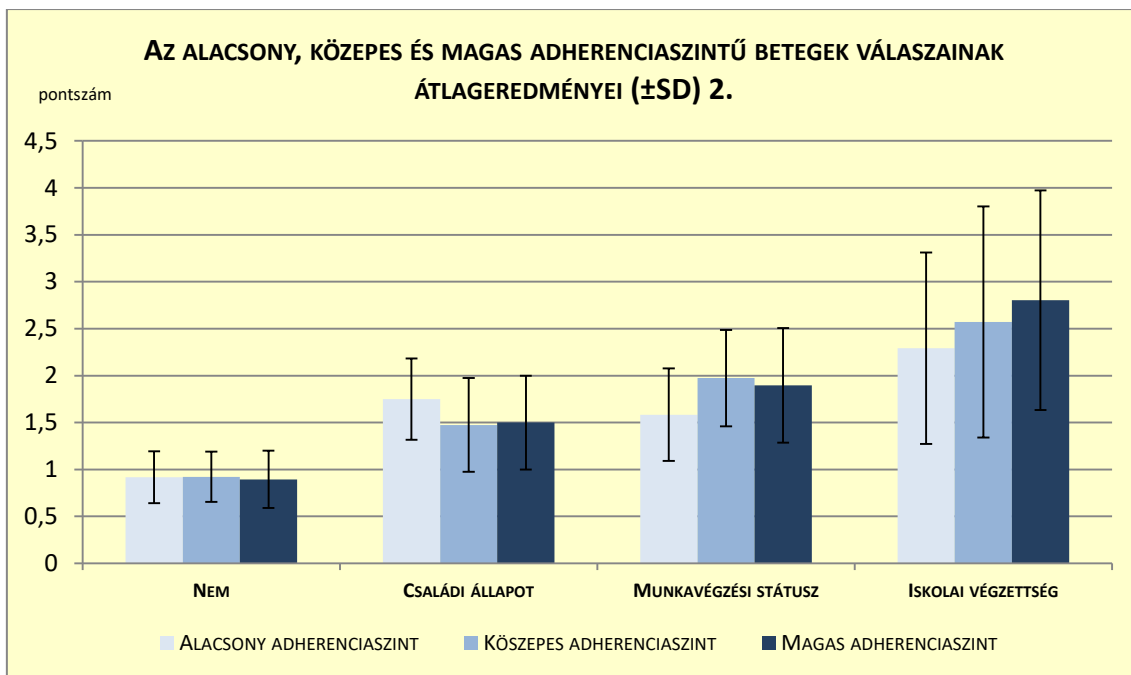
Jelen fejezetben a vizsgálat során mért különböző adherencia szintekkel (alacsony, közepes, magas) rendelkező betegek szocioökonómiai faktorokkal, az OP tüneteinek megjelenésével, az életminőséggel és a depresszió státusszal kapcsolatos kérdésekre adott válaszainak átlageredményeit szemléltetem. A pontszámokat a IV. táblázatban a faktorok kategóriáinál jeleztem.

A 10. ábrán az életkor, a VAS skálán jelzett egészségi állapot, a Beck Depresszió Skálán mért eredmény és a diagnózis óta eltelt idő csoportonkénti átlagát mutatom be. Az ábrán látható, hogy a közepes adherenciájú betegek életkora átlagosan magasabb volt, mint a többi csoporté. Ugyanebben a csoportban a VAS érték átlaga alacsonyabb volt a másik két csoport átlagához viszonyítva. A Beck Depresszió Skálán elért eredményt a magas adherenciájú betegcsoportban találtam a legalacsonyabbnak, a diagnózis óta eltelt idő azonban átlagosan itt volt a leghosszabb.



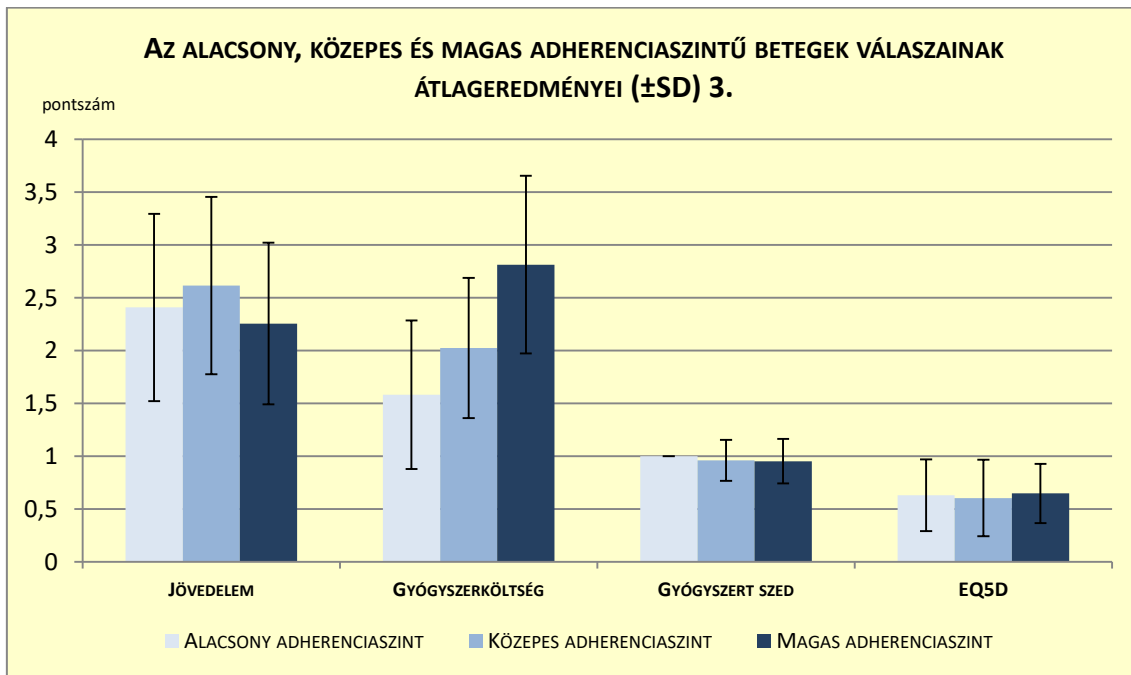
**10. ábra** – Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 1.

A 11. ábrán a nem, a családi állapot, a munkavégzési státusz és az iskolai végzettség témakörében feltett kérdésekre adott válaszok átlageredményei láthatók. A grafikonon leolvasható, hogy a nem esetén a magas adherenciájú csoportban volt a férfiak száma a legnagyobb, a családi állapot tekintetében az alacsony adherenciájú betegek között volt a legkisebb az egyedülállók száma. A munkavégzésre adott válaszok szerint az alacsony adherenciájú betegek csoportjában volt a legtöbb aktív dolgozó és a közepes beteg-együttműködésű csoportban volt a legtöbb rokkantnyugdíjas. Az iskolai végzettség a magas adherenciájú betegek csoportjában volt a legmagasabb.



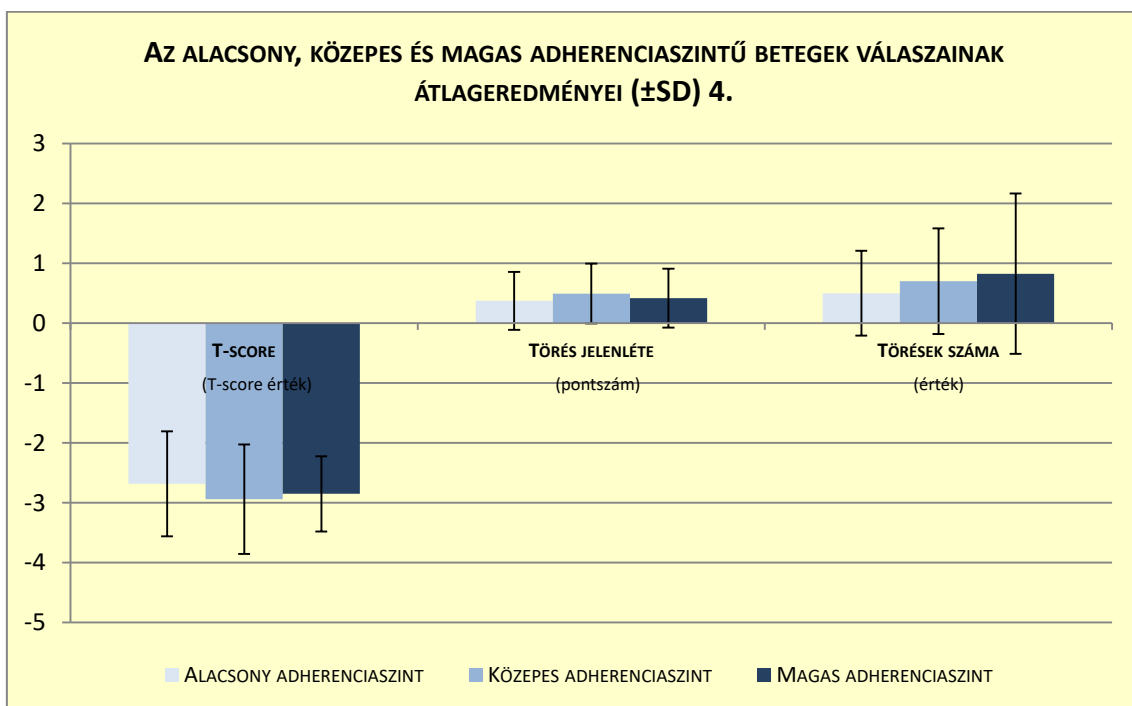
**11. ábra** – Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 2.

A 12. ábrán a jövedelemszintet, a gyógyszerköltséget, a gyógyszereszedési státuszt, valamint az EQ5D átlageredményeket szemléltetem. Az ábrán látható, hogy a közepes adherenciaszintű betegek jövedelmének átlaga volt a legmagasabb, a gyógyszerköltség azonban a magas adherenciájú csoportban volt a legmagasabb. A jövedelem és a gyógyszerköltség esetén a válaszok átlageredménye látható, mely a jövedelmi, valamint a költség szintre utal. Az alacsony terápiás együttműködésű betegek közül minden beteg azt nyilatkozta, hogy szed antiporoticumot, és a magas adherenciájú betegek között volt a legtöbb olyan beteg, aki nem szed gyógyszert (nem gyógyszert szed, vagy kizárólag fájdalomcsillapítót alkalmaz) az osteoporosisára. A legalacsonyabb EQ5D átlagot a közepes adherenciájú betegcsoportban kaptam.



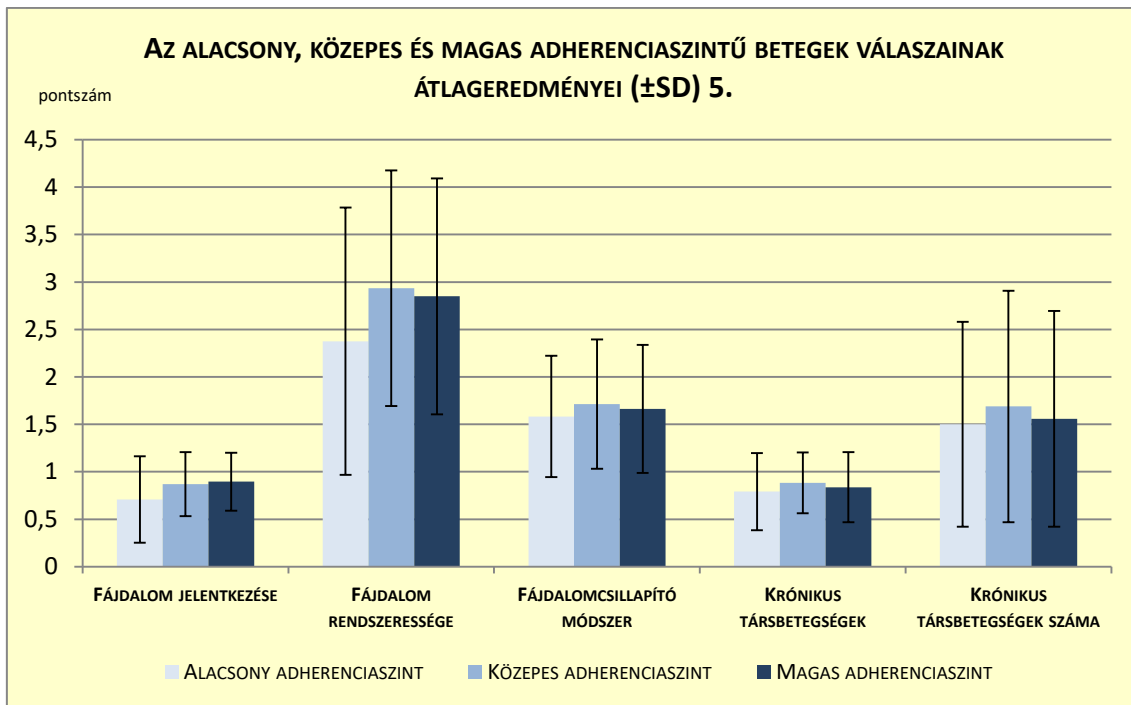
**12. ábra** – Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 3.

A T-score-t és a törésekkel kapcsolatos kérdésekre adott válaszok eredményeit ábrázoltam a 13. ábrán. A grafikonon látható, hogy a T-score eredmények átlaga a közepes adherenciájú betegek között volt a legalacsonyabb. A törések jelenléte is ebben a csoportban volt a legjellemzőbb, a többi csoportban kevesebb az olyan beteg, akiknek jellemző osteoporoticus törésük volt. A törések száma a magas adherenciájú betegcsoportban a legnagyobb.



**13. ábra** – Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 4.

A 14. ábrán a fájdalommal és a krónikus megbetegedésekkel kapcsolatos kérdésekre adott válaszokat szemléltem. A grafikonon jól látható, hogy a mozgásszervi fájdalom jelenléte a magas adherenciájú betegcsoportban található a legnagyobb arányban. A fájdalom azonban a közepes adherenciájú betegcsoportban fordul elő a legrendszeresebben, és ebben a betegcsoportban alkalmazzák a legtöbben az orvos általvényre felírt fájdalomcsillapítókat is. A krónikus társbetegségek előfordulása és száma is a közepes terápiás együttműködésű betegcsoportban a legnagyobb.

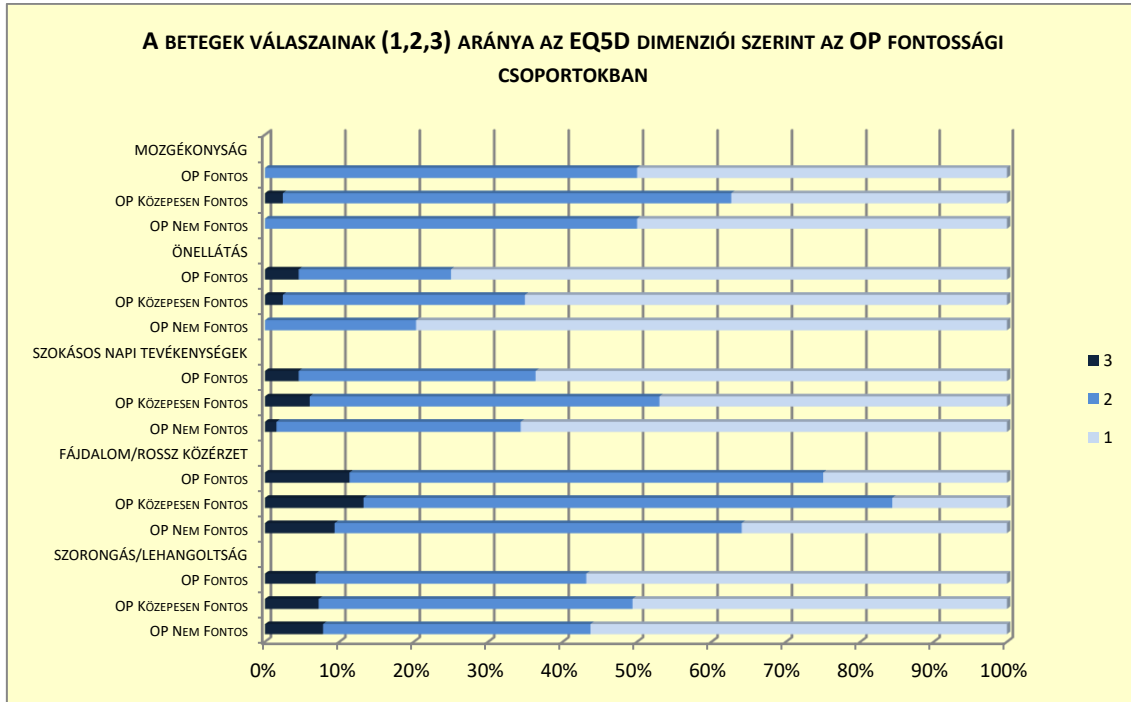


**14. ábra** – Az alacsony, közepes és magas adherenciaszintű betegek válaszainak átlageredményei ( $\pm$ SD) 5.

A vizsgált betegek gyógyszeres adherenciája és a jövedelem (Pearson korreláció: 0,272, szignifikancia szint 0,01), a családi állapot (Pearson korreláció: 0,229, szignifikancia szint 0,01), a gyógyszerköltség (Pearson korreláció: 0,234, szignifikancia szint: 0,01), valamint a diagnózis óta eltelt idő (Pearson korreláció: 0,164, szignifikancia szint 0,05) között szignifikáns pozitív korrelációt, az adherencia és a Beck Depresszió Skála eredménye között szignifikáns negatív korrelációt (Pearson korreláció: -0,236, szignifikancia szint: 0,01) találtam.

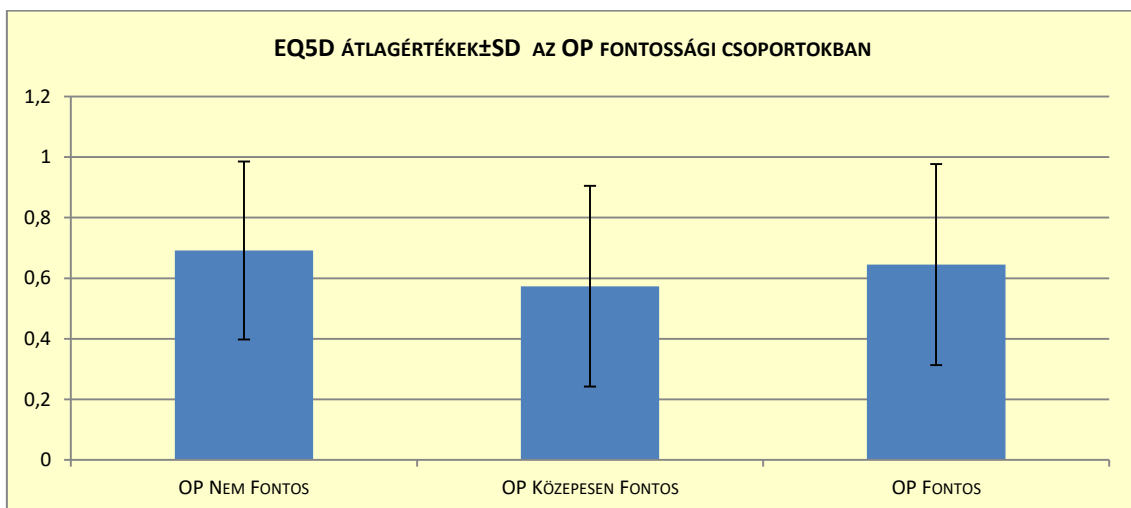
### 5.1.4. EQ5D

A 15. ábra mutatja be a betegek EQ5D kérdőívre adott válaszainak arányát (1,2,3) az OP fontossági csoportokon belül [245].



**15. ábra** – A betegek válaszainak (1,2,3) aránya az EQ5D dimenziói szerint az OP fontossági csoportokban [245]

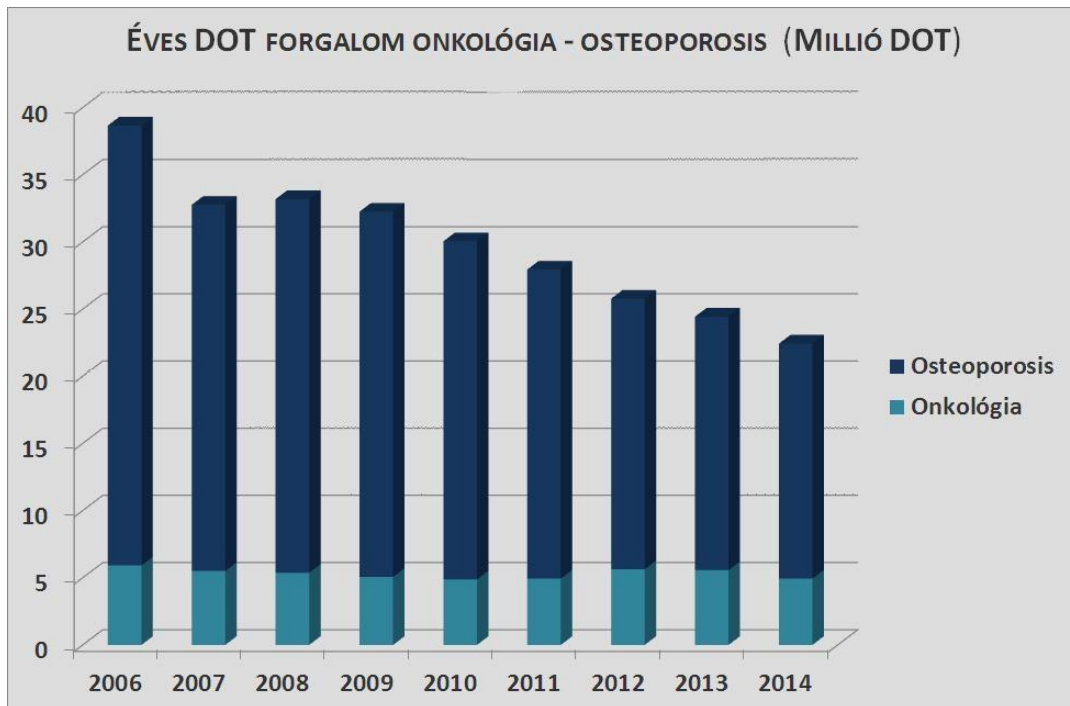
A betegek EQ5D értékeit az OP fontossági csoportokban a 16. ábra szemlélteti [245].



**16. ábra** – EQ5D átlagértékek az OP fontossági csoportokban

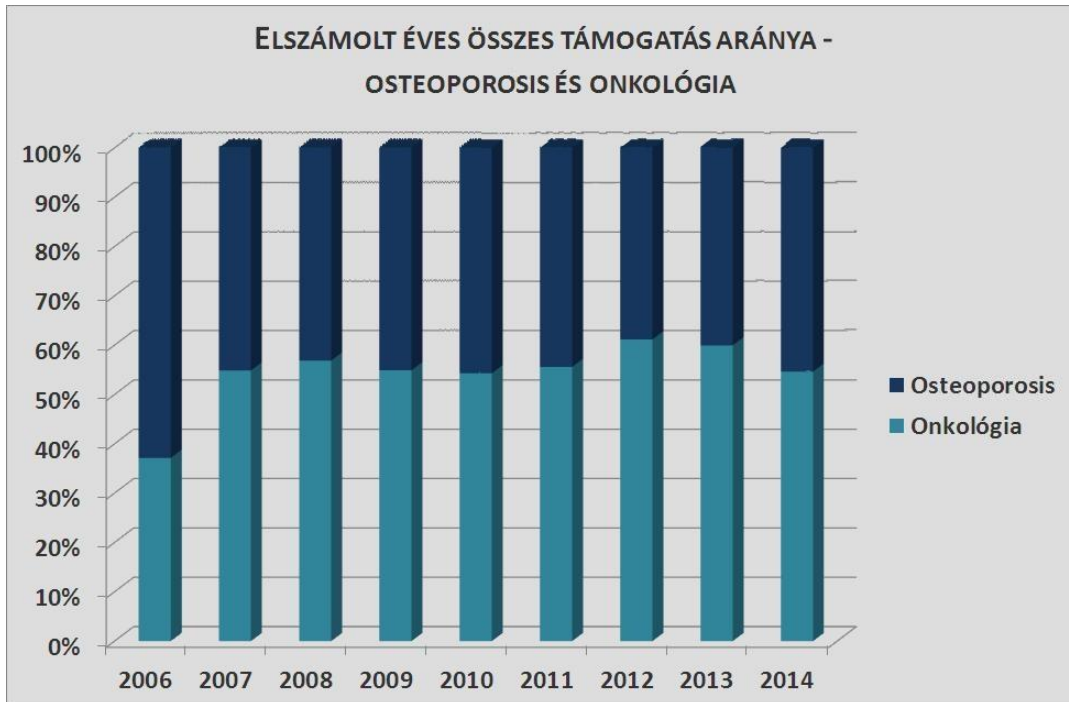
## 5.2. BISZFOSZFONÁTOK FORGALMA MAGYARORSZÁGON 2006-2014

A BP-k vényforgalmi elemzésének eredményei közül az éves DOT forgalom alakulását mutatja be a 17. ábra, melyen az adott terápiás terület minden hatóanyagának DOT forgalmát összesítve jelenítettem meg. Onkológiában stabil kb. 5 millió DOT éves összes forgalom látható. A reumatológiában (továbbiakban: osteoporosis) alkalmazott készítmények támogatása 2007-ben 90-ről 70%-ra mérséklődött [259,260]. Az ebben az indikációban vényre kiváltott DOT mennyiség 2008 óta folyamatosan csökken. A támogatási kategória 2007 óta nem változott, de a támogatott készítmények köre – és térítési díja – folyamatosan módosul [205].



**17. ábra** – Éves DOT forgalom onkológia és osteoporosis (millió DOT) (2006-2014) [205]

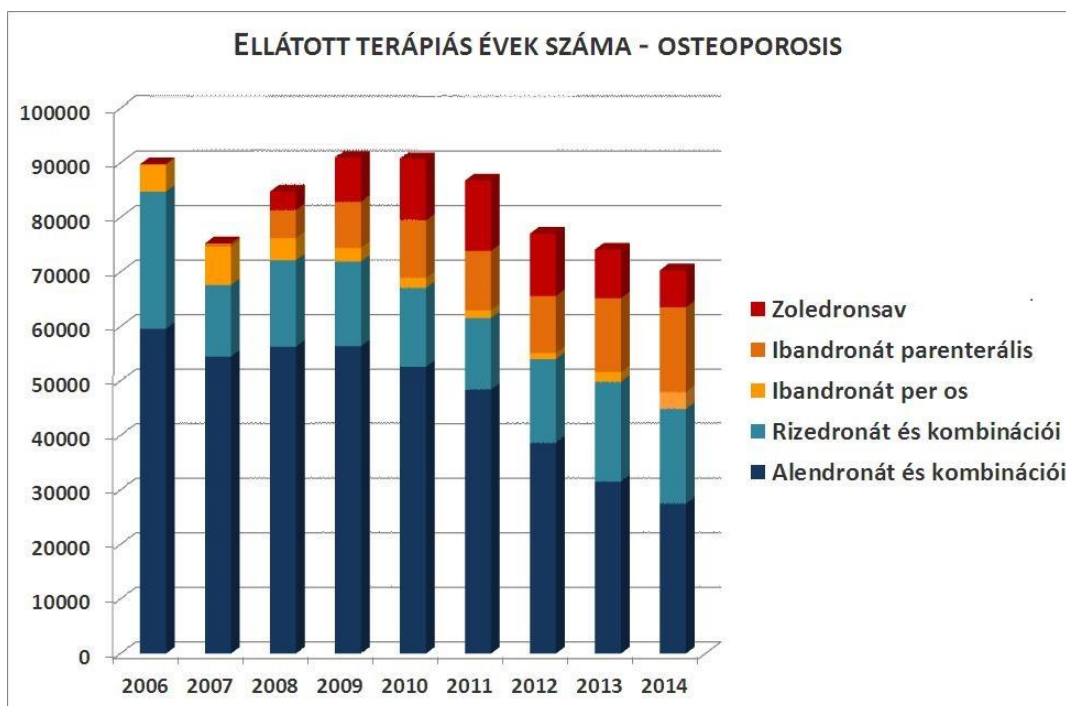
A 18. ábrán az elszámolt éves összes támogatás aránya látható. Az onkológiai rész relatív növekedésének oka az OP-ban történő felhasználás csökkenése [205].



**18. ábra** – Elszámolt éves összes támogatás aránya osteoporosis és onkológia (2006-2014) [205]

A nemzetközi irodalmi adatok szerint az OP szempontjából veszélyeztetett európai populáció lélekszáma növekszik [39]. A veszélyeztetett populáció növekedése magával vonja a betegek számának növekedését is. Az International Osteoporosis Foundation (IOF) európai felmérése magyar adatokat is szolgáltat, valamint a jövőre nézve is találhatunk benne előrejelzést a betegek számának (valamint az OP-hoz kapcsolódó költségek) alakulásáról [39]. „Ezek alapján feltételezhetjük, hogy hazánkban az OP betegek számának növekedésével párhuzamosan az ellátott betegszám is emelkedni fog. A fentiek alapján elemzésünk, a bázisszerek felhasználási adatainak vizsgálata az OP ellátásának első lépcsőjében megjelenő betegszám változásainak trendjeit is mutatja” [205].





**19. ábra** – Ellátott terápiás évek száma – osteoporosis [205]

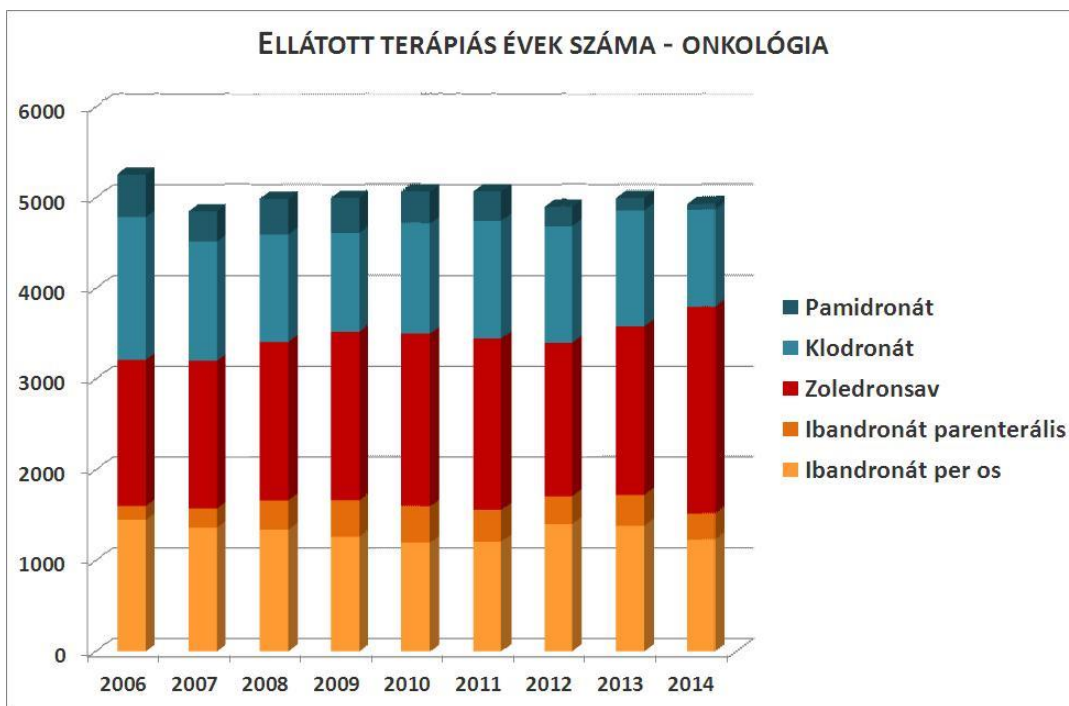
A 19., OP-ra vonatkozó ábrán látható, hogy „2007-ben az ellátott terápiás évek száma drasztikus csökkenést mutatott a 2006-os adatokhoz képest. A csökkenés mögött a 2007-ben bevezetett új OP finanszírozás áll [259]. Első választandó készítmény ekkor alendronát hatóanyagtartalmú volt. A rizedronát és ibandronát készítményeket csak az alendronát hatástalansága esetén lehetett emelt támogatással rendelni. Férfi OP-ban ekkor kizárólag alendronátot alkalmazhattak ebben a támogatási körben, egyéb per os vagy injekciós készítményt nem. 2008-2009 folyamán több finanszírozási változás is követte a szakmai protokollok fejlődését. Az OP primaer és secundaer prevenciója a finanszírozásban is elkülönült. PMOP kezelésében első vonalban alkalmazható lett az alendronát mellett a rizedronát, az ibandronát per os és intravénás formája, valamint a zoledronsav is. A férfi OP kezelésében injekciós készítmény még mindig nem kapott támogatást. A terápiás palettán ekkor már jelen voltak az alendronát generikumok és az alendronát, valamint rizedronát kalciummal és/vagy D-vitaminnal kombinált készítményei. 2007-2008 között bevezették a terápiás csoporton belüli fixesítést. Ezzel számos készítmény kiesett a valódi 70%-on támogatott kategóriából. Ettől az időszaktól kezdve a gyógyszerek ára, térítési díjai és a terápiához való hozzáférés folyamatosan

változik. 2009-ben kaptak engedélyt a magyar forgalomba hozatalra a rizedronát, 2010-ben az ibandronát generikumai. 2010 után jellemző a generikumok térnyerése, és a finanszírozó a felírók körét is bővítette. Az injekciós készítményeket visszavonták az első vonalból, PMOP-ban azokat a per os készítmények hatástalansága vagy intolerancia esetén lehet elrendelni. Férfi OP-ban megjelent az injekciós készítmény (Aclasta) támogatása” [205].

Az ellátott terápiás évek számát OP-ban bemutató 19. ábrán látható a hatóanyagok alkalmazásának változása is. „Az alendronát egyeduralma egyértelműen a múlté. A támogatás 2007-es visszaesése a reumatológus szakma szerint kb. megfelezte az addig ellátott betegszámot [1]. Az általam számított terápiás évek száma ezt nem támasztja alá, jelen vizsgálatban azonban nem vettem figyelembe az OP-ban alkalmazott egyéb készítményeket. A 2007-ben látható mélypont után terjedtek el a hazai gyakorlatban az alendronát és a rizedronát kombinációs készítmények. A 2008-ban és 2009-ben látható csúcserkéket ezek alkalmazásának elterjedése, valamint a zoledronsav terápiás megjelenése eredményezte. A rizedronát és kombinált rizedronát készítmények alkalmazása 2007 óta nagyjából állandó értéket képvisel (kb. 20-24%). A per os ibandronát terápiás alkalmazása jelenleg kb. az összes osteoporosisos BP felhasználás 5%-a. Az összes ibandronát felhasználás növekszik, és amint látható, az injekciós gyógyszerforma a forgalomba hozatal után hamar elnyomta a per os felhasználást, és átvette az alendronát és rizedronát felhasználás egy részét is. 2014-ben az összes ibandronát felhasználás kb. 80%-át a parenterális gyógyszerforma adta. A bevezetések kb. azonos ellátott terápiás évvel jelen lévő iv. ibandronát és zoledronsav aránya 2013-ban már az iv. ibandronát javára mozdult el. A zoledronsavat tartalmazó készítmény gyógyszerformája oldatos infúzió, az ibandronát oldatos injekció előretöltött fecskendőben. Az egyszerűbb alkalmazás könnyítheti a készítmény elterjedését. Összességében látható, hogy a BP-k által ellátott terápiás évek száma csökkent a 2009-es és 2010-es adatokhoz képest. Ez a csökkenés 2014-ig kb. 20%-ra volt tehető” [205].

Az onkológiában alkalmazott BP-k országos fogyasztásából kalkulált terápiás évek számát mutatom be a 20. ábrán. „Az általuk lefedett közel 5000 terápiás év 2006 és 2014 között jelentős mértékben nem változott. A hatóanyagok közötti arányok módosulása azonban itt is jellemző: a zoledronsav felhasználása egyre nagyobb teret hódít. A zoledronsav

alkalmazása előnyös az összes szolid tumor csontáttétjének kezelésében, a folyamat progressziójának lassításában [192]. Az adatok szerint a pamidronát lassan kivonult a terápiából. A klodronát az egyetlen olyan BP, ami per os a többi intravénás BP terápiájának kiegészítésére is javallott. Alkalmazása a feldolgozott adatok szerint visszaszorul. Az ibandronát felhasználása állandó érték körül mozog (kb. 30%), de a zoledronsav tartalmú készítmények használata 2014-re az ibandronát által lefedett terápiás éveket is láthatóan csökkentette” [205].



**20. ábra** – Ellátott terápiás évek száma – onkológia [205]

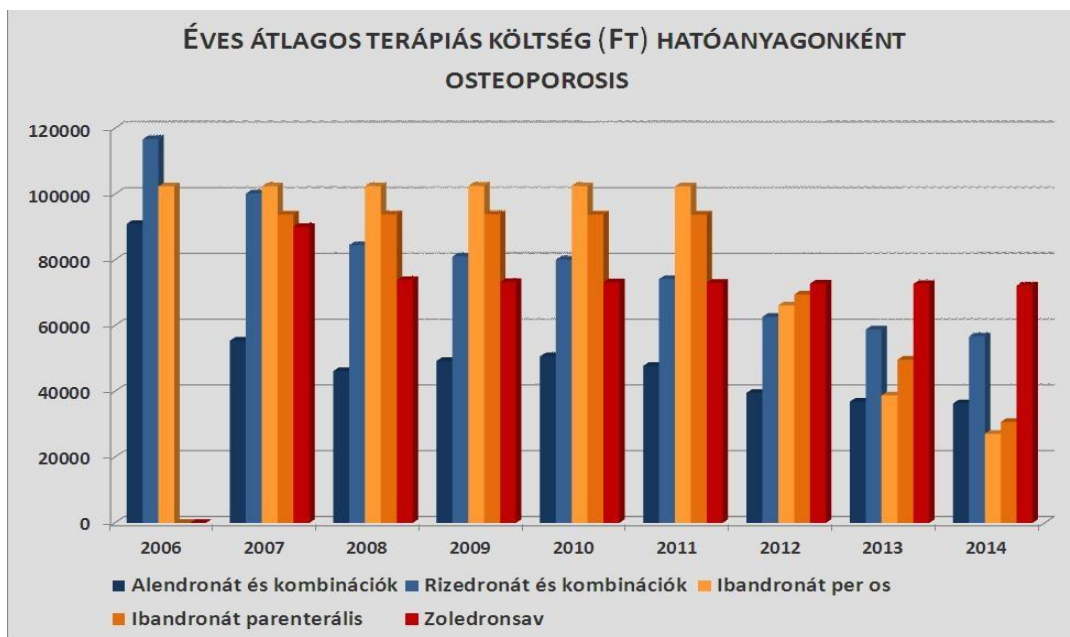
„Az onkológiában BP-tal ellátott betegek számának állandóságát több tényező együttesen befolyásolja. A kezelés hossza betegenként nagy különbségeket mutathat, ami az alapbetegség és állapot függvénye és nem a betegek terápiás együttműködését tükrözi” [205].

„A két alkalmazási területen az ibandronát készítmények által lefedett terápiás éveket megfigyelve látható, hogy az ibandronát per os és intravénás alkalmazásának aránya OP-ban és onkológiában épp fordított. Amikor az éves kezelések átlagárát tanulmányozzuk (ld. alább), feltűnik, hogy onkológiában a parenterális ibandronát kezelés 2012 óta

lényegesen drágább, mint a per os. A felhasználás alakulása mögött nyilvánvalóan klinikai okokat is kell keresnünk, hiszen az onkológiai alkalmazás 2012 előtt is hasonló arányban alakult” [205].

### 5.2.1. A GYÓGYSZEREK ÉVES TERÁPIÁS KÖLTSÉGE, FINANSZÍROZÁSA ÉS TÉRÍTÉSI DÍJAI OSTEOPOROSISBAN

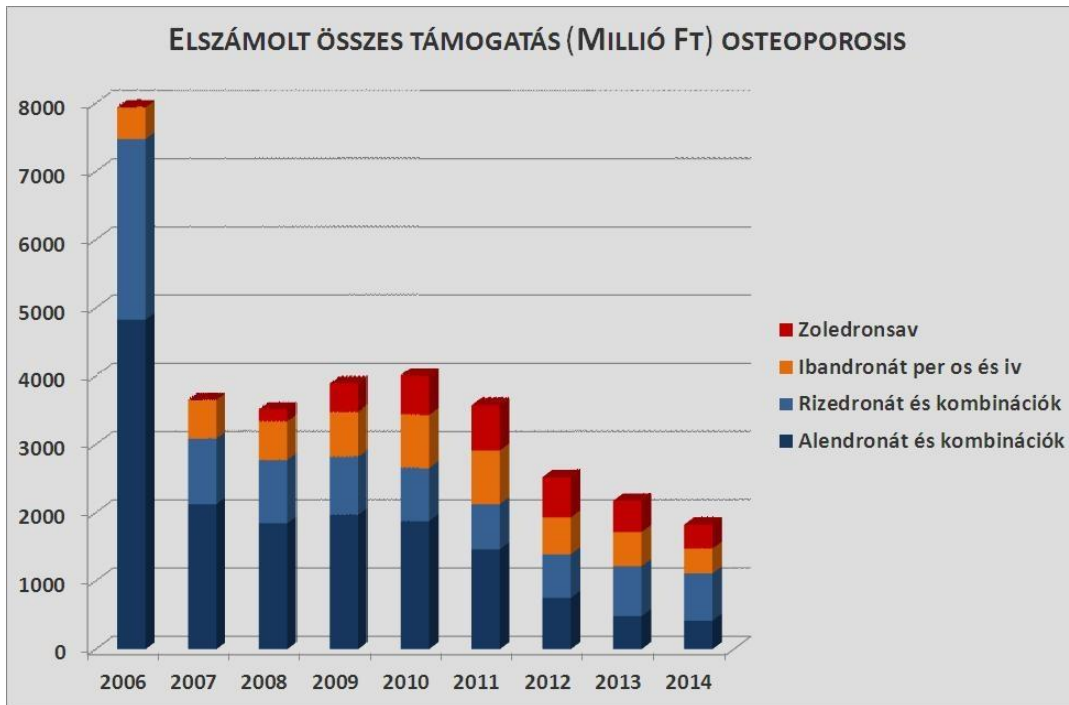
A 21. ábrán mutatom be az éves átlagos terápiás költség osteoporosisra vonatkozó változásait. „Az alendronát, valamint a rizedronát terápiás költsége lassan csökken, míg az ibandronát készítményeké 2011 óta drasztikus csökkenést mutat. Az újabb és újabb alendronát és rizedronát kombinációs készítmények megjelenése a generikus készítményekénél magasabban tartja az átlagárakat. Az ibandronát generikumai 2010-ben kaptak forgalomba hozatali engedélyt, de a terápia átlagos költségét ez csak 2012-re csökkentette. 2013 óta az ibandronát terápia éves költsége mindkét adagolási formában kisebb, mint a rizedronáté. A zoledronsav generikumainak alkalmazása a vizsgált időszakban még nem terjedt el” [205].



**21. ábra** – Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagoként – osteoporosis [205]

Az OP-ban elszámolt éves összes támogatás értéke hatóanyagoként a 22. ábrán látható. „A támogatási kulcs változása jól látható eredményt hozott: a finanszírozói oldal intézkedései nyomán folyamatosan csökken a kifizetett támogatás éves összege, melyen

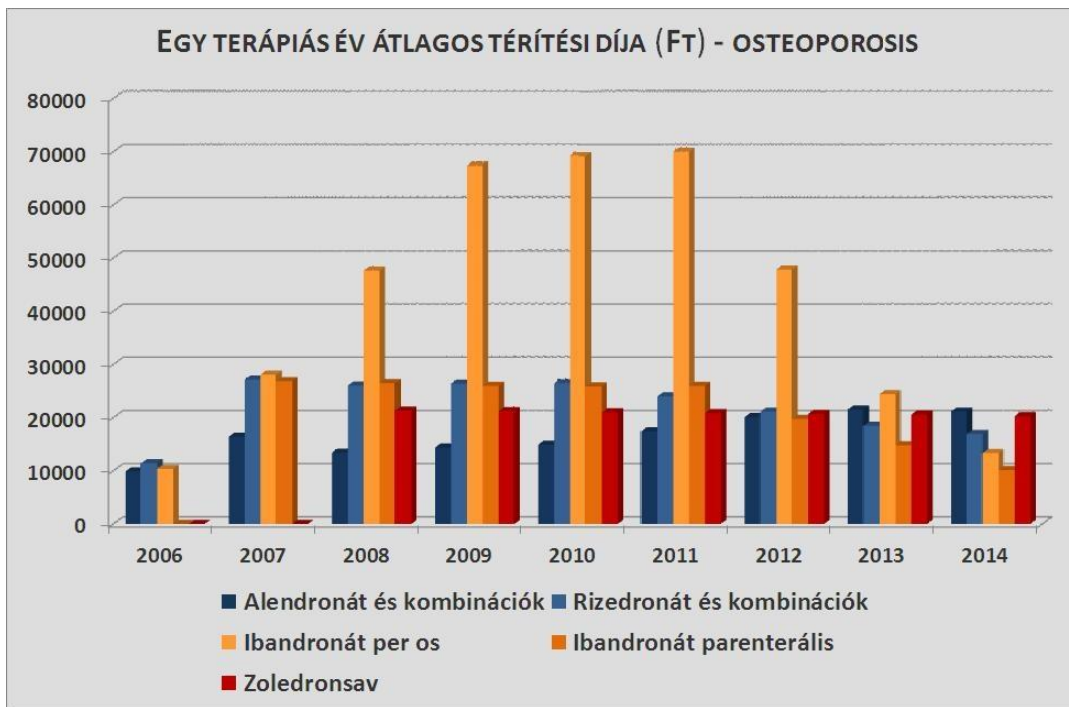
2014-re a négy hatóanyag kb. azonos arányban osztozik. A rizedronát felhasználás viszonylagos stabilitása a terápiás évek és a támogatási összeg szempontjából is megállapítható. Az alendronát felhasználás terápiás lefedettsége és támogatása is csökken. Mivel az alendronát terápia éves költsége nem változott jelentős mértékben, ezt okozhatja az ellátott betegszám csökkenése. A 2010-ben látható csúcsot a zoledronsav és iv. ibandronát készítmények széleskörű alkalmazása eredményezi” [205].



**22. ábra** – Elszámolt összes támogatás (Millió Ft) – osteoporosis [205]

„A betegek terápiás hozzáállását sokszor nagymértékben befolyásoló térítési díj változásait mutatja be a 23. ábra [261]. Az évek során az alendronát, a rizedronát, az iv. ibandronát, valamint a zoledronsav éves átlagos térítési díja (az összes térítési díj és az ellátott terápiás évek számának hányadosa) egymással összevethető volt. Megfigyelhető, hogy az alendronát átlagos térítési díja 2008-tól lassú növekedést mutatott, a rizedronáté hasonló ütemben csökkent. A zoledronsavé nem változik, ez azonban egy összegben terheli a beteget egy évben. Az intravénás ibandronát átlagos térítési díja 2011 óta a generikumok hatására csökkent, míg a per os ibandronát készítményeké 2008-tól 2011-ig növekedett, és jelentősen meghaladta a többi OP-ban alkalmazott BP éves átlagos térítési díjait (kb. 70 000Ft, ill. kb. 25 000Ft). A térítési díj különbség hátterében az áll,

hogy a finanszírozó nem sorolhatta azonos kategóriába az ibandronátot terápiás hatékonyság szerint az alendronáttal és a rizedronáttal. Az ibandronát a törési rizikó csökkentés szempontjából nem ekvivalens az előbb említett hatóanyagokkal [262]. Az injekciós gyógyszerforma a noncompliant betegek miatt kaphatott nagyobb támogatást. Az ellátott terápiás éveket ábrázoló grafikonon (ld. 19. ábra) látható, hogy a per os ibandronát által lefedett évek száma egészen addig csökken, amíg a térítési díj színvonala (a generikumok miatt) el nem éri a többi BP-ét” [205].



**23. ábra** – Egy terápiás év átlagos térítési díja (Ft) – osteoporosis (2006-2014) [205]

„A per os ibandronát térítési díj és támogatás arányának változásai egyértelműen tükrözik OP indikációban a finanszírozási változásokat (ld. 24. ábra). A 2006-ban még 90%-ban támogatott készítmény támogatási kulcsa 2007-re 70%-ra csökkent: az éves átlagos térítési díj növekedése szemmel látható. 2008-ban a terápiás fixesítés miatt ez a térítési díj ismét jelentős mértékben növekedett, majd 2009-ben elért egy maximum értéket. Ekkor a támogatás/térítési díj az Eü Emelt 70% ponton átlagosan csak kb. 3:7 arányú. Az átlagos éves térítési díj csak akkor kezd csökkenni, amikor a generikumok megjelenése a receptkiváltásokban is manifesztálódik, ez ebben az esetben 2012-re tehető. Ekkor a terápia számított éves átlagára kedvezőbb lett (csökkenés 35% - kb. 102 000Ft, ill.

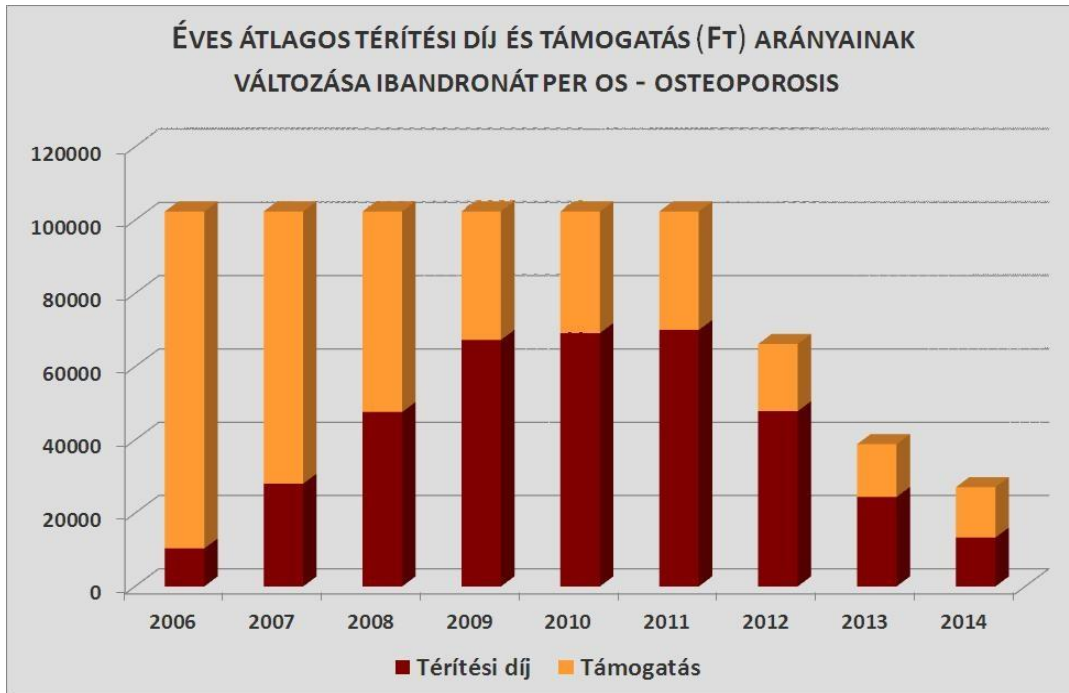
66 000Ft), ezzel együtt csökkent a térítési díj. Mérséklődött a támogatás mértéke is, amint az ábrán látható: ez a csökkenés jóval erőteljesebb, mint a térítési díjé (43%, ill. 31%). 2014-re a per os ibandronát készítményen a támogatás 50% körüli, abszolút értékben azonban jelentősen kevesebb, mint addig bármikor” [205].

„Amennyiben a per os ibandronát által lefedett terápiás évek számát és a terápia éves átlag térítési díját együtt vizsgáljuk, szembetűnik, hogy az intravénás gyógyszerforma megjelenése után azonnal elnyomta a per os készítmény felhasználását: ára lényegesen kedvezőbb volt. 2014-ben abszolút értékben nagyobb volt a per os gyógyszerforma felhasználása, a csökkentett ár több terápiás évet produkált. Meg kell jegyezni továbbá, hogy 2012 előtt a zoledronsav tartalmú terápia előnyösebb áron volt hozzáférhető, mint a parenterális ibandronát. 2013-ban ez megváltozott, és azonnal jelentkezett a lefedett terápiás évek számának növekedésében is. Az alkalmazás azonnali reakciója mutatja a keresleti oldal árérzékenységét” [205].

Az IOF felmérése szerint az OP szempontjából veszélyeztetett populáció folyamatosan nő [39]. „Várhattuk, hogy az alapkezeléssel lefedett betegek száma, így a BP-k országos felhasználása is nő a vizsgált időszakban. Számos evidencia bizonyítja, hogy a BP hatóanyagokkal történő kezelés törési rizikó csökkentő hatása évek alatt manifesztálódik. Az OP terápiákkal kapcsolatos perzisztencia a hazai lakosság körében alig nagyobb, mint 30% [53]. Széleskörű irodalommal rendelkezünk a BP hatóanyagokkal (ill. általában az OP terápiákkal) kapcsolatos terápiás együttműködésről és e csekély mértékű együttműködésnek az egészségügyi kiadásokra gyakorolt hatásairól is [220,263,264]. Megállapítást nyert az is, hogy általában az OP terápiákra fordított költségeknek csak töredékét fordítjuk ténylegesen a törési rizikó csökkentésére [1]” [205].

„Az OP-ban szenvedő hazai betegek által kiváltott készítményekkel lefedett terápiás évek száma jelentősen csökkent. A szakmai protokollok változása és az új hatóanyagok alkalmazása a csökkenés mértékét nem indokolja – a BP csoport OP-ban továbbra is a valódi gyógyszeres törésprevenció első lépcsője” [205].





**24. ábra** – Éves átlagos térítési díj és támogatás (Ft) arányainak változása ibandronát per os – osteoporosis [205]

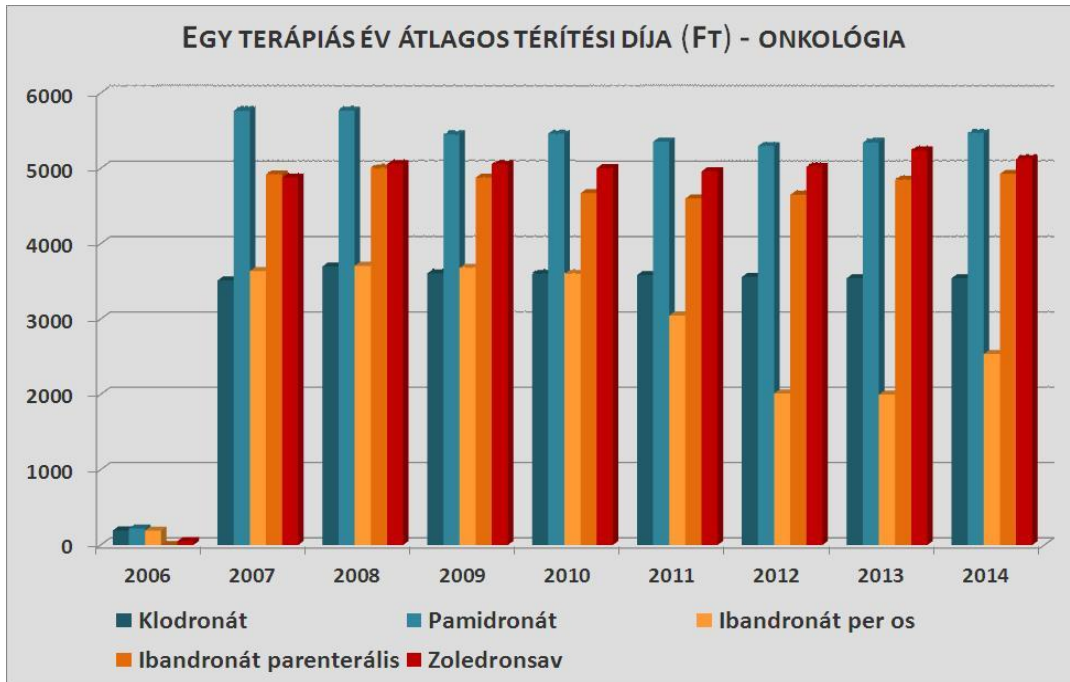
„A kb. 20%-os csökkenést előidéző tényezők között szerepelnek a finanszírozás változásai, ebből eredően a terápia térítési díjának, valamint a terápiához történő hozzáférés változásai. Az OP szempontjából egyébként alapvetően alacsony terápiahűséget mutató betegpopulációt a vizsgált évek során jelentős finanszírozási változásoknak tették ki. A terápiahűséget jelentősen befolyásolja a terápia beviteli módja, a kezelés gyakorisága, illetve az, hogy hány éve tart a kezelés [53,265]. Bizonyított, hogy a beteg-együtműködés javítása szignifikánsan csökkenti a törési kockázatot, ez azonban a BP-k esetében még mindig nem tűnik elég hatékonynak [53]. Megjegyzendő, hogy az újabb epidemiológiai adatok szerint a férfi OP betegek száma is növekedést mutat [121]. A férfiak körében a terápiahűség fokozásával a betegség patomechanizmusa miatt a nőknél jobb terápiás válasz is elérhető lenne [121]” [205].



### **5.2.2. A GYÓGYSZEREK ÉVES TERÁPIÁS KÖLTSÉGE, FINANSZÍROZÁSA ÉS TÉRÍTÉSI DÍJAI ONKOLÓGIÁBAN**

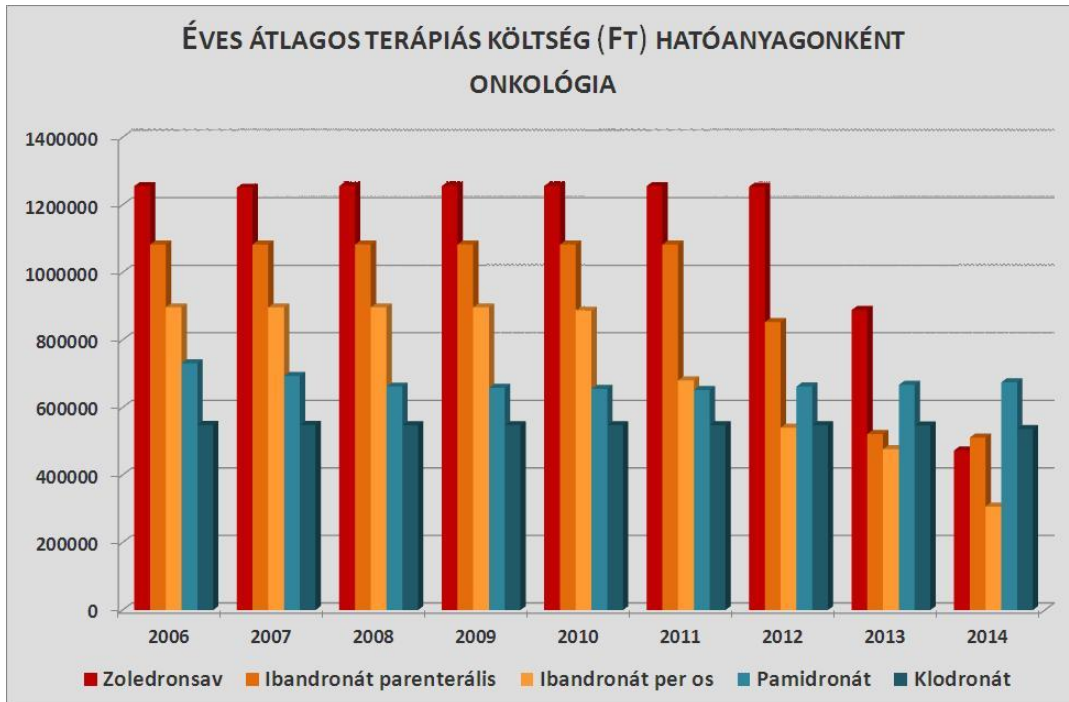
„A BP-k az előrehaladott rosszindulatú megbetegedések csonteseményeinek kezelése mellett a daganatterápia által indukált csontvesztés megelőzésében is hatékonyak [266]. Ezt támasztják alá a zoledronsavval kapcsolatos bizonyítékok is: az emlőrák adjuváns kezelésében a zoledronsav bizonyítottan megnöveli a betegségmentes túlélést és a teljes túlélést is. Myeloma multiplexben és egyéb előrehaladott tumorok esetén a túlélést meghosszabbítja, prosztatarákos betegeknél a meglévő csontmetasztázisok progresszióját lassítja [266]. Annak ellenére alacsony a terápiahűség ebben az indikációban is, hogy a nagyobb terápiahűséget mutató betegek csonteseményeinek száma bizonyítottan kevesebb, illetve később következik be, mint az alacsonyabb perzisztenciájú csoportban [267,268]” [205].

Az onkológiában alkalmazott BP készítmények térítési díjainak változása látható a 25. ábrán [205]. „Az Eü Kiemelt 100%-on támogatott készítmények 2006-ban ténylegesen 100%-os támogatást kaptak. (A megjelenő értékeket az egy évben 10 db alatti összes darabszámmal jelentkező Normatív 0%-os kategóriában kiváltott recept okozza.) 2007-ben, az ún. „dobozdíj” bevezetésével a finanszírozó a betegekre is terhelt a kezelés árából, ami az onkológiában lefedett terápiás évek számát kis mértékben visszavetette (vö. 20. ábra). Az intravénás készítmények térítési díj ingadozásait a terápiás rezsimek változásai (ti. 3 vagy 4 hetente kapja a beteg a terápiát), a „dobozdíj” valódi értékének változásai, valamint a dozírozási eltérések (pl.: vesefunkció romlása miatti dóziscsökkentés) együttesen okozzák” [205].



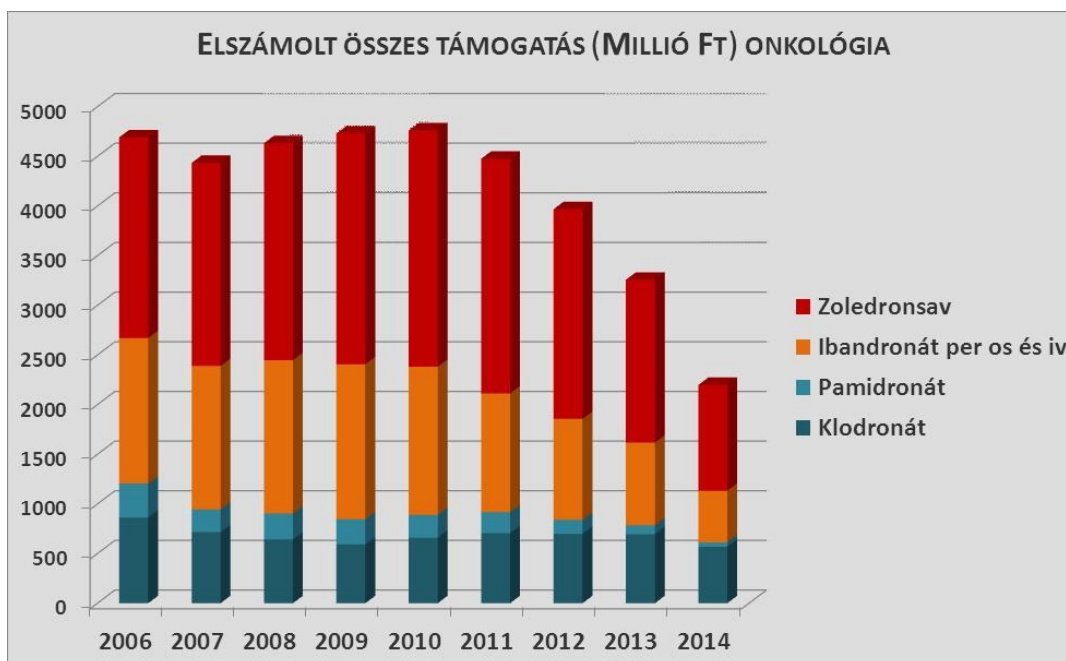
**25. ábra** – Egy terápia év átlagos térítési díja (Ft) – onkológia [205]

„Jelentősebb eltéréseket mutat az évek során a per os alkalmazott ibandronát hatóanyagú készítmények térítési díja. A 2011-2013 közötti csökkenés kettős eredetű: a generikumok megjelenése mellett a nagy (háromhavi ellátást biztosító) kiszerelések is forgalomba kerültek, ami a betegek terhelésének csökkenését eredményezte. 2014-ben a kisebb kiszerelések támogatását csökkentették, illetve megszüntették, aminek következtében az átlagos térítési díj növekedett. A pamidronát készítményekből a vizsgált időszakban generikus készítmények már forgalomban voltak, a zoledronsav hatóanyagú generikumok elterjedése később fogja csökkenteni a költségeket. A térítési díjakban itt változást az olcsóbb készítmények sem hoznak, de magasabb terápiai költségük miatt az originális gyógyszerek fokozatosan kiszorultak a finanszírozásból” [205].



**26. ábra** – Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagoként – onkológia [205]

A generikumok árcsökkentő szerepe az éves átlagos terápiás költség vonatkozásában jól szemügyre vehető a 26. ábrán (Éves átlagos terápiás költség (Ft) hatóanyagoként – onkológia). „Ez a finanszírozónak jelentős megtakarításokat hoz, amint az a 27. ábrán (Elszámolt összes támogatás (Millió Ft) – onkológia) is látható. Az árcsökkenés okait fent tárgyaltam. A zoledronsav tartalmú terápia éves ára 2011-től 2014-ig 62,4%-kal csökkent. Hasonló változást hozott az ibandronát generikumainak bevezetése is (csökkenés: 52,8%, ill. 65,4%). Klodronát hatóanyagot tartalmazó új készítmény 2014-ben jelent meg a hazai forgalomban” [205].



**27. ábra** – Elszámolt összes támogatás (Millió Ft) – onkológia [205]

Az onkológiában alkalmazott hatóanyagokra kifizetett összes támogatás megoszlását a 27. ábrán mutatom be. „Jelentős a generikumok szerepe a támogatás közel felére történő csökkenésében. Ezt leginkább a zoledronsav és az ibandronát árának változása határozta meg. Felhasználásuk a hatóanyagcsoporton belül a legnagyobb, a generikumok térnyerésével áruk drasztikusan csökkent. A zoledronsav tartalmú készítményekre kifizetett éves támogatás 2010 és 2014 között 55%-kal csökkent (2 381 Milliő Ft, ill. 1 065 Milliő Ft). Minden ibandronátot tartalmazó készítményre a csökkenés 65% (1 491 Milliő Ft, ill. 519 Milliő Ft), a pamidronát esetében 85%, klodronátnál 14%. Összesítve a 2010-ben onkológiai javallattal expedált BP hatóanyagokra kifizetett támogatás összege hazánkban 4,762 Mrd Ft, 2014-ben 2,197 Mrd Ft volt (csökkenés 54%). A klodronát esetében sem a vényforgalom, sem az ár nem mutat (a többi hatóanyaghoz képest) jelentős változást, míg a pamidronát esetében a fenti adatok alapján egyértelműen a terápiás felhasználás csökkenése következett be” [205].

### 5.3. BRONJ A MAGYAR BISZFOSZFONÁT POPULÁCIÓBAN

A BRONJ kialakulásának vizsgálatához kidolgozott módszerrel történt leválogatás szerint a BP-t alkalmazó magyar betegek száma 2010 és 2014 között 236 207 beteg volt. A kétszeres szűrés (BNO és OENO) után a BRONJ betegek száma 340 fő, 0,144%. Az eredmények szerint szignifikánsan több a BRONJ eset a férfiak körében, mint a nőknél,  $p < 0,001$  [246].

**VI. táblázat** – A vizsgálatban szereplő betegek életkora, neme, és az alkalmazott BP fő indikációja [246]

NEM		BRONJ <sup>a</sup>	Nem BRONJ	Összesen	
		95% CI	95% CI	95% CI	
ÁTLAGÉLETKOR FÉRFIAK		66.24 (55.71-76.77)- n=94 (0.296%)	67.40 (55.02-79.78) n=31802 (99.704%)	67.40 (55.02-79.78) n=31896	
ÁTLAGÉLETKOR NŐK		65.02 (54.99-75.05) n=246 (0.121%)	68.69 (58.61-78.77) n=204009 (99.879%)	68.69 (58.61-78.77) n=204255	
ÁTLAGÉLETKOR		65.36 (55.19-75.53) n=340 (0.144%)	68.52 (58.09-78.95) n=235811 (99.976%)	68.51 (58.08-78.94) n=236207	
<b>A BISZFOSZFONÁT FŐ INDIKÁCIÓJA<sup>b</sup></b>				<b>OR<sup>c</sup></b>	
FÉRFI	ONKOLÓGIA	0.848%	68	7955	<b>7.341</b>
	REUMATOLÓGIA	0.116%	28	24046	
NŐ	ONKOLÓGIA	0.995%	65	6465	<b>10.890</b>
	REUMATOLÓGIA	0.092%	183	198220	

a) BRONJ: Biszfoszfonát által indukált állkapocs-osteonecrosis

b) Onkológia és Reumatológia: a mindkét indikációban gyógyszerrel kezelt betegek mindkét csoportban jelen vannak

c) OR: Odds ratio

Életkor szempontjából szignifikáns különbséget találtam a *BRONJ* és a *Nem BRONJ* csoportok között,  $p < 0,001$  (ld. VI. táblázat). A *BRONJ* csoportban a nők aránya (Nő/Ffi: 72,4%/27,7%) szignifikánsan alacsonyabb, mint a teljes vizsgált populációban (Nő/Ffi: 86,5%/13,5%),  $p < 0,001$ . A férfiaknál 2,451-szeres odds-szal nagyobb a BRONJ előfordulása, mint nőknél. Az onkológiai betegek előfordulása a férfiaknál jelentősen nagyobb, mint nőknél (Nő/Ffi: 3,20%/25,15%). Multinomiális chi-négyzet próbával ez a különbség szignifikáns,  $p < 0,001$ . A férfi betegek 72,34%-a, a női betegek 26,42%-a kapta a BP gyógyszerkészítményt onkológiai fő indikációban. Multinomiális chi-négyzet próbával a férfiak és nők közötti különbség szignifikáns,  $p < 0,001$  [246].

A BRONJ betegek között az onkológiai betegek aránya a legnagyobb: 39,12%, 133 fő, mely a teljes onkológiai fő indikációjú BP-vel kezelt populáció (14 571 beteg) 0,913%-a. A BRONJ betegek aránya szignifikánsan nagyobb az onkológiai kezelést kapó betegek körében, mint a teljes populációban,  $p < 0,001$ . A mindkét indikációban BP-ot szedő betegek körében (823 beteg) 4 BRONJ esetet találtam, ami 0,486%. Ebben a csoportban is nagyobb a BRONJ betegek aránya, mint a teljes populációban (ld. VII. táblázat) [246].

**VII. táblázat** – A biszfoszfonát fő indikációja és gyógyszerformája a vizsgált betegek körében [246]

INDIKÁCIÓ ÉS GYÓGYSZERFORMA		BRONJ <sup>a</sup> (%)	NEM BRONJ (%)	OR <sup>b</sup>
ONKOLÓGIAI ÉS REUMATOLÓGIAI MEGBETEGEDÉS	INTRAVÉNÁS (%)	4 (0.66)	604 (99.34)	NA
	PER OS (%)	0 (0)	215 (100.0)	
ONKOLÓGIAI MEGBETEGEDÉS	INTRAVÉNÁS (%)	111 (1.17)	9409 (98.83)	2.759
	PER OS (%)	18 (0.43)	4210 (99.57)	
REUMATOLÓGIAI MEGBETEGEDÉS	INTRAVÉNÁS (%)	67 (0.13)	51158 (99.87)	1.696
	PER OS (%)	140 (0.08)	170271 (99.92)	
ÖSSZESEN	INTRAVÉNÁS (%)	182 (0.30)	61171 (99.70)	3.290
	PER OS (%)	158 (0.09)	174696 (99.91)	

a) BRONJ: Biszfoszfonát által indukált állkapocs-osteonecrosis

b) OR: Odds ratio

Az intravénás gyógyszereket kapó betegek csoportjában a BRONJ betegek aránya 0,297%, mely szignifikánsan magasabb, mint a teljes vizsgálati populációban,  $p < 0,001$ . Az új BRONJ esetek száma a vizsgálat 5 éve alatt 133 az onkológiai betegek körében, és 211 a nem onkológiai betegeknél. Ezek alapján az ötéves incidencia 0,913% és 0,095%. Az onkológiai, nem BRONJ betegek száma 14 138, a reumatológiai betegeké 222 248. A két csoport közötti OR a BRONJ kialakulására vonatkozóan 9,703. Az onkológiai betegek között az intravénás gyógyszereket alkalmazók között a BRONJ kialakulásának aránya 1,136%, a per os gyógyszereket szedőknél 0,405%. A reumatológiai betegeknél ugyanezek 0,135%, valamint 0,082%. Az egyféle gyógyszert szedők aránya a BRONJ betegek között a per os gyógyszereket szedőknél 92,40%, mely a teljes per os gyógyszert szedő populációban előforduló BRONJ esetek arányánál (86,67%) szignifikánsan nagyobb,  $p = 0,040$ . A VIII. táblázatban látható, hogy azon betegek között, akik többféle intravénás BP-t kaptak szignifikánsan több BRONJ eset fordul elő, mint akik egyfélé,  $p = 0,042$  [246].

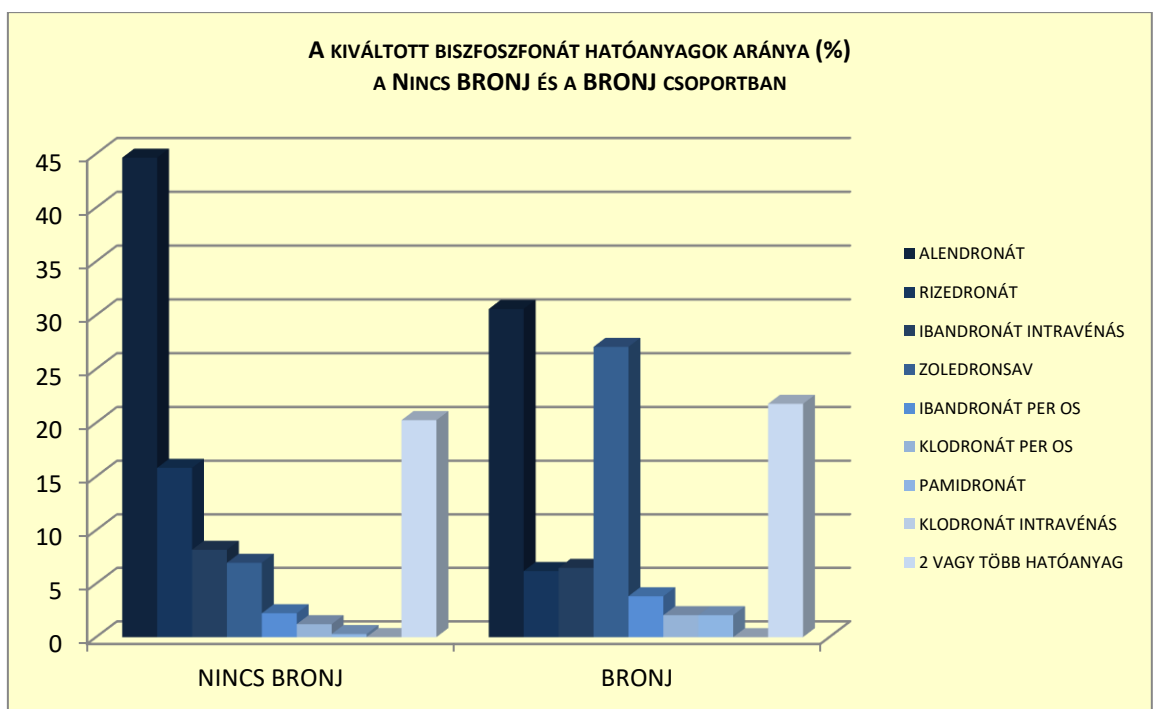
**VIII. táblázat** – Terápiaváltás a per os és az intravénás biszfoszfonátot szedő betegek között [246]

TERÁPIA VÁLTÁS		PER OS BISZFOSZONÁT			INTRAVÉNÁS BISZFOSZONÁT		
		BRONJ <sup>a</sup> (%)	Nincs BRONJ (%)	Összesen (%)	BRONJ (%)	Nincs BRONJ (%)	Összesen (%)
1	N (%)	146 (92.40)	151390 (86.67)	151536 (86.67)	167 (91.76)	58102 (94.98)	58269 (94.97)
1<	N (%)	12 (7.60)	23285 (13.33)	23297 (13.33)	15 (8.24)	3069 (5.02)	3084 (5.03)
OR <sup>b</sup>		<b>1.871</b>			<b>0.588</b>		

a) BRONJ: Biszfoszfonát által indukált állkapocs-osteonecrosis

b) OR: Odds ratio

A vényre kiváltott BP hatóanyagok eloszlása a *BRONJ* és a *Nincs BRONJ* csoportban a 28. ábrán látható.



**28. ábra** – A kiváltott BP hatóanyagok százalékos aránya a *Nincs BRONJ* és a *BRONJ* csoportokban

A IX. táblázat mutatja a BRONJ betegek számát és arányát a BP hatóanyagok és gyógyszerformák szerint. Az elvégzett multinomiális chi-négyzet próba szerint a BRONJ betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a klodronát, a per os ibandronát, a pamidronát és a zoledronsav csoportban, mint a teljes betegpopulációban. Alendronát és rizedronát esetén ez az arány szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

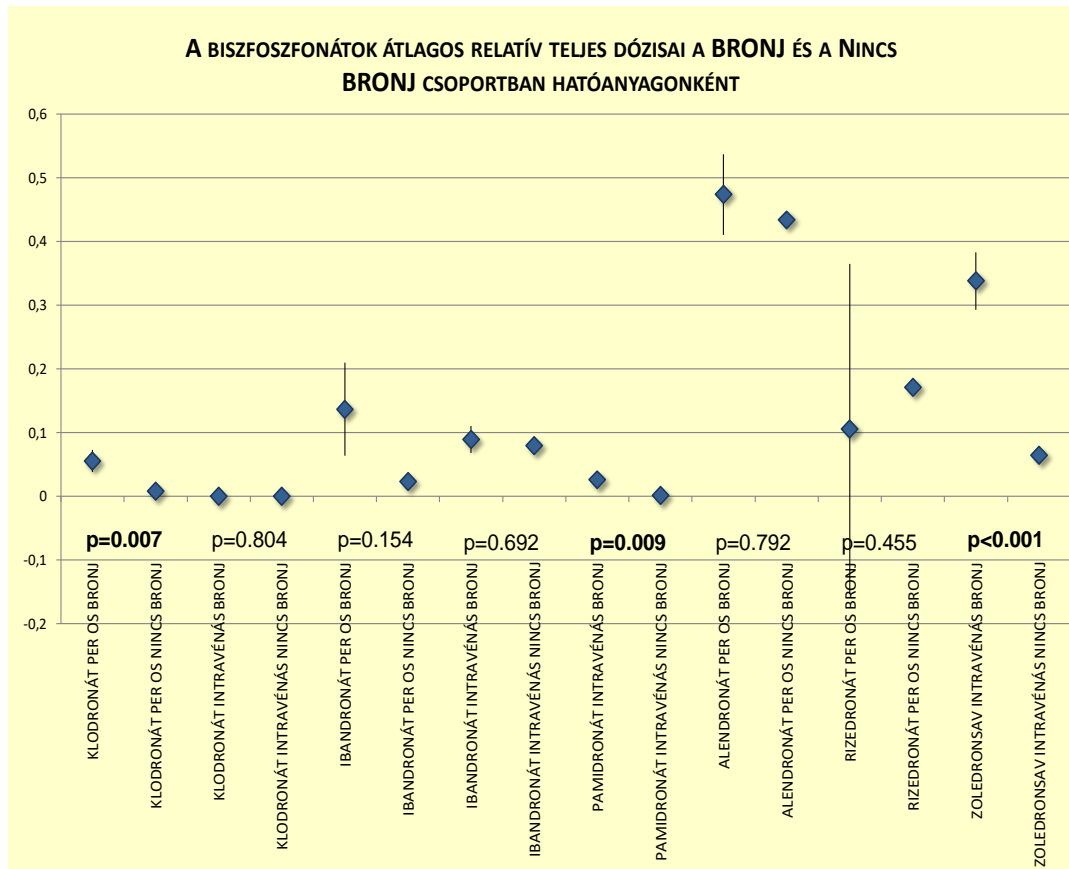
**IX. táblázat** – A biszfoszfonát hatóanyagok és a gyógyszerforma kumulatív hatása a BRONJ kialakulására a vizsgált populációban [246]

HATÓANYAG ÉS GYÓGYSZERFORMA	BRONJ <sup>a</sup>	%	NINCS BRONJ	%	ÖSSZESEN	p	Nekrózis
KLODRONÁT PER OS	23	0.50	4588	99.50	4611	<0.001	Több nekrózis
	6.76		1.95				
KLODRONÁT INTRAVÉNÁS	0	0.00	65	100.00	65	0.750	Nem szignifikáns
	0.00		0.03				
IBANDRONÁT PER OS	29	0.25	11408	99.75	11437	0.003	Több nekrózis
	8.53		4.84				
IBANDRONÁT INTRAVÉNÁS	44	0.12	35850	99.88	35894	0.314	Nem szignifikáns
	12.94		15.20				
PAMIDRONÁT INTRAVÉNÁS	11	0.89	1223	99.11	1234	<0.001	Több nekrózis
	3.24		0.52				
ALENDRONÁT PER OS	133	0.09	142075	99.91	142208	<0.001	Kevesebb nekrózis
	39.12		60.24				
RIZEDRONÁT PER OS	46	0.07	66451	99.93	66497	<0.001	Kevesebb nekrózis
	13.53		28.17				
ZOLEDRONSAV INTRAVÉNÁS	142	0.52	27117	99.48	27259	<0.001	Több nekrózis
	41.76		11.50				
ÖSSZESEN	340	0.14	235867	99.86	236207	NA	Viszonyítási alap
	100.00		100.00				

a) BRONJ: Biszfoszfonát által indukált állkapocs-osteonecrosis



A vényre kiváltott BP-k RTD-it a 29. ábrán szemléltetem a gyógyszerhatóanyagok szerint [246].



**29. ábra** – A BP-k átlagos relatív teljes dózisa (RTD) a *BRONJ* és a *Nincs BRONJ* csoportokban

A *BRONJ* esetek arányának különbségét minden hatóanyagra (és gyógyszerformára) megvizsgáltam. Az eredményként kapott p értékeket és OR értékeket a X. táblázatban gyűjtöttem össze [246].

**X. táblázat** – A BRONJ előfordulási arányának különbségei hatóanyagpáronként (A IX. táblázat adatai alapján) [246]

	KLO IV	IBA PO	IBA IV	PAM	ALE	RIZ	ZOL <sup>a</sup>
KLODRONÁT PER OS	OR <sup>b</sup> : 1.490 p=0.514	<b>OR: 0.507</b> <b>p=0.013</b>	<b>OR: 0.245</b> <b>p&lt;0.001</b>	OR: 1.794 p=0.107	<b>OR: 0.187</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>OR: 0.138</b> <b>p=0.001</b>	OR: 1.045 p=0.847
KLODRONÁT INTRAVÉNÁS		OR: 0.034 p=0.684	OR: 0.016 p=0.727	OR: 0.122 p=0.444	OR: 0.012 p=0.928	OR: 0.009 p=0.832	OR: 0.068 p=0.559
IBANDRONÁT PER OS			<b>OR: 0.483</b> <b>p=0.002</b>	<b>OR: 3.538</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>OR: 0.368</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>OR: 0.272</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>OR: 2.060</b> <b>p&lt;0.001</b>
IBANDRONÁT INTRAVÉNÁS				<b>OR: 7.328</b> <b>p&lt;0.001</b>	OR: 0.763 p=0.118	<b>OR: 0.564</b> <b>p=0.0059</b>	<b>OR: 4.267</b> <b>p&lt;0.001</b>
PAMIDRONÁT					<b>OR: 0.104</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>OR: 0.077</b> <b>p&lt;0.001</b>	OR: 0.582 p=0.082
ALENDRONÁT						OR: 0.740 p=0.076	<b>OR: 5.594</b> <b>p&lt;0.001</b>
RIZEDRONÁT							OR: 7.565 p=0.098

a) A BP hatóanyagok és a gyógyszerformák rövidítései: ALE: Alendronát, KLO: Klodronát, IBA: Ibandronát, PAM: Pamidronát, RIZ: Rizedronát, ZOL: Zoledronsav; IV=Intravénás, PO=Per os

b) OR: Odds ratio; számláló a BRONJ odds-a az oszlopban, nevező a BRONJ odds-a sorban

c) Az intravénás klodronát esetén 0,5 esetet hozzáadtam a 0-hoz a számításhoz.

**5.3.1. GLÜKOKORTIKOID TÁRSGYÓGYSZER HATÁSA**

Abban a BP betegcsoportban, ahol szteroid társgyógyszert is alkalmaztak a betegek (n=44 784), a BRONJ betegek aránya (80 beteg, 0,179%) szignifikánsan magasabb volt, mint a szteroidot nem szedő betegek körében (n=191 423, BRONJ 260 beteg, 0,136%), p=0,013, OR: 1,316. A szteroidot is szedő betegek csoportjában 283 betegből két olyan BRONJ esetet találtam, akik a BP mindkét fő indikációjában kaptak gyógyszert (0,707%), és az onkológiai fő indikáció betegei (2 839 beteg) között 37 BRONJ esetet azonosítottam (1,303%). A BRONJ betegek aránya mindkét csoportban szignifikánsan magasabb, mint a teljes, szteroidot alkalmazó BP betegek csoportjában (p=0,0377, illetve p<0,001). A reumatológiai fő indikációjú BP-kezelő betegek (n=41 662) között 41 BRONJ eset fordult elő (0,098%), szignifikánsan kevesebb, mint a szteroidot is szedő összes beteg között (p=0,0016). A BRONJ esetek OR-ja a két csoport – onkológiai és reumatológiai fő indikációjú BP-kezelő betegek – között a szteroidos betegek esetén 12,466. Ha megvizsgáljuk a szteroidot szedő betegek esetén az onkológiai és reumatológiai betegeknél kialakult BRONJ esetek arányát, azt találjuk, hogy a mindkét indikációban

BP-t alkalmazó és az onkológiai BP-t alkalmazó betegek csoportja BRONJ kialakulása szempontjából egymástól szignifikánsan nem különbözik ( $p=0,389$ ), de az onkológiai betegek és a reumatológiai betegek csoportja között különbség van ( $p<0,001$ ) [246].

Mood's medián próbát elvégezve a BP-k medián RTD-je abban a csoportban, ahol a BP-ket és a szteroidokat együtt alkalmazzák (medián RTD: 0,481 (0,197, 0,887)), nem különbözik azokétól a betegektől, akik szteroidot nem szedtek (medián RTD: 0,473 (0,156, 0,966)). A szteroidot szedő BRONJ betegek körében ( $n=80$  beteg, BP-k medián RTD: 0,771 (0,513, 1,0479)) a BP-k medián RTD-je szignifikánsan magasabb volt, mint a szteroidot szedő, Nem BRONJ betegek esetén ( $n=44704$ , BP medián RTD: 0,481 (0,196, 0,883),  $p<0,001$ ). A BP RTD-je magasabb per os klodronát, intravénás ibandronát, pamidronát és zoledronsav esetén a szteroidot szedő BRONJ csoportban, mint a nem BRONJ-s betegek között ugyanitt. Ez a különbség csak a zoledronsav esetén szignifikáns,  $p<0,001$ . A BP RTD-je alacsonyabb a szteroidos BRONJ betegeknél per os ibandronát, alendronát és rizedronát esetén, melyek közül egyedülként a rizedronát eltérése szignifikáns,  $p=0,001$  [246].

## 6. MEGBESZÉLÉS

### 6.1. A NONADHERENCIA SZEMPONTJÁBÓL VESZÉLYEZTETETT BETEGCSOPORTOK AZONOSÍTÁSA

Kérdőíves vizsgálatom során három csoportot alkottam a betegek OP-val szembeni hozzáállása alapján, melyeket a betegek társbetegségeikhez képest rangsoroltak: *OP Fontos* (I.), *OP Közepesen fontos* (II.), és *OP Nem fontos* (III.) csoportokat. Feltételeztem, hogy azok a különbségek, melyeket ezek között a csoportok között találok, informálhatnak arról, hogy milyen tényezők befolyásolják a betegek OP terápiájával kapcsolatos attitűdjét [245].

Voltak olyan betegek, akik az OP-t egyáltalán nem rangsorolták, jelezve, hogy a csontritkulás számukra semmilyen mértékben nem jelentős, még akkor sem, ha nincsen krónikus társbetegségük. Ebből arra következtettem, hogy ezen betegeknek az OP nem okoz a mindennapi életvitelükben jelentős problémát, nem tapasztalják a betegséggel járó életminőségbeli változásokat. Bár az eredmény nem szignifikáns, megállapítható, hogy a betegek a III. OP fontossági csoportban (*OP Nem fontos*) magasabb átlagos EQ5D értéket produkáltak, mint azok a betegek, akik a II. OP fontossági csoportban voltak (*OP Közepesen fontos*). A jobb életminőség miatt ezek a betegek nem érzik a csontritkulásukat jelentősnek. Azok a betegek, akiknek nem volt, illetve akiknek csak egy társbetegségük volt, csontritkulásukat nagyon fontosnak jelölték meg ( $p=0,001$ ). Azt találtam, hogy minél több társbetegségük van a betegeknek, az OP-t annál hátrább, kevésbé fontossággal rangsorolják, de az OP legnagyobb részt a harmadik helyen marad még akkor is, ha a betegnek több mint két társbetegsége van. A III. fontossági csoportban (*OP Nem fontos*) azoknak a betegeknek az aránya, akiknek nincs, és akiknek három vagy több társbetegségük van, szignifikánsan nagyobb volt, mint a további OP fontossági csoportokban [245].

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a betegek, akik az OP-t első helyre rangsorolták (I. csoport, *OP Fontos*) szignifikánsan idősebbek, mint a másik két csoport betegei ( $p=0,023$ ), és a 70 év fölötti betegek nagy jelentőséget tulajdonítanak ennek a megbetegedésnek. Bizonyított, hogy a magasabb életkor a nonadherencia elleni egyik védőfaktoraként számítható [269,270]. Az I. csoport betegei (*OP Fontos*) szignifikánsan

alacsonyabb T-score-ral rendelkeztek, mint a többi beteg ( $p=0,006$ ). Az V. táblázatban látható, hogy a -3 alatti T-score-ral rendelkező betegek nagyobb odafigyelést igényelnek a terápia vezetésekor. Az általam vizsgált betegcsoportban az alacsony, -3 alatti T-score-ral rendelkező betegek fontosabbnak találták a betegségüket, mint a többi beteg [245]. A T-score csökkent értéke negatív hatással bír az életminőség szubjektív megítélésére, mely a betegség jelentőségét növeli ezek között a betegek között [271].

Az I. csoport (*OP Fontos*) betegeinek 94,5%-a nyugdíjas (beleértve a rokkantnyugdíjasokat) volt. A II. és III. csoport betegei között a nyugdíjasok száma szignifikánsan alacsonyabb volt ennél,  $p=0,016$ . Ez összhangban van azzal, amit vártam: az aktív dolgozók, mivel a betegségük státusza lehetővé teszi, hogy dolgozzanak, nem tartják olyan jelentősnek az OP-t, mint a nyugdíjasok (vagy rokkantnyugdíjasok) [245].

Klop és munkatársai bizonyították, hogy a terápiát megelőző poroticus törés jelenléte pozitív hatást gyakorol az adekvát antiporoticus perzisztenciára [272]. Habár azt találtam, hogy azok a betegek, akiknek nem volt megelőző törésük, betegségüket nem találták fontosnak ( $p=0,042$ ), ez nem korrelál a törések számával. Megállapítható, hogy a törés maga hívja fel a beteg figyelmét a betegségre, és a törés ezen hatása a törések számától nem függ. A fájdalom gyakorisága, rendszeressége összefüggésben van a betegség fontosságával: szignifikánsan több beteg rangsorolta első helyen az OP-t azok közül, akik mindennapi mozgásszervi fájdalommal élnek ( $p=0,001$ ). A gyakori fájdalomról beszámoló betegek aránya a III. (*OP Nem fontos*) csoportban alacsony [245].

A három OP fontossági csoport között nem találtam szignifikáns különbséget az OP diagnózisa óta eltelt idő szempontjából, de a gyógyszereszedés ( $p=0,005$ ), a gyógyszer típusa ( $p=0,002$ ) szempontjából a csoportok közötti különbség szignifikáns. A legkisebb a gyógyszereszedők aránya a III. csoportban (*OP Nem fontos*). A per os BP-t szedő betegek az OP-t a második, harmadik vagy a negyedik helyre rangsorolták. Az intravénás BP alkalmazó betegek 93,1%-a nem tartja jelentősnek a megbetegedését (II. vagy III. csoport). Ez felveti a kérdést, hogy ezek a betegek a betegségük súlyossága miatt kapnak intravénás készítményt, vagy azért, mert a nonadherencia rizikója akkora, hogy ezen a módon biztosítják a szükséges hatóanyagmennyiséget. A kapott eredmények a második változatot támasztják alá: a betegek aránya, akik szednek valamilyen típusú

antiporoticumot, de nem emlékeznek a nevére, típusára, szignifikánsan magasabb a III. csoportban (*OP Nem fontos*), mint a másik két csoportban [245].

Az eredmények nem mutattak szignifikáns különbséget a gyógyszeres adherencia és az életminőség kérdőívek eredményei szempontjából a három OP fontossági csoport között. A gyógyszeres adherencia esetében az I. csoportban (*OP Fontos*) nagyobb arányban találtam olyan betegeket, akiknek az adherenciája megfelelő (magas adherencia szint), vagy közepes. A közepes adherenciájú betegek jelenlétét az I. csoportban a feledékenységgel hozhatjuk összefüggésbe. A nem kielégítő adherenciaszinttel rendelkező betegek aránya a II. és III csoportban nagyobb, mint az I. csoportban, de a különbséget nem találtam szignifikánsnak [245].

A krónikus megbetegedések szempontjából arra az eredményre jutottam, hogy a III. csoportban (*OP Nem fontos*) a társbetegséggel nem rendelkező betegek aránya szignifikánsan magasabb, mint a többi csoportban. Az is megállapítható, hogy a három vagy több krónikus megbetegedéssel rendelkező betegek száma is ebben a csoportban a legmagasabb [245].

A vizsgált betegek között nem találtam szignifikáns különbséget az EQ5D dimenzióiban a három OP fontossági csoport között. Amint az a 16. ábrán látható, ezek a csoportok változatosak: a II. csoport (*OP Közepesen fontos*) betegek produkáltak a legrosszabb válaszokat az EQ5D minden dimenziójában. Ez következménye lehet a társbetegségek jelenlétének, vagy az inadekvát OP terápiának is. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a III. csoport betegek (*OP Nem fontos*) a betegségükkel jól együtt tudnak élni: az EQ5D kérdőívre adott 2 és 3 válaszok aránya ebben a csoportban a legalacsonyabb. A II. csoport (*OP Közepesen fontos*) hozta a legrosszabb EQ5D átlageredményt (16. ábra). Az V. táblázatban látható, hogy azok a betegek, akiknek mindennapi életében problémát, nehézséget okoz az OP (Fájdalom rendszeressége: naponta a legnagyobb részarányú betegcsoport az OP Fontos csoportban,  $p=0,001$ ), a betegségüket nagyon fontosnak, jelentősnek ítélik. Ezek a betegek jobban együttműködnek az antiporoticus terápiával – adherensebbek -, és jobb életminőségről számolnak be, mint a többi beteg. Ezek alapján az I. csoport betegeit (*OP Fontos*) a szakemberek segítségével meg kell erősíteni abban, hogy a betegségük jól menedzselte, ami a korrekt terápiás hozzáállásuk eredménye. A II. csoport betegeinek terápiás attitűdjének változását szükséges abba az irányba terelni,

hogy lássák: betegségük progressziója magával hozhatja az életminőségük csökkenését. A betegek ismereteinek és motivációjának növelésével hozzáállásukon a szakember segíthet változtatni, mely az életminőség hosszú távú megtartását, esetleg növekedését eredményezheti [245].

Az *OP Közepesen fontos* betegcsoportban találtam a legnagyobb arányban BP-t alkalmazó betegeket, illetve a BP-t alkalmazó betegek között volt a legnagyobb az OP-t közepesen fontosnak tartó betegek csoportjának aránya, valamint a gyógyszercsoportok közül a legtöbb alacsony adherenciájú beteg a BP csoportban volt. Ezeknek a betegeknek találtam az életminőségét is a legrosszabbnak, és bár az eredmény nem szignifikáns, mégis felhívja a figyelmet arra, hogy segíteni kell őket kimotozni az OP fontosságának és/vagy az adherencia javításának irányába, hogy ezáltal az életminőségük is növekedhessen [245].

A közforgalmú gyógyszertárakban dolgozó gyógyszerészek számára adott a lehetőség, hogy a csontritkulásos betegekkel folyamatosan kapcsolatban legyenek. A gyógyszerészek fontos szerepet tölthetnek be ezen betegek esetén a terápia hatékonyságának növelésében, rávilágítva az alkalmazott gyógyszerek bizonyított előnyeire és kockázataira. A gyógyszerésznek szükséges felmérnie, hogy a beteg hogyan boldogul a betegségével, milyen faktorok befolyásolják az antiporoticus terápiával kapcsolatos viselkedését, melyek elvezethetnek az optimális betegségmenedzsmensting [245].

Kérdőíves vizsgálatom eredményeire támaszkodva a közforgalomban dolgozó gyógyszerészek könnyebben azonosíthatják az osteoporosisos beteg azon meghatározó és speciális jellemzőit, melyek attitűdjét befolyásolják. Ezeket a különleges igényeket figyelembe véve a gyógyszerész a beteg terápiás hozzáállását javíthatja, megerősítheti, mivel ezek az információk a betegnek az OP terápiával szemben jelentkező szubjektív érzelmeit és támasztott elvárásait tükrözik [245].

A rizikócsoportok, melyek kiemelt terápiamenedzsmentet igényelnek, az alábbiak:

- betegek aszimptomatikus vagy kevés tünettől járó OP-val,
- betegek porotikus törés nélkül,
- betegek krónikus komorbiditás nélkül, vagy több mint két krónikus megbetegedéssel az OP mellett,
- betegek -3-nál magasabb femoralis T-score-ral,
- betegek, akik nem emlékeznek az antiporoticum nevére,
- betegek 70 éves életkor alatt,
- aktív dolgozók [245].

Az antiporoticus gyógyszer kiadása során ezeket a csoportokat azonosíthatja a gyógyszerész, ami alapján az adherencia felmérését is elvégezheti. Amennyiben a beteg terápiás együttműködését nem találja megfelelőnek, a beteg attitűdjéről rendelkezésre álló ismeretek birtokában a gyógyszerész célzott információt tud adni a betegnek, mely a beteg részéről az OP szubjektív megítélését változtathatja meg. Ha az egészségügyi szakszemélyzet a beteg számára a betegséget fontossá, vagy fontosabbá tudja tenni, mely az adherencia emelkedését okozza, lehetőség van a betegek életminőségének növelésére is [245].

A társbetegségek az OP fontosságát háttérbe helyezhetik, ami veszélyeztetheti az antiporoticus terápia eredményességét. Felmérésünk alapján az alapbetegség súlyossága, a társbetegségek típusa és száma, a tünetek jelenléte, a kor, a nem és a gyógyszeres terápia összetettsége is meghatározza, hogy a betegek életét milyen mértékben befolyásolja a – már diagnosztizált – csontritkulásuk. A betegek általános életminősége és az osteoporosisuk között szoros oda-vissza ható kapcsolat áll fenn. A jobb állapotban lévő – tüneteket kevésbé produkáló, munkaképes – betegek nem tartják a csontritkulásukat annyira az életüket befolyásolónak, mint azok a betegek, akiknek naponta fájdalmai vannak, esetleg rokkantnyugdíjasok [245].

A sokáig tünetmentes megbetegedés prevenciójában a betegek figyelmének felhívásától (glükokorikoidot szedők, alacsony csonttömegűek, korai menopauzán átesett nők, aromataz-gátlókat alkalmazók stb.) a diétás és életmódbeli tanácsadáson át a betegek reumatológus vagy gyógytornász felé történő irányításáig részt kell vállalnunk ahhoz,



hogy a csontritkulást megelőző állapotban lévő betegek megfelelő – nem feltétlenül gyógyszeres – törésprevencióban részesüljenek. Mivel a csúcs-csonttömeg kialakulásának megalapozása a gyermekkorban kezdődik, a kisgyermekes szülők felvilágosítása is hivatásunk részét képezi. A mozgás, a helyes táplálkozás fontosságának hangsúlyozása ebben a csoportban kiemelkedő fontosságú ahhoz, hogy az elkövetkező évtizedekben megfelelő csontminőségű emberek nőjenek fel, mely egyéni és ösztársadalmi cél is. A kellő mennyiségű és minőségű csont megfoghatósága kevesebb és enyhébb időskori következményekkel jár, mely mindannyiunk érdeke.

A diagnosztizált betegek törésprevenciója nem kevésbé kiemelkedő jelentőségű: a tünetek nélküli betegek részére meg kell adni a kellő felvilágosítást a terápia céljáról, és arról, hogy a törési rizikó csökkentésének milyen előnyös (és számba vehető hátrányos) hatásai vannak. Fel kell világosítani a betegeket, hogy a kezelés csak hosszú távú gyógyszeresedés esetén hatásos, és arról is, hogy a gyógyszeresedés felfüggesztése (gyakorlatilag) csak káros hatást eredményezhet a szervezetük számára, aminek (nem mellesleg) még költségvonzata is van.

Figyelembe kell venni a betegek terápiás adherenciáját, az OP életminőségükre gyakorolt hatását, és ennek segítségével kell irányítani a beteget a törésmegelőzésben. Amennyiben a gyógyszer alkalmazásával technikai vagy elméleti gondjai vannak, ebben is rendelkezésre kell állnunk. A betegnek például a BP-k alkalmazásakor komoly problémái lehetnek, melyeket helyes kommunikációval összeegyeztethetünk a beteg feladataival, élethelyzetével. Amennyiben tartós nonadherenciát tapasztalunk, javasolható az orálisról az intravénás készítményre történő áttérés megbeszélése is a kezelőorvossal.

A BP terápiák elméleti problémái a hosszan tartó alkalmazás szükségessége, a drug-holiday-ek közbeiktathatósága, a terápia eredményességének mérése és a mellékhatásoktól való félelem. A betegek figyelmét szükséges ráirányítani arra, hogy a hosszan tartó szedés a terápia alapja, valamint ki kell hangsúlyozni, hogy a BP-k a fájdalmat is képesek csökkenteni, mely szintén a hosszan tartó kezelés eredménye. A kezelőorvossal a drug-holiday-ek megbeszélhetők, erre a lehetőséget a beteg részére meg kell adni. A mellékhatások közül dolgozatomban egy súlyos és ritka betegségre igyekeztem a figyelmet fordítani. Az ettől való félelem a terápia abbahagyását is eredményezheti. Fel kell hívnunk a beteget az első BP gyógyszerkészítmény kiváltásakor

a fogászati problémák rendezésére a gyógyszeresedés megkezdése előtt, melyről a kezelőorvost is tájékoztatnia szükséges. Napjainkban már tapasztalható, hogy a fogászati kezelőhelyeken a BP tartalmú készítmények alkalmazásáról a kezelések megkezdése előtt nyilatkozni kell.

Reumatológusok és házi orvosok krízis szituációnak nevezik az OP jelenlegi helyzetét, mivel betegek jelentős része még mindig nem kap megfelelő kezelést. Ezért jelentették ki, hogy „szükségük van segítségre” az egészségügyben dolgozóktól, hogy nonadherens betegeiket a szükségtelen szenvedéstől és halálozástól megóvhassák [237,238]. A gyógyszerészek olyan egészségügyi szakemberek, akiknek megvan a lehetőségük folyamatosan kapcsolatban maradni az osteoporosisos betegekkel, és a praeosteoporoticus betegekkel is a mindennapi gyógyszeresítési gyakorlat során. Megvan a megfelelő képességük és tudásuk – kompetenciájuk – arra, hogy a beteg adherenciáját segítsenek növelni, és az irracionális félelmeket az antiporoticus terápiákkal kapcsolatban eloszlathassák. A gyógyszerészeknek sokkal aktívabb szerepet kell vállalniuk az OP megelőzésében, hogy a populáció törési rizikója csökkenjen, és ezzel az egészségügyi kiadások is mérséklődhessenek [245].

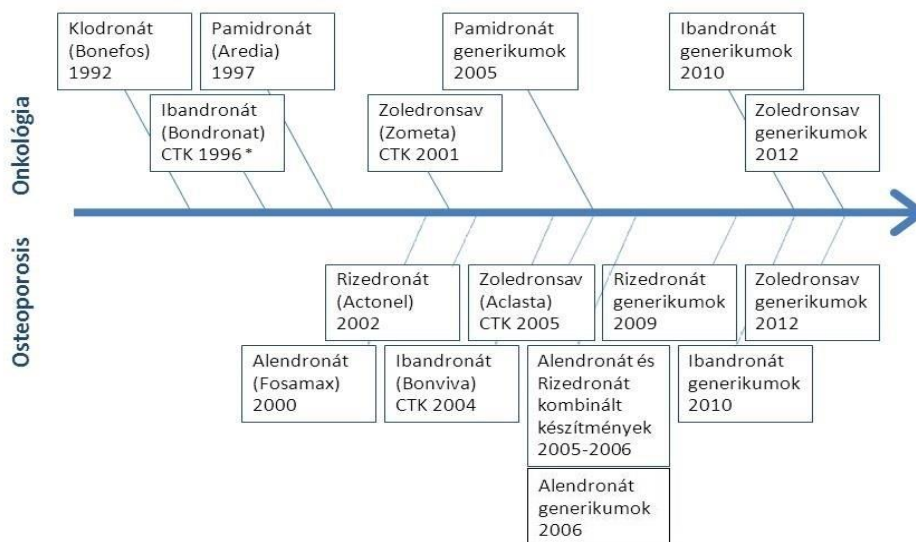
## **6.2. BISZFOSZONÁT KÉSZÍTMÉNYEK A HAZAI TERÁPIÁBAN**

„A Magyarországon alkalmazott BP-k közül az első hazai forgalomba hozatalra engedélyezett készítmény hatóanyaga a klodronát volt (Bonfos, 1992). A 90-es évek második felében törzskönyvezték az ibandronát (Bondronat, 1996), majd a pamidronát (Aredia, 1997) és 2001-ben a zoledronsav (Zometa) hatóanyagú, onkológiában alkalmazott készítményeket. Az ibandronát javallata az emlőcarcinomával kapcsolatos csontesemények megelőzése és terápiája. A zoledronsav minden solid tumor kezelésében alkalmazható [192]. 2000-ben jelent meg hazánkban az OP terápiájában alkalmazott első BP, mely alendronát-készítmény (Fosamax) volt. A csontritkulás kezelésére az évtized első felében engedélyezték hazánkban a rizedronát (Actonel, 2002), majd az ibandronát (Bonviva, 2004) originális készítményeket, 2005-ben jelent meg a zolderonsavat tartalmazó Aclasta injekció. A hazai terápiás gyakorlatban jelenleg alkalmazott BP készítmények forgalomba hozatali engedélyezésének évét mutatja a 30. ábra. Az Európai

Unióban centrális eljárással engedélyezett készítmények 2005-ben kerültek a magyar terápiás gyakorlatba. Ma már minden aminobiszfoszfónát hatóanyagból generikumok állnak rendelkezésre. Az originális készítmények a finanszírozás változásai miatt fokozatosan kivonulnak a terápiából az osteoporosis és a malignitáshoz kapcsolódó csontesemények kezelése esetében is. A klodronát hatóanyag-tartalmú új készítmény 2013-ban jelent meg a magyar gyógyszerpalettán” [187].

Az OP-ban és a malignus megbetegedések csonteseményeinek kezelésében alkalmazott, hazánkban forgalomba hozatalra engedélyezett BP készítmények az alkalmazási terület szerint három csoportba sorolhatók:

- OP-ban alkalmazott hatóanyagok: alendronát és rizedronát;
- onkológiában alkalmazott hatóanyagok: klodronát és pamidronát;
- mindkét területen alkalmazott hatóanyagok: ibandronát és zoledronsav [187].



**30. ábra** – A Magyarországon alkalmazott biszfoszfónát készítmények forgalomba hozatali engedélyezése [187]

\*CTK: Centrális forgalomba hozatali eljárás

A hazai forgalomba hozatalra engedélyezett hatóanyagok csoportosítása, valamint alkalmazási területeik láthatók a XI. táblázatban. A több terápiás javallatban, illetve adagolási formában alkalmazott hatóanyagok általános dozírozása is feltüntetésre került.

A gyógyszeres gyakorlat során megjelenő különböző hatáserősségű és kiszerezési formájú készítmények megkönnyítik a terápiás terület azonosítását, a beteggel történő kommunikációt [187].

A BP-k hazai forgalomban lévő képviselői nátrium-sók, kivételt képez a zoledronsav. A klodronát az egyetlen, hazánkban jelenleg is forgalomban lévő nem aminobiszfoszfónát. Injekciós készítményének javallata kizárólag a tumor indukálta hypercalcaemia (TIH) [187].

**XI. táblázat** – A hazai forgalomba hozatalra engedélyezett biszfoszfónát hatóanyagok és általános dózisaik [187]

Generáció (Szerkezet)	Hatóanyag	Alkalmazás	DDD	Adagolás módja	Általános dózis
I. generáció (Nem-aminoBP)	Klodronát	onkológia	1600mg	p.os	napi 1600mg max. napi 3200mg
	Klodronát	hypercalcaemia (TIH)	1500mg	ív.	napi 300mg 5 napig
II. generáció (Alkil-aminoBP)	Pamidronát	onkológia*	60mg	ív.	3-4 hetente 90mg
	Alendronát	osteoporosis	10mg	p.os	heti 1x70mg
	Ibandronát	osteoporosis	5mg	p.os	havonta 1x150mg
	Ibandronát	osteoporosis	6mg	ív.	háromhavonta 1x3mg
	Ibandronát	onkológia (emlő)	5mg	p.os	napi 1x50mg
	Ibandronát	onkológia (emlő)*	6mg	ív.	4 hetente 1x6mg
III. generáció (Heterociklikus-aminoBP)	Rizedronát	osteoporosis	5mg	p.os	heti 1x35mg
	Zoledronsav	osteoporosis	5mg	ív.	évente 1x5mg
	Zoledronsav	onkológia*	5mg	ív.	3-4 hetente 1x4mg

*Megjegyzés:* Az intravénás onkológiai készítmények dózisa a vesefunkciótól függ, a táblázatban a normál vesefunkció mellett adagolt általános dózisek szerepelnek. Az adagolásokat az originális készítmények alkalmazási előírása alapján, onkológiai felhasználás alatt a malignus megbetegedések csontfolyamatainak kezelését értve tüntettem fel.

„A gyógyszerkészítmények adagolási formái is sokszínűek: alendronát és rizedronát kizárólag per os formában elérhető, valamint D-vitaminnal és kalciummal kombinált készítményeik is forgalomban vannak. Kizárólag intravénás adagolású készítményeket találunk pamidronát és zoledronsav hatóanyagokból. Klodronátból és ibandronátból orális és intravénás adagolású készítményt is alkalmaznak” [187].

### 6.2.1. A BISZFOSZFONÁTOK HAZAI FELHASZNÁLÁSÁNAK KÖVETKEZMÉNYEI

„Az OEP (NEAK) vényforgalmi adataiból láthatók a BP-k terápiás alkalmazásának két meghatározó területén történt változások. A DOT forgalom reumatológiában mutat jelentős csökkenést, mely közvetve a BP-kal ellátott betegek számának csökkenésére utal. 2006-ban kb. 18-szoros volt a BP-k által ellátott terápiás évek száma OP-ban az onkológiához viszonyítva (kb. 89 737, illetve 5 255 terápiás év), ma kb. 14-szeres (2014.: 70 314 és 4 930 terápiás év). A finanszírozó által BP-ra kifizetett támogatási összeg OP-ban 2006-ban majdnem elérte a 8 Mrd Ft-ot (7,937 Mrd Ft), onkológiában 4,691 Mrd Ft volt. 2014-ben a közel 5 000 onkológiai terápiás évre kifizetett támogatási összeg közelít az OP-ban kezelt 70 000 betegév finanszírozásához (2,197 Mrd Ft, ill. 1,825 Mrd Ft). Látható, hogy a generikumok bevezetése országos szinten kb. a bevezetést követő második évben érezteti hatását a költségek terén” [205].

„Az originátorok bevezetésekor generált (többlet) kereslet csökkenése a BP-k esetében onkológiai területen már lezajlott: az ellátott terápiás évek száma országos szinten nem változik. OP-ban a 2010-ben kb. 90 000 ellátott betegévvvel szemben 2014-ben kb. 70 000 terápiás év jutott a BP-knak. A csökkenés okát keresve felmerül a kérdés: tovább csökken-e a jövőben az OP-s BP felhasználás? Okozhatja-e a csökkenést, hogy az ellátást kapó betegek már nem báziskészítményeket kapják, hanem betegségük progressziója miatt a következő terápiás lépcsőben kapnak helyet? Amennyiben a csökkenés megáll, elérjük azt az állapotot, hogy a BP-k országos szinten eljutnak a terápiában elfoglalt megfelelő helyükre. További vizsgálódás tárgya lehet, hogy minden betegnek indikálják-e a terápiát, akinél igazolják az OP-t [273]. Amennyiben igen, kiváltják-e a betegek a felírt vényeket és elkezdik-e a terápiát, valamint elgondolkodtató lehet az is, hogy valóban csökken-e azon betegek száma, akiket BP hatóanyaggal szükséges ellátni” [205].

„Ha kizárólag a számadatokat nézzük, jelentős megtakarítást hozott a gyógyszerkassza számára ez az egy gyógyszercsoport. A 2006-os adatokból kiindulva vélhetően a 2000-es évek első felében lehetett egy az (osteoporosisban alkalmazott) originális készítmények bevezetéséhez tartozó felhasználási csúcs, amit a finanszírozó sikeresen csökkentett. A BP-k „második csúcsidezőszaka” kb. 2009-2010-re tehető az ellátott terápiás évek számát és a kifizetett támogatást is tekintve. Ekkor a hazai forgalomban a generikumok még nem terjedtek el, viszont széles körben hozzáférhetővé váltak a zoledronsav és az ibandronát

tartalmú készítmények. Az irodalomban több olyan tanulmányt is találunk, melyek az originális készítmények gazdasági vonatkozásait és más terápiákkal szembeni költséghatékonyságát vizsgálják OP-ban és a rosszindulatú folyamatok csonteseményeinek ellátásában [274-285]. Született tanulmány az egyes hatóanyagok generikumainak megjelenésével a finanszírozói oldal megtakarításainak feltérképezéséről is [286]. A hatóanyagcsoport vonatkozásában terápiás javallattól függetlenül azonban nem találunk irodalmat: a BP-k összesített alkalmazását nemzeti szinten nem vizsgálták” [205].

„A BP-k országos felhasználása onkológiában a vizsgált időszak alatt nem változott, ez tehát nem támasztja alá az összes BP felhasználás csökkenését. Az onkológiai kórkép miatt elrendelt BP-k expediálása jelentős mennyiségben az onkológiai centrumok köré összpontosulhat. Tapasztalataink szerint jellemző, hogy a lakossági gyógyszerellátásban receptet kiváltó onkológiai betegek legnagyobb része visszatérő beteg az onkológiai ellátást végző kórházak közelében elhelyezkedő gyógyszertárakban. A BP terápiát kapó onkológiai betegek gyógyszerészi gondozása a fentiek miatt véleményem szerint központosítható lehetne. A BP-kal kapcsolatos terápia-menedzsment az onkológiai betegek esetén magában foglalja a gyógyszerbevétel és a gyógyszerbeadás körülményeinek tisztázását. Ebben a gyógyszer beadó szakszemélyzet is érintett lehet. A jellemző csoport-mellékhatások és gyógyszeres, valamint nem gyógyszeres interakciók célzott figyelése és menedzselése különösen fontos az onkológiai betegek körében, mert a BP terápiát lényegesen gyakrabban, nagyobb dózisban és akár hosszabb ideig is kapják a betegek, mint az OP betegcsoport. Onkológiai háttérrel a gyógyszer alkalmazása nagyobb mértékben terheli meg a betegeket: szervezetük állapota már a BP terápia megkezdésekor sok esetben jelentősen rosszabb, mint az OP-ban szenvedőké. Nagyobb jelentőséget szükséges tulajdonítanunk itt a nyálkahártya-eróziót okozó gyógyszerek alkalmazására, mert az onkológiai betegek kezelése (pl. sugárkezelés, kemoterápia) önmagában gyengíti a nyálkahártyát, gyulladásos folyamatokat okoz. A hosszan tartó terápia esetén a beteg-együttműködés javítása célzottan történhet. A BP-k a tumorok által okozott csontfájdalmat az antireszorptív hatástól függetlenül csökkenteni képesek, könnyíteni tudnak a betegek fájdalmain is, amellett, hogy a progressziót kitolják [194]. A BP-k közvetlen tumorelles hatásának bizonyítására irányuló kutatások jelenleg is

folynak. Az onkológiai csontesemények kezelésében elfoglalt helyük nem veszít jelentőségéből” [205].

„A magas törési rizikóval rendelkezők, valamint a tüneteket nem mutató OP betegek BP terápiába történő bevonása nehéz. A gyógyszertárban megforduló lakosok, valamint betegek figyelmét felhívhatjuk az OP megelőzésére. A gyógyszerész a betegek hozzáférését is segítheti a megfelelő terápiához. Amennyiben a fájdalom az élet minőségét jelentősen befolyásoló módon nem jelentkezik, ebben a betegcsoportban jellemzően a per os alkalmazás nehézségei, a mellékhatások, a terápiás hatás kialakulásának hosszúsága, valamint a terápiás szakmai protokollok (illetve a finanszírozás) változásai okozhatják a kezelés elhagyását. A gyógyszerészi gondozás célterületei a fentiek alapján az OP szempontjából magas rizikójú betegek kiszűrése és a betegeknek az ellátás irányába történő segítése. Alapvető feladatunk a beteg-egyttműködés növelése: a BP-t kapó betegek edukációja, különös tekintettel a gyógyszeresedés körülményeire és a jellemző mellékhatásokra, interakciókra” [205]. A férfi OP finanszírozástechnikailag elkülönül, a betegek rosszabb compliance-t mutatnak, külön célcsoportot alkotnak a terápia-menedzsment szempontjából [287]. A betegeknek, illetve magas törési rizikóval rendelkezőknek az OP kezelésébe történő bevonásának segítségével a gyógyszerészek szerepének igénye is felmerül amellet, hogy a terápián lévő betegek megtartására törekszünk, hiszen a gyógyszerészek szerepe vitathatatlan a megfelelő terápiás eredmény elérése szempontjából [240].

Mivel az irodalmi adatok szerint a hatóanyagcsoportra minden terápiás területen jellemző az alacsony terápiahűség, érdemes megvizsgálni, milyen további ösztönző intézkedéseket lehet hozni annak érdekében, hogy valóban csak azok a betegek kapják a terápiát, akiknél az alkalmazás klinikai képben is manifesztálódni fog [205].

Az onkológiai betegeknél általában a tumorelles kemoterápia mellett adagolják a BP hatóanyagokat. Expediáláskor ezekben az esetekben elsősorban a gyorsan kialakuló mellékhatásokra kell nagy figyelmet fordítanunk. Az intravénás készítmények esetében az első beadást követő „flu-like” panaszok a további alkalmazás során általában enyhülnek, majd általában elmúlnak. A betegek vezetése a BP hatóanyagokkal kombinációban adott és jelentős interakciókat adó fájdalomcsillapítókkal, elsősorban a NSAID-dal kapcsolatosan, valamint antibiotikum vagy vizelethajtó esetleges



alkalmazásakor kap kiemelt szerepet. A betegek figyelmét fel kell hívnunk a nyelőcsőben jelentkező eróziók tüneteinek felismerésére, a hatóanyagcsoportra jellemző mellékhatások megfigyelésére és az ezekkel kapcsolatos teendőkre. Hangsúlyoznunk szükséges a szájhigiéné fontosságát is. Az adagolási fegyelem megtartásával nem kezelhető mellékhatásokkal kapcsolatban a beteg részére megfelelő információt kell adni, hogy ne rendüljön meg részéről a kezelőorvosával kapcsolatos bizalom és a terápiájába vetett hit [205].

OP betegeknél a fenti mellékhatások az onkológiai alkalmazáshoz viszonyított lényegesen kisebb dózis és az eltérő adagolás miatt ritkábban alakulnak ki. Figyelmünket ebben a betegcsoportban a terápia folyamatos fenntartása érdekében, az adherencia és a perzisztencia növelésének érdekében kell a betegek felé fordítanunk. A hazai OP-ellátás rendszerében gondozott, megfelelő adherenciát mutató betegek bizonyítottan előnyös helyzetben vannak: az ellátás során a csontritkulás szövődményeinek száma csökken [213]. Az osteoporosis által érintett betegpopuláció növekedése mellett azonban a kezelt betegek aránya is folyamatosan csökken. A csontritkulás ellátásában jelenleg is egyre szélesedő terápiás szakadék megszüntetésére irányuló törekvések segítségével az alapellátásban részt vevő gyógyszerészek aktív szerepvállalására is szükség van.

Az általam tanulmányozott időszak elején a BP hatóanyagcsoportba tartozó gyógyszerkészítményeket nagyobb DOT forgalommal alkalmazták, mint napjainkban. Onkológiában a felhasználás stagnál, OP-ban a felhasználás csökkenése vélhetően még nem állt meg. A generikumok megjelenésével a kezelések éves átlagos költsége a 2010-es adatokhoz képest drasztikusan lecsökkent. OP-ban a betegek BP terápiával kapcsolatos anyagi terhei is csökkentek. Az OP szempontjából veszélyeztetett hazai populáció növekedése, valamint a BP-k árának kedvezőbbé válása ellenére a kezelt osteoporosisos betegek aránya és száma is csökken, ami fokozza a csontritkulás talaján bekövetkező törések számának emelkedését [1]. A BP-k vényforgalmában bekövetkezett változások is felhívhatják a figyelmet az OP szempontjából veszélyeztetett hazai populáció alulkezeltségére [205].



### **6.3. BRONJ KIALAKULÁSÁNAK JELLEMZŐI ÉS RIZIKÓFAKTORAI A HAZAI ADATOK ALAPJÁN**

Az állkapocs-osteonecrosisát (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ) első ízben 2003-ban Marx írta le közleményében, majd 2004-ben Ruggiero definiálta új megbetegedésként [255,288]. Az AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) első guideline-ja 2007-ben jelent meg a megbetegedés differenciáldiagnózisáról, rizikófaktorairól, kezeléséről [256]. Ezt a módszertani levelet 2009-ben és 2014-ben felülvizsgálták, és kiegészítették azokkal a gyógyszerhatóanyagokkal, melyek a BP-kon kívül állkapocs-osteonecrosist képesek okozni, illetve a betegség kialakulásának rizikóját növelik [257,289]. Definíció szerint BRONJ van jelen, ha denudált csontfelszín látható a maxillofaciális régióban, mely a diagnózis felállítása után 8 hétnél tovább fennáll, és a beteg megelőzőleg BP kezelést kapott, de fej-nyaki területen sugárkezelés nem történt [256]. 2014 óta ezt a betegségcsoportot MRONJ-nek (medication-related osteonecrosis of the jaw, gyógyszer által indukált állkapocs-osteonecrosis) nevezik, figyelembe véve az antireszorptív és antiangiogén szereket is, melyek potenciálisan a megbetegedést okozhatják [257].

A BRONJ a BP gyógyszercsoport jellemző mellékhatásainak egyike [290]. A betegséget okozó faktorok száma jelentős, de a női nem és az életkor önálló rizikófaktorok tűnik [256,291]. Gyógyszeres, lokális, demográfiai, genetikai és általános (pl. dohányzás, elhízás) rizikófaktorok, valamint egyéb megbetegedések (veseelégtelenség, anaemia, diabetes, coagulopathiák, fertőzés) hozhatók kapcsolatba a betegség kialakulásával. A BP fő indikációja is kapcsolatba hozható a BRONJ-val: a betegek állapota és a BP dózisa is különböznek a malignus (emlőrák, prosztaták csontfolyamatai, myeloma multiplex), valamint a nem malignus alapbetegség (osteoporosis, Paget-kór stb.) kezelésekor. Rizikótényezőnek számít a BP potenciálja, azaz a hatóanyag típusa, a gyógyszerkészítmény alkalmazásának módja és hossza, illetve bizonyos együtt szedett gyógyszerek (kortikoszteroidok, immunszuppresszánsok, antiösztrógenek, kemoterápia) is [289,292-302]. A csontfelszívódást gátló gyógyszer potenciálja oly módon befolyásol, hogy a hatékonyabb készítménynél magasabb a BRONJ kialakulásának kockázata. A parenterális alkalmazáskor a kockázat akár százszor - ezerszer magasabb, mint a per os gyógyszerformáé, és befolyásoló tényező a készítmény kumulatív adagja is [257].

Osteoporosisos betegek esetén a BRONJ (MRONJ) incidenciája per os BP-k esetén 1,04-69/10000 beteg-év, intravénás BP-k esetén 0-90/100000 beteg-év [303-305]. Onkológiai betegeknél intravénás BP-k alkalmazása során 0-12 222/100000 beteg-év közötti eredményeket találtak [303-305]. Magyarországon a BRONJ előfordulását még nem vizsgálták. A férfi BRONJ betegek nagyobb arányának hátterét annak tulajdonítjuk, hogy a BP-t onkológiai javallatban alkalmazó betegek között több a férfi, mint a nő. A női BRONJ betegek nagyobb számát pedig azzal magyarázzuk, hogy a teljes BP populációban lényegesen nagyobb a nők száma, mint a férfiaké, alapvetően a PMOP miatt. A BP-t alkalmazó férfiak körében a BRONJ kialakulásának esélye 7,341-szerese a nőkhöz képest, és 10,890-szeres az odds a BP-t onkológiai indikációban szedők között, mint a reumatológiai indikációban alkalmazók között. Az eredmények szerint a férfi BRONJ betegek aránya a reumatológiai indikációban BP-t kapó betegek között is nagyobb volt, mint a nőké. Ezt feltehetőleg a nonadherencia miatti intravénás BP-k alkalmazásának férfiak közötti elterjedése, vagy egyéb, pl.: lokális rizikófaktorok jelenléte okozza. A BP-t onkológiai indikációban alkalmazó betegek között az intravénás gyógyszerformákat alkalmazó betegek esélye a BRONJ kialakulására 2,756-szorosa, a reumatológiai indikációban BP-t alkalmazó betegek között 1,696-szorosa, mint a per os gyógyszerformákat alkalmazóké [246].

A BRONJ incidenciáját elemző kutatások eredményei sokfélék. A jelen vizsgálat eredményei összevethetők a BP-k onkológiai (0,913%/0,8%-11%) és reumatológiai indikációiban (0,095%/0,001%-0,67%) kapott nemzetközi értékekkel [306-326]. A hazai OP betegek adherenciája igen alacsony, és azon betegek aránya is jelentős, akik nem kapnak adekvát terápiát [53]. Ez a betegek alulkezelését eredményezi, de hosszútávon a mellékhatások, vagy a mellékhatások rizikóját növelő gyógyszerkombinációk alkalmazásának előfordulása növekedhet [246]. A terápiaváltás (több mint egy BP hatóanyag vagy több mint egyféle gyógyszerforma alkalmazása) egy terápiás gyógyszercsoporton belül általában emeli a mellékhatások kialakulásának előfordulását. Az irodalmi adatok szerint leszögezhető, hogy az intravénás BP-k között a BP típusának és a terápia hosszának jelentősebb hatása van a BRONJ kialakulására, mint magának a terápiaváltásnak [320-322]. Jelen vizsgálati populációban az azonos gyógyszerhatóanyagot per os gyógyszerformában alkalmazó betegek között több BRONJ esetet találtam, mint a per os gyógyszerformákon belül hatóanyagot váltó betegeknél, de

az intravénás gyógyszeralkalmazóknál a terápiaváltó betegek között fordult elő BRONJ nagyobb számban. A terápiaváltás esélyhányadosa (OR, odds ratio) a per os BP-t szedő betegek között 0,534, míg az intravénás csoportban 1,701. A per os BP-k jelentős hányadát reumatológiai (nem onkológiai) indikációban alkalmazzák, és a terápia hossza a BRONJ kialakulására nagyobb hatással lehet, mint a gyógyszerváltás. Az onkológiai betegeknél a klodronátot az intravénás BP-k hatásának emelésére is használják – kiegészítésként, vagy a kevésbé hatékony készítményt nagyobb hatékonyságúra cserélik a beteg állapotának gyors javítása érdekében. A nem-aminoBP típusú klodronátnak nincs bizonyított hatása a BRONJ kialakulására [327,328]. A klodronátot szedő BRONJ betegek csoportjában (23 beteg/0,50%) kettő vagy többféle BP-t 15 beteg kapott, itt tehát a BP-k kumulatív hatását nem tudom kizárni [246].

A BRONJ előfordulása a hetente alendronátot szedő betegek között 0,01-0,04% [312]. Ez az arány 0,09% volt ebben a vizsgálatban, mely a magyar osteoporosisos betegek állapotának eredménye lehet, tehát annak, hogy a betegek jelentős része alendronátot kap, de adherenciájuk rendkívül alacsony [53]. A rizedronát és az ibandronát BRONJ-t okozó hatása nem számszerűsíthető a reumatológiai indikációban ezeket a gyógyszereket kapó betegek rendkívül alacsony száma miatt [328]. Egy OP-ban BRONJ-t vizsgáló összefoglaló közleményben az ibandronátot alkalmazó betegek körében nem találtak BRONJ eseményt [329]. Irodalmi adatok szerint a hosszú távú ibandronát alkalmazók 0,05-0,07%-a szenved BRONJ-ben, mely ezen vizsgálat eredményénél (0,012%) magasabb arány, de nem jelentősen [329,330]. Az onkológiai indikációban ibandronátot alkalmazókról nincsenek incidencia adatok, de az ibandronát hatékonysága a zoledronsavénál kisebb (ebből következtetünk a BRONJ-t okozó hatására is), melyet az eredmények megerősítenek [331,332]. A pamidronátot használó betegek között a BRONJ incidenciája kb. 4%, jelen vizsgálatban 0,89%-ot kaptam [315]. Amint az már az 5.2. fejezetben is látható volt, a pamidronát alkalmazása napjainkban visszaszorul az ibandronát és a zoledronsav veszi át a helyét az onkológiai betegeknél. A zoledronsav az irodalmi adatok szerint reumatológiai indikációban kb. 0,017%-ban okoz BRONJ-t, ebben a vizsgálatban 0,22%-ot találtam [332]. Az onkológiai indikációban zoledronsavat kapó betegek körében kb. 10%-ban van jelen a BRONJ, mely a magyar BP populációban 1,21%-nak alakult [315]. Jelentős különbség van a két indikációban alkalmazott BP-k terápiás dózisa és dózisintervallumai között (ld. 6.2. fejezet) [246].

Az intravénás BP-k és az aminoBP-k hatása a BRONJ kialakulására sokkal erőteljesebb, mint a per os alkalmazott és a nem-aminoBP típusú hatóanyagoké, mely a BP hatóanyagok potenciáljából adódik. Kevesebb BRONJ eset fordul elő klodronát, rizedronát és per os ibandronát alkalmazók között, mint alendronát esetén, mely az alendronát széleskörű alkalmazásának és – kevésbé – potenciáljának eredménye [332,333]. Az alendronát esetében a rizikó alacsonyabb, mint az intravénás BP készítményeknél [334]. Az intravénás ibandronát kisebb mértékben okoz BRONJ-t, mint a pamidronát és a zoledronsav [292]. A pamidronát alkalmazása kevésbé rizikós, mint a zoledronsavé [335]. A potenciál és a hatóanyag használatának elterjedése alapján a BP hatóanyagok BRONJ-t okozó hatásának rizikórendje a következő: klodronát < rizedronát < per os ibandronát < alendronát < intravénás ibandronát < pamidronát < zoledronsav. Az eredmények alapján a magyar BP populációban a következő sorrendet állíthatjuk fel (BRONJ az adott hatóanyag esetén): intravénás klodronát (ns) < rizedronát (ns) < alendronát (ns) < intravénás ibandronát (s) < per os ibandronát (s) < per os klodronát (ns) < zoledronsav (ns) < pamidronát (ld. X. táblázat, ns=nem szignifikáns, s=szignifikáns). A BP hatóanyagok rangsorolásában a terápiaváltást nem vettem figyelembe [246].

Adott BP hatóanyag nagyobb dózisainak alkalmazása esetén a BRONJ kialakulásának esélye is nő [292,316,331,336]. Reumatológiai indikációban a terápia teljes hossza nagyobb hatással bír a mellékhatások kialakulására, mint a teljes BP dózis [331]. Jelen vizsgálatban a *BRONJ* betegek szignifikánsan magasabb dózisban kapták a BP hatóanyagokat, mint a *Nem BRONJ* betegek a per os klodronát, a pamidronát és a zoledronsav csoportokban. A per os és intravénás ibandronát és alendronát alkalmazók között a BP dózisa nem szignifikáns mértékben különbözik a *BRONJ* és a *Nem BRONJ* betegek csoportja között. A rizedronátot szedő betegek esetén a *BRONJ* csoport betegei alacsonyabb dózisban kapták a hatóanyagot, de az eredmény itt sem szignifikáns. Ebben a csoportban nem gyógyszerfüggő egyéb rizikófaktor jelenléte feltételezhető, mely az eredményt befolyásolta [246].

A glükokortikoidok emelik a BRONJ kialakulásának rizikóját [336,337]. A necrosis korábban, súlyosabb formában fordul elő és nehezebben reagál a BP megvonására, mint a szteroidot nem kapó betegeknél [273]. A szteroidot is alkalmazó BP betegek között

szignifikánsan magasabb a BRONJ betegek aránya, mint a teljes BP populációban. Magasabb BP dózis esetén szteroidot is alkalmazva a BRONJ rizikója fokozottan nő, a hatóanyagok között különbségek vannak. Az alendronát és rizedronát dózisa a szteroidot is kapó *Nem BRONJ* betegek között magasabb, mint a *BRONJ* betegeknél, míg a zoledronsav esetében ez éppen fordítva alakult. Az alendronát és rizedronát kumulatív dózisainak kevésbé jelentős hatása van a BRONJ kialakulására, mint az együtt szedett szteroidnak, míg zoledronsav esetén ez a hatás fordított [246].

A betegek felvilágosítása fontos arról a tényről, hogy a BP-k BRONJ okozó mellékhatása nagymértékben függ az alkalmazás indikációjától: az onkológiai betegek között jelentősen több a BRONJ, mely az onkológiai betegek általános állapotának, a BRONJ-t (MRONJ-t) elősegítő gyógyszerek (aromatáz-gátlók, hormonantagonisták, szteroidok) alkalmazásának is köszönhető. Tapasztalati tény, hogy ebben a betegcsoportban a csontmetasztázisok által okozott fájdalmat csak ezek a gyógyszerek képesek hatékonyan csökkenteni az opiátokon kívül. OP-ban azonban jelentősen kisebb dózisban kapják a betegek, és kevesebb olyan gyógyszerkészítményt találunk, melyek a BRONJ-t okozó hatást a hatásmódjukból eredően felerősíthetik. A szteroidot szedő betegek azonban veszélyeztetettek, mely pl. reumatoid arthritis, asthma, IBD-k esetén kerül a gyógyszerész látóterébe. A szteroidok a BP-k BRONJ-t okozó hatását elmélyítik, a BRONJ – amennyiben létrejön – előbb kezdődik, és a BP kezelés megszakítására lassabban reagál. A fenti betegcsoportokban tehát a BP kezelések megkezdését fokozott figyelemmel kell végezni [246].

Limitációk: A BRONJ feltérképezéséhez az AAOMS 2009-es definícióját vettem alapul ebben a tanulmányban. A BRONJ nem rendelkezik független BNO kóddal, mely a kutatási metodika hibáját okozhatja (előfordulhatnak BRONJ esetek a nem BRONJ csoportban és megfordítva). 2010 előttről nem állnak rendelkezésre adatok a vizsgált betegek gyógyszerelésével kapcsolatban. A BRONJ rizikófaktorai közül a BP-kumulatív dózisa, a BP terápia hossza a vonatkozó adatok hiányában nem volt meghatározható [246].

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

### 7.1. A HIPOTÉZISEK VIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

Kutatómunkám során az alábbi hipotéziseket kívántam igazolni:

1.a) *Az osteoporosisban szenvedő betegek gyógyszeres adherenciája annak függvénye, hogy a betegek milyen mértékben tartják fontosnak a megbetegedésüket. Ez utóbbit több tényező befolyásolhatja: társbetegségek jelenléte, a betegre jellemző szocioökonómiai faktorok, a betegségre, valamint a terápiára jellemző faktorok.*

A kutatás során a gyógyszeres adherencia és az osteoporosis fontossága között szignifikáns összefüggést nem sikerült igazolni. Az osteoporosis fontossága alapján képzett csoportok között a következő faktorok esetén találtam szignifikáns különbséget: a betegek életkora, a betegek munkavégzési státusza, az osteoporosis tüneteinek jelentkezése, poroticus törés jelenléte, krónikus komorbiditás jelenléte, a femoralis T-score értéke, az antiporoticum ismerete.

1.b) *Az osteoporosisos betegek gyógyszeres adherenciája és a betegek életminősége pozitív korrelációt mutat.*

A gyógyszeres adherencia és az életminőség között szignifikáns összefüggést igazolni nem tudtam, azonban a csontritkulás fontossági csoportjai esetén a következőt figyeltem meg: azok a betegek, akik a csontritkulásukat közepesen fontosnak tartják, az EQ5D-3L életminőség index alacsonyabb értékeit produkálták, mint a másik két csoport, valamint ebben a csoportban a legmagasabb az alacsony adherenciájú betegek aránya is.

2.a) *Az osteoporosisban biszfoszfonátot alkalmazó betegek száma lényegesen meghaladja az onkológiai javallatban biszfoszfonátot kapó betegeket.*

Az ellátott terápiás évek száma a biszfoszfonátot reumatológiai javallatban alkalmazó betegek körében átlagosan több mint 15-szöröse volt a vizsgált időszakban a biszfoszfonátokat onkológiai javallatban kapó betegek által lefedett terápiás évek számának.

2.b) *A biszfoszfonát hatóanyagú gyógyszerkészítmények felhasználásában történt változások követik az antiporoticumok finanszírozásának változásait. A*

*finanszírozás csökkentése negatív hatással van az ellátott betegek számára. Az új gyógyszerhatóanyagok, gyógyszerformák és gyógyszerkombinációk megjelenése megváltoztatja a gyógyszerfelírási szokásokat.*

A reumatológiai indikációban alkalmazott biszfoszfonát gyógyszerkészítmények esetén az ellátott terápiás évek változásaiból szembetűnik, hogy a 2007. évi finanszírozás csökkentés csökkentette a betegévek számát. Ez az elszámolt összes támogatás csökkenését is okozta. Az átlagos terápiás költség a generikumok megjelenésével csökkent.

- 3. A magyar betegek körében is érvényesülnek a nemzetközi trendek a BRONJ kialakulása szempontjából: az onkológiai betegeknek lényegesen nagyobb esélyük van arra, hogy ez a gyógyszer mellékhatás kialakuljon, mint az osteoporosisban szenvedő betegeknek.*

A magyar BP populációban a BRONJ betegek között a nők száma nagyobb, de arányuk kisebb volt, mint a férfiaké. Ez a kettősség jelentkezett a nem, a BP fő indikációja és a gyógyszerforma tekintetében is: a férfiak, az onkológiai betegek és az intravénás BP alkalmazók nagyobb arányban produkálták a BRONJ-t, de az ellenkező populáció jelentősen nagyobb száma magasabb számú BRONJ esetet eredményezett a nők, a reumatológiai indikációban gyógyszert alkalmazók és a per os gyógyszert szedők körében. Az eredmények alapján a gyógyszerelváltásnak a per os terápiák esetén nincsen rizikóemelő hatásuk, de az intravénás terápiák esetében van. A kortikoszteroid komedikáció és a BP onkológiai indikációja volt a BRONJ kialakulásának fő rizikófaktora a magyar BP betegek körében.



## **7.2. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK**

### **7.2.1. AZ OSTEOPOROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK ADHERENCIA ÉS ÉLETMINŐSÉG VIZSGÁLATÁNAK ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

Az osteoporosisban szenvedő betegek terápiás együttműködését vizsgáló kérdőíves kutatásom során elsőként sikerült definiálni azokat a betegcsoportokat, melyekre a gyógyszerészi terápia-menedzsment során kiemelt figyelmet kell fordítani az adherencia növelése és az életminőség javítása céljából.

Az alacsony adherencia szempontjából veszélyeztetett csoportok az alábbiak:

- betegek aszimptomatikus vagy kevés tünettől járó OP-val,
- betegek poroticus törés nélkül,
- betegek krónikus komorbiditás nélkül, vagy több mint két krónikus megbetegedéssel az OP mellett,
- betegek -3-nál magasabb femoralis T-score-ral,
- betegek, akik nem emlékeznek az antiporoticum nevére,
- betegek 70 éves életkor alatt,
- aktív dolgozók.

Amennyiben a gyógyszerkészítmények expediálása során a gyógyszerész azonosítja, hogy a beteg a fenti rizikócsoportokba tartozik, ez felhívja a figyelmét arra, hogy a beteg terápiás együttműködése esetleg nem megfelelő lehet. Ebben az esetben tehát fontos feltenni az erre vonatkozó kérdéseket: felmérni a beteg adherenciaszintjét. Ha ez nem bizonyul megfelelőnek, a szükséges lépéseket meg kell tenni a beteg terápiás együttműködésének javítása érdekében, melynek alapvető célja, hogy a beteg életminősége is javuljon.

### **7.2.2. A BISZFOSZFONÁT ÁLTAL OKOZOTT ÁLLCSONT-OSTEONECROSIS HAZAI VIZSGÁLATÁNAK ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI**

Az állcsont-osteonecrosisos betegek vizsgálata során kidolgozott módszerrel elsőként sikerült azonosítani a magyar biszfoszfonát populációban a BRONJ betegeket. Munkámban az első adatokat határoztam meg a BRONJ incidenciájára vonatkozóan a BP-k fő indikációja és gyógyszerformája szerint is. Különbségeket találtam dózistól függetlenül a BP-k potenciálja szerint a BP hatóanyagok necrosist okozó hatása között.

A BRONJ kialakulásának hazai vizsgálatában a fő rizikófaktornak a szteroid komedikáció és a BP-k onkológiai indikáció bizonyultak.

A gyógyszercsoportra jellemző, karakterisztikus mellékhatások hazai adatokon történő elemzése objektív adatokat szolgáltat a beteggondozás minden szintjén. A beteg egyéb rizikófaktorainak ismeretében az eredmények segítséget nyújthatnak a klinikusok számára a megfelelő terápia megválasztásában és a gyógyszer-, illetve terápiaváltásban is. A jelenleg is alkalmazott technikák mellett a beteg félelmeinek eloszlatása a konkrét, hazai adatok tükrében új lehetőséget biztosít a gyógyszerészek számára a gyógyszerészi gondozás területén a biszfoszfonátokat alkalmazó betegek terápiás adherenciájának növelésére.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

Az osteoporosisos betegek gyógyszerési gondozása komplex feladat, mely a közforgalmú és az intézeti gyógyszertárakban dolgozó gyógyszerészek számára is kihívás. A sokáig tünetmentes megbetegedés primer prevenciójában, valamint a diagnosztizált betegek törésprevenciójában történő gyógyszerési szerepvállalás is kiemelkedő jelentőségű.

Munkám célja az osteoporosisos betegek gyógyszeres adherenciájának növelésére irányult, melyet három irányból közelítettem meg. Első lépésben kutattam a betegek adherenciájának, preferenciáinak és életminőségének összefüggését. Bár szignifikáns összefüggéseket éppen ezek között a változók között nem tudtam kimutatni, a következő trendeket figyeltem meg: abban a betegcsoportban, melyben a betegek fontosnak tartották a csonttrikulást, az alacsony adherenciájú betegek kevesebben voltak, valamint ahol az osteoporosis közepesen fontos volt, ott a betegek életminősége nem érte el a többi csoportokét. Kutatásom eredményeként meghatároztam azokat a rizikócsoportokat, melyeknek kiszűrése az osteoporosis gyógyszerési terápia-menedzsmentjét megkönnyítheti.

A biszfoszfonátok vényforgalmát feldolgozó adatelemzés eredményeként az osteoporosisos betegekre vonatkozóan megállapítható, hogy a 2007. évi támogatás csökkenés valóban csökkentette a gyógyszerkassza kiadásait és az ellátott terápia évek számát is. A támogatásváltozások azonban teret adtak az adherencia szempontjából eredményesebbnek talált intravénás készítményeknek is.

Munkám harmadik részében elsőként szolgáltatok egzakt adatokat a magyar lakosság biszfoszfonát által okozott állcsont-osteonecrosis általi érintettségéről a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisának vizsgálata alapján. Az adatok elemzése szerint a férfi betegek, az onkológiai betegek, valamint az intravénás BP-t alkalmazók produkálják nagyobb arányban a BRONJ-t, de a nők, az osteoporosisos betegek és a per os készítményeket használó betegek lényegesen nagyobb száma miatt ezekben a csoportokban jelentkezik nagyobb esetszám. Az eredmények felhasználásával a gyógyszeres terápia segítése konkrét hazai adatokra épülhet.

**SUMMARY**

The pharmaceutical therapy management of osteoporotic patients is a complex task, which is a challenge for pharmacists working in public and also in hospital pharmacies. Pharmacists' participation in the primary prevention of this initially asymptomatic disease, and also fracture prevention of diagnosed osteoporosis patients is highly important.

The aim of this work – which was carried out in three different ways – was to increase the adherence of osteoporotic patients. First, the connection of adherence, quality of life and patients' preferences were analysed. Although a significant relationship could not be established between these factors, the following trends were observed: in the patients' group where osteoporosis was considered important, there were fewer patients with low adherence, and where osteoporosis was considered less important, the quality of life of the patients was lower than that of the other patients' groups. Identifiable risk groups were defined, which can facilitate the pharmaceutical management of these patients.

As a result of the prescriptions data analysis of the bisphosphonate drugs in Hungary, it can be stated that lowering the reimbursement of bisphosphonates in the year 2007, significantly lowered the expenditures of the National Health Insurance Fund, and also lowered the number of years bisphosphonates were provided. The changes of reimbursement resulted in the spread of intravenous bisphosphonate medications in osteoporosis therapies, which have been found to bring about higher adherence.

In the third part of my work, data on the Hungarian bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw population are provided for the very first time, based on the analysis of the database of the National Healthcare Services Center. The results reveal that men, oncology patients, and patients administering intravenous bisphosphonates have a higher proportion of BRONJ, while women, osteoporotic patients, and patients using oral bisphosphonates have a higher number of cases because of the higher number of patients in these subgroups. Using the results of this study, pharmacists can consider actual Hungarian data in the management of bisphosphonate therapies.

**9. IRODALOMJEGYZÉK**

- 1 Lakatos P, Tóth E, Szekeres L, Poór Gy, Héjj G, Takács I. (2012) A csontritkulás kezelésének hatékonysága Magyarországon LAM KID 2012;2(3): 5-12. Lakatos P, Tóth E, Szekeres L, Poór Gy, Héjj G, Takács I. Efficiency of osteoporosis treatment in Hungary – An analysis of the Hungarian National Insurance Company’s data. LAM KID 2(3): 5–12.
- 2 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 24(1): 23-57.
- 3 Professional Board of Rheumatology and Physiotherapy (2011) NEFMI Professional protocol for the diagnosis and treatment of age related and corticosteroid-induced osteoporosis [Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: NEFMI szakmai protokoll a korral járó és a kortikoszteroid-indukálta osteoporosis diagnosztikájáról és terápiájáról] Egészségügyi Közlöny, [https://kollegium.aEEK.hu/iranyelvek/index/REUMA\\_korral\\_jaro\\_es\\_a\\_kortikoszteroidok\\_indukalta%20.pdf](https://kollegium.aEEK.hu/iranyelvek/index/REUMA_korral_jaro_es_a_kortikoszteroidok_indukalta%20.pdf)
- 4 Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. (2011) Osteoporosis: now and the future. Lancet 377: 1276–1287.
- 5 Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jönsson B. International Osteoporosis Foundation, European Federation of Pharmaceutical Industry Associations. (2011) Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. Arch Osteoporos. 6: 59-155.
- 6 Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. (1992) Osteoporos Int. 2(6): 285-289.
- 7 Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. (1992) Perspective: How many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 7: 1005-1010.

- 8 Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsey H, Jones G, Kelly PJ, Eisman JA. (1995) Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 5: 427-432.
- 9 Reginster JY, Burlet N. (2006) Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 38: S4-S9.
- 10 Mithal A, Editors: Stenmark J and Nauroy L. (2009) International Osteoporosis Foundation. The Asian Audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in Asia 2009 [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian\\_regional\\_audit\\_2009.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Asia/Asian_regional_audit_2009.pdf)
- 11 Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. (2009) Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporosis Int.* Mar 20(3): 399-408.
- 12 Zanchetta J; Editors: Steinmarck J and Misteli L. (2012) International Osteoporosis Foundation. The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012. Nyon, Switzerland 2012. © International Osteoporosis Foundation 201205-500. <https://www.iofbonehealth.org/data-publications/regional-audits/latin-america-regional-audit>
- 13 Fuleihan GE-H; Editors: Stenmarck J and Misteli L. (2011) International Osteoporosis Foundation. The Middle East & Africa Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. © International Osteoporosis Foundation 102011-5000. [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Middle%20East\\_Africa/Middle\\_East\\_Africa\\_audit.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Audit%20Middle%20East_Africa/Middle_East_Africa_audit.pdf)
- 14 Lesnjak O.; Editor: Steinmarck J. (2010) International Osteoporosis Foundation. The Eastern European & Central Asian Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010. © International Osteoporosis Foundation 012011-2000. <https://www.iofbonehealth.org/eastern-european-central-asian-audit>
- 15 Newman ED, Ayoub WT, Starkey RH, Diehl JM, Wood GC. (2003) Osteoporosis disease management in a rural health care population: hip fracture reduction and

- reduced costs in postmenopausal women after 5 years. *Osteoporos Int.* 14(2): 146-151.
- 16 National Bone Health Alliance.(2013) 2Million2Many. <http://www.2million2many.org/>. Accessed 3 July 2013.
  - 17 Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. (2007) Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 22(3): 465-475.
  - 18 Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. (2009) Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA.* 302(14): 1573-1579.
  - 19 Wright NC, Saag KG, Curtis JR, Smith WK, Kilgore ML, Morrissey MA, Yun H, Zhang J, Delzell ES. (2012) Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res.* 27(11): 2325-2332.
  - 20 Leslie WD, O'Donnell S, Lagace C, Walsh P, Bancej C, Jean S, Siminoski K, Kaiser S, Kendler DL, Jaglal S; Osteoporosis Surveillance Expert Working Group. (2010) Population-based Canadian hip fracture rates with international comparisons. *Osteoporos Int.* 21(8): 1317-1322.
  - 21 Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. (1993) Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137: 1001–1005.
  - 22 Kanis JA, Compston J, Cooper C. (2012) The burden of fractures in the European Union in 2010. *Osteoporos Int* 23 (Suppl 2):S57.
  - 23 Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32: 468–473.
  - 24 Sambrook P, Cooper C. (2006) Osteoporosis. *Lancet* 367: 2010-2018.
  - 25 Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. (1997) Worldwide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int.* 7: 407-413.

- 26 Cummings SR, Melton III JR. (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359: 1761-1767.
- 27 Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, Vanderschueren D, Kaufman JM, Boonen S, On behalf of the Network on Male Osteoporosis in Europe (NEMO). (2004) Evidence From Data Searches and Life-Table Analyses for Gender-Related Differences in Absolute Risk of Hip Fracture After Colles' or Spine Fracture: Colles' Fracture as an Early and Sensitive Marker of Skeletal Fragility in White Men. *J Bone Miner Res* 19: 1933-1944.
- 28 Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. (1980) Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res.* 150: 163-171.
- 29 Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. (2003) Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int.* 14(9): 780-784.
- 30 McLellan AR, Reid DM, Forbes K, Reid R, Campbell C, Alberto G. Effectiveness of Strategies for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Scotland (CEPS 99/03): NHS Quality Improvement Scotland; 2004. in: *Health Inequalities, 2. kötet HC (Series) (Great Britain. Parliament. House of Commons) 422. kötet/HC Series House of Commons papers: 2007-08 Written evidence* Kiadó: The Stationery Office, 2009, ISBN: 0215514513, 9780215514516 [http://nhshealthquality.org/nhsqis/qis\\_display\\_findings.jsp?pContentID=2755&p\\_applic=CCC&pElementID=0&Menu=0&pservice=Content.show&](http://nhshealthquality.org/nhsqis/qis_display_findings.jsp?pContentID=2755&p_applic=CCC&pElementID=0&Menu=0&pservice=Content.show&)
- 31 Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. (2007) Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 461: 226-230.
- 32 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 15(4): 721-739.



- 33 Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Odén A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJm, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 35(2): 375-382.
- 34 Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Falch JA, Felsch B, Felsenberg D, Finn JD, Gennari C, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Naves-Diaz M, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, O'Neill TW. The EPOS Group. (2002) Incidence of limb fracture across Europe: Results from the European Prosepective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis Int* 13: 565-571.
- 35 Owen RA, Melton III LJ, Johnson KA, Ilstrup DM, Riggs BL. (1982) Incidence of Colles' fracture in a North American Community. *Am J Public Health* 72: 605-607.
- 36 O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. (1996) The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 11: 1010-1018.
- 37 Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. (2009) Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 20(7): 1131–1140.
- 38 Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17: 1726–1733.
- 39 Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. (2013) Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8: 136.

- 40 Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany-the BoneEVA Study. *Osteoporos Int.* 18(1): 77-84.
- 41 Gauthier A, Kanis JA, Jiang Y, Martin M, Compston J, Borgström F, Cooper C, McCloskey EV. (2011) Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in the UK from 2010 to 2021: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos.* 6(1-2): 179-188.
- 42 Sebestyén A, Boncz I, Sándor J, Nyárády J. (2008) Effect of surgical delay on early mortality in patients with femoral neck fracture. *Int. Orthop.* 32(3): 375-379.
- 43 Sebestyén A, Boncz I, Tóth F, Péntek M, Nyárády J, Sándor J. (2008) Időskori combnyakktöréseket követő halálozás és kockázati tényezők kapcsolatának értékelése 5 éves utánkövetéssel. *Orv. Hetil.* 149(11): 493-503.
- 44 Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. (2000) Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 15(10): 1974-1980.
- 45 Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15(1): 38-42.
- 46 Poór Gy. (2006) Az osteoporosis ellátás gyakorlata és eredményei Magyarországon. *LAM* 16(8-9): 697-705.
- 47 Poór Gy. (1992) Az osteoporosis és az idősebb kori törések epidemiológiai vonatkozásai. *Orv Hetil* 133: 1695-1701.
- 48 Poór Gy. (1999) Az osteoporosis, a csigolyadeformitások és a csípőtáji femurtörések epidemiológiai vonatkozásai. Akadémiai doktori értekezés. Budapest, 1999.
- 49 Somogyi P, Bossányi A, Kricsfalusy M, Schreithofer L, Rápolthy I, Udvardy Cs, Horváth Cs. (2000) Az osteoporoticus eredetű csonttörések számának becslése Magyarországon. *Ca és Csont* 3(3): 111-117.

- 50 Kazár Gy, Szepesi A, Manninger J. (1987) A csípőtáji combtörések epidemiológiája, gyógyítási és rehabilitációs problémái. *Orv Hetil* 128: 1505-1508.
- 51 Szepesi A, Salamon A, Kazár Gy. (1991) A combcsont proximalis és az alkar distalis vége töréseinek incidenciája (A Vas megyei felmérés eredményei nemzetközi összehasonlításban). *Magyar Traumatológia* 34: 201-207.
- 52 Somogyi P, Lakatos P, Poór Gy, Horváth Cs és a MOOT vezetősége. (2003) Nemzeti Törésmegelőző és Kockázatjavító Program: Szakmai összefogás az osteoporosis talaján kialakult ismételt csonttörések megelőzéséért, a törést szenvedett betegek kivizsgálásáért és hatékony védelméért. *Ca és Csont* 6(1): 22–29.
- 53 Lakatos P, Tóth E, Lang Zs, Nagy B, Szekeres L, Takács I. (2012) Adherencia a magyar posztmenopauzális osteoporoticus női betegek körében *LAM KID* 2(4): 5–15.
- 54 Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HE, Cooper C. (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29: 517-522.
- 55 Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR. (1998) The association of radiologically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 128: 793-800.
- 56 Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726–1733.
- 57 Balla B. (2014) A csípő trabecularis, corticalis és subcorticalis csontsűrűségének és csonttömegének javulása denosumabbal kezelt, posztmenopauzális, osteoporoticus nők esetében *LAM KID* 4(4): 183–184.
- 58 Melton III LJ, Kallmes DF. (2006) Epidemiology of vertebral fractures: Implications for vertebral augmentation. *Acad Radiol.* 13: 538-545.
- 59 Blake GM, Fogelman I. (2007) Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 10:102–110.

- 60 Engelke K, Gluer CC. (2006) Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis. *Osteoporos Int* 17: 1283–1292.
- 61 Gluer CC, Lu Y, Engelke K. (2006) Quality and performance measures in bone densitometry. Part 2: fracture risk. *Osteoporos Int* 17: 1449–1458.
- 62 Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; UK: 2007. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/WHO\\_Technical\\_Report-2007.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/WHO_Technical_Report-2007.pdf)
- 63 Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ 3rd. (2005) Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 16: 1883–1893.
- 64 Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ 3rd. (2006) Cost-effectiveness of vertebral fracture assessment to detect prevalent vertebral deformity and select postmenopausal women with a femoral neck T-score  $>-2.5$  for alendronate therapy: a modeling study. *J Clin Densitom* 9: 133–143.
- 65 Vokes T, Bachman D, Baim S, Binkley N, Broy S, Ferrar L, Lewiecki EM, Richmond B, Schousboe J. (2006) Vertebral fracture assessment: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 9: 37–46.
- 66 Ferrar L, Jiang G, Schousboe JT, DeBold CR, Eastell R. (2008) Algorithm-based qualitative and semiquantitative identification of prevalent vertebral fracture: agreement between different readers, imaging modalities, and diagnostic approaches. *J Bone Miner Res* 23: 417–424.
- 67 McCloskey EV, Vasireddy S, Threlkeld J, Eastaugh J, Parry A, Bonnet N, Beneton M, Kanis JA, Charlesworth D. (2008) Vertebral fracture assessment (VFA) with a densitometer predicts future fractures in elderly women unselected for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 23:1561–1568.

- 68 Kanis JA. (1997) Bone density measurements and osteoporosis *Journal of Internal Medicine* 241: 173-175.
- 69 Marshall D, Johnell O, Wedel H. (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254–1259.
- 70 World Health Organisation (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843: 1–129.
- 71 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 341: 72–75.
- 72 Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. (2008) Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 19: 1431–1444.
- 73 Hippisley-Cox J, Coupland C. (2009) Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 339: b4229.
- 74 Kanis JA. (2008) World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level Technical Report Sheffield, United Kingdom: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. 2008.
- 75 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. (2008) FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19: 385–397.
- 76 McCloskey E, Johansson H., Oden A, Kanis JA. (2012) Fracture risk assessment. *Clin. Biochem.* 45(12): 887-893.
- 77 WHO Fracture Risk Assessment Tool. <https://www.shef.ac.uk/FRAX>

- 78 McCloskey E, Kanis J, Johansson H, Harvey N, Odén A, Cooper A, Cooper C, Francis RM, Reid DM, Marsh D, Shelby P, Thompson F, Hewitt S, Compston J. (2015) FRAX-based assessment and intervention thresholds – an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos. Int.* 26(8): 2091-2099.
- 79 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burkhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey EV, Melstrom D, Melton EJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. (2007) The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18(8): 1033–1046.
- 80 Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16: 737–742.
- 81 Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiczki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey EV; Task Force FRAX Initiative. (2011) Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 22(9): 2395–2411.
- 82 Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Cooper C, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fulehian G, Leslie WD, Lewiczki EM, Luckey MM, McCloskey EV, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R; FRAX® Position Development Conference Members. (2011) Joint official positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(®). Executive summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom* 14(3): 171–180.
- 83 Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15: 993–1000.

- 84 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16(2): 155–162.
- 85 World Health Organization – WHO Criteria for Diagnosis of Osteoporosis, [www.4bonehealth.org/education/world-health-organization-criteria-diagnosis-osteoporosis](http://www.4bonehealth.org/education/world-health-organization-criteria-diagnosis-osteoporosis)
- 86 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 19(4): 399–428.
- 87 Országos Egészségbiztosítási Pénztár Ártámogatási Főosztály Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre. Érvényesség kezdete: 2016.08.01. [www.neak.gov.hu//data/cms1012779/EU\\_tamogatasi\\_lista\\_2016\\_08\\_01.pdf](http://www.neak.gov.hu//data/cms1012779/EU_tamogatasi_lista_2016_08_01.pdf) letöltve: 2018.02.28.
- 88 Ferencz V, Horváth Cs, Huszár S, Bors K. (2015) A csonttörés kockázati tényezőinek vizsgálata postmenopausás, osteoporosisos nőbetegek körében. *Orv. Hetil.* 156(4): 146-153.
- 89 Péntek M, Gulácsi L, Tóth E, Baji P, Brodszky V, Horváth Cs. (2016) A szakellátásban megjelenő osteoporosisos nők 10 éves csonttöréskockázata a FRAX® alapján. *Orv. Hetil.* 157(4): 146-153.
- 90 Péntek M, Gulácsi L, Horváth Cs. (2011) Törési rizikóbecslés és gyógyszerfinanszírozás posztmenopauzás osteoporosisban. *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 49(3): 8-16.
- 91 Kincse Gy, Varga J, Surányi P, Gaál J. (2013) FRAX: működik a gyakorlatban? *Immunológiai Szemle* 5(1): 29-33.

- 92 Szathmári M. (2011) A csonttörés kockázatának megítélése osteoporosisban. *Orv. Hetil.* 152(33): 1304-1311.
- 93 Melton III LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. (1999) Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 10: 214-221.
- 94 Hui SL, Slemenda CW, Johnston C (1998) Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81: 1804–1809.
- 95 Kanis JA, De LAet C, Delmas P, Garnero P, Johansson H, Johnell O, Kriger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ III, Odén A, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. (2004) A meta-analysis of previous fracture and fracture risk. *Bone* 35: 375-382.
- 96 Dymling JF, Ljungberg O, Hillyard CJ, Greenberg PB, Evans IM, MacIntyre I. (1976) Whisky: a new provocative test for calcitonin secretion. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 82(3): 500-509.
- 97 Malmivaara A, Heliovaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A. (1993) Risk factors for injurious falls leading to hospitalization or death in a cohort of 19,500 adults. *Am J Epidemiol.* 138(6): 384-394.
- 98 Woolf AD, Akesson K. (2003) Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 327: 89-95.
- 99 National Healthcare Group. OPTIMAL (Osteoporosis Patient Targeted and Integrated Management for Active Living) Programme. <https://www.cdm.nhg.com.sg/Programmes/OsteoporosisOPTIMAL/tabid/108/language/en-GB/Default.aspx>. Accessed 11 May 2012.
- 100 Cortet B, Guyot MH, Solau E, Pigny P, Dumoulin F, Filpo RM, Marcandise X, Delcambre B. (2000) Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 18(6): 683–690.
- 101 Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Donaldson MG, Cauley JA, Harris TB, Koster A, Womack CR, Palermo L, Black DM; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic



- Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. (2011) Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 305(21): 2184–2192.
- 102 Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA (2012) FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 27: 301–308.
- 103 Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y; Subcommittee to Study Diagnostic Criteria for Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2005). *J Bone Miner Metab.* 23(2): 105-109.
- 104 Compston J. (2004) US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences. *Curr Rheumatol Rep.* 6(1): 66-69.
- 105 Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. (2002) Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 61(1): 32-36.
- 106 Ramsey-Goldman R. (2002) Missed opportunities in physician management of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum.* 46(12): 3115-3120.
- 107 Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 11(Suppl 6): S2–S17.
- 108 Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. (2002) Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 13: 523–526.
- 109 Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NF, McCloskey EV, Walsh JS, Eastell R. (2016) Response of bone turnover markers to three oral

- bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int* 27(1): 21–31.
- 110 Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, Cooper C, Dennison E, Eriksen EF, Gold DT, Guañabens N, Hadji P, Hiligsmann M, Horne R, Josse R, Kanis JA, Obermayer-Pietsch B, Prieto-Alhambra D, Reginster J-Y, Rizzoli R, Silverman S, Zillikens MC, Eastell R. Adherence Working Group of the International Osteoporosis Foundation and the European Calcified Tissue Society. (2017) International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 28: 767–774.
- 111 Hansen L, Mathiesen AS, Vestergaard P, Ehlers LH, Petersen KD. (2013) A health economic analysis of osteoporotic fractures: who carries the burden? *Arch Osteoporos* 8:126.
- 112 Watts JJ, Abimanyi-Ochom J, Sanders KM (2013) Osteoporosis costing all Australians A new burden of disease analysis – 2012 to 2022. *Osteoporosis Australia, Glebe, NSW* <http://dro.deakin.edu.au/eserv/DU:30060270/watts-osteoporosiscosting-2013.pdf>
- 113 Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, Parker MJ, Payne BV, Rushton N. (1995) Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ* 310: 904-908.
- 114 Pande I, Scott DL, O'Neill TW, Pritchard C, Woolf AD, Davis MJ. (2006) Quality of life, morbidity, and mortality after low trauma hip fracture in men. *Annals of the rheumatic diseases* 65: 87-92.
- 115 Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. (2005) Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 16: 729-736.
- 116 Endo Y, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Egol KA, Koval KJ (2005) Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men. *Journal of orthopaedic trauma* 19: 29-35.

- 117 Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. (2009) Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301: 513-521.
- 118 Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D, Ohlsson C. (2005) Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *Journal of Bone and Mineral Research* 20: 1334-1341.
- 119 Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. (2003) A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 14: 843-847.
- 120 Ebeling PR. (2013) Osteoporosis in men. *Current opinion in rheumatology* 25: 542-552.
- 121 Horváth Cs, Lakatos P, Balogh Á. (2009) Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A férfiak osteoporosisának diagnosztikájára és kezelésére Készítette: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31. [http://www.mre.hu/upload/reuma/document/REUMA\\_Ffi\\_osteo\\_P\\_2009.pdf](http://www.mre.hu/upload/reuma/document/REUMA_Ffi_osteo_P_2009.pdf)
- 122 Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA, IOF EUreport. (2013) Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 8: 137.
- 123 Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofer K, Nolte E, Jonsson L, Lems WF, McCloskey EV, Rizzoli R, Stenmark J. (2013) SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 8: 144.
- 124 Stevens JA, Rudd RA. (2013) The impact of decreasing U.S. hip fracture rates on future hip fracture estimates. *Osteoporos Int* 24: 2725-2728.

- 125 Men'shikova LV. (2002) [Proximal hip fractures and their medico-social sequelae]. *Klinicheskaia meditsina* 80: 39-41.
- 126 Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, Bucci-Rechtweg C, Readie A, Mesenbrink P, Weinstein RS. (2010) Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *Journal of Bone and Mineral Research* 25: 2239-2250.
- 127 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. (2000) Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *The New England journal of medicine* 343(9): 604-610.
- 128 Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B, Zethraeus N, Sen SS. (2004) Cost effectiveness of alendronate for the treatment of male osteoporosis in Sweden. *Bone* 34: 1064-1071.
- 129 Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, Giezek H, West J, Schnitzer TJ. (2009) Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of rheumatology* 36: 1705-1714.
- 130 Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. (2009) Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24: 719-725.
- 131 Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. (2006) Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 26: 427-431.

- 132 Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM, Gruntmanis U, Fries MA, Dasic G. (2010) Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 46: 970-976.
- 133 Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, Rizzoli R, Lipschitz S, Dimai HP, Witvrouw R, Eriksen E, Brixen K, Russo L, Claessens F, Papanastasiou P, Antunez O, Su G, Bucci-Rechtweg C, Hruska J, Incera E, Vanderschueren D, Orwoll E. (2012) Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 367(18): 1714-1723.
- 134 Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *The New England Journal of Medicine* 357(18): 1799-1809.
- 135 Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *The Journal of urology* 169: 2008-2012.
- 136 Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, Bucci-Rechtweg C, Su G, Reid DM (2012) Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 50: 289-295.
- 137 Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. (2012) A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone

- mineral density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97(9): 3161-3169.
- 138 Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. (2009) Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *The New England journal of medicine* 361(8): 745-755.
- 139 Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, Yoshikawa H, Tanaka Y, Tanaka S, Sone T, Nakano T, Ito M, Matsui S, Yoneda T, Takami H, Watanabe K, Osakabe T, Shiraki M, Fukunaga M. (2014) Fracture Risk Reduction with Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis: Denosumab fracture Intervention RandomizEd placebo Controlled Trial (DIRECT). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99(7): 2599-2607.
- 140 Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 18: 9-17.
- 141 Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH. (2005) Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 16: 510-516.
- 142 Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. (1996) Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 81: 4358-4365.

- 143 van der Werff ten Bosch JJ, Bot A. (1992) Some skeletal dimensions of males with isolated gonadotrophin deficiency. *The Netherlands journal of medicine* 41: 259-263.
- 144 Marsh D, Currie C, Brown P, Cooper A, Elliott SJ, Griffiths R, Hertz K, Johansen A, McLellan AR, Mitchell P, Parker M, Sahota O, Severn A, Sutcliffe A, Wakeman R. British Orthopaedic Association, British Geriatrics Society. *The care of patients with fragility fracture 2007*. Printed in England by Chandlers Printers Ltd., 8a Brett Drive, Bexhill-on-Sea, East Sussex. Published by the British Orthopaedic Association September 2007  
<https://www.nhfd.co.uk/20/hipfractureR.nsf/DocDisplay/585CF5CE2511A791802579C9005538EF?OpenDocument>
- 145 McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillian C. (2003) The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* Dec 14(12): 1028-1034.
- 146 Lih A, Nandapalan H, Kim M, Yap C, Lee P, Ganda K, Seibel MJ. (2011) Targeted intervention reduces refracture rates in patients with incident non-vertebral osteoporotic fractures: a 4-year prospective controlled study. *Osteoporos Int.* 22(3): 849-858.
- 147 Bogoch ER, Elliot-Gibson V, Beaton DE, Jamal SA, Josse RG, Murray TM. (2006) Effective initiation of osteoporosis diagnosis and treatment for patients with a fragility fracture in an orthopaedic environment. *J Bone Joint Surg Am.* 88(1): 25-34.
- 148 Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. (2004) Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 15: 767–778.
- 149 Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD. (2006) Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 35: 293–305.

- 150 Haaland DA, Cohen DR, Kennedy CC, Khalidi NA, Adachi JD, Papaioannou A. (2009) Closing the osteoporosis care gap: increased osteoporosis awareness among geriatrics and rehabilitation teams. *BMC Geriatr* 9: 28.
- 151 Smektala R, Endres HG, Dasch B, Bonnaire F, Trampisch HJ, Pientka L. (2009) Quality of care after distal radius fracture in Germany. Results of a fracture register of 1,201 elderly patients. *Unfallchirurg*. 112(1): 46-54.
- 152 Suhm N, Lamy O, Lippuner K, OsteoCare study group.(2008) Management of fragility fractures in Switzerland: results of a nationwide survey. *Swiss Med Wkly*. 138(45-46): 674-683.
- 153 National Board of Health and Welfare. Läkemedelsregistret och Patientregistret, Socialstyrelsen / Medical Register and Patient Register. [http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret/in\\_english](http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret/in_english). Accessed 11 May 2012.
- 154 Royal College of Physicians' Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. Falling standards, broken promises: Report of the national audit of falls and bone health in older people 2010. 2011.
- 155 Jennings LA, Auerbach AD, Maselli J, Pekow PS, Lindenauer PK, Lee SJ. (2010) Missed opportunities for osteoporosis treatment in patients hospitalized for hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. Apr 58(4): 650-657.
- 156 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. (2008) Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 19: 1395–1408.
- 157 Association Suisse contre l'Ostéoporose. (2010) Ostéoporose: Recommandations 2010. ASCO. [http://www.svggo.ch/content/documents/SVGO\\_Empfehlungen2010\\_V19April2010.pdf](http://www.svggo.ch/content/documents/SVGO_Empfehlungen2010_V19April2010.pdf). Accessed May 2012
- 158 Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M. (2009) Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 62: 105–108.



- 159 Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, Chapuis L, Chapurlat R, Fardellone P, Feron JM, Gauvain JB, Guggenbuhl P, Kolta S, Lespessailles E, Letombe B, Marcelli C, Orcel P, Seret P, Trémollières F, Roux C. (2012) 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 79(3): 304–313.
- 160 Birkhäuser M, Hadji P, De Geyter C, Finkenstedt G, Hofbauer L, Meier C, Scharla S, Stute P, Ziller V. (2012) Osteoporose: Phasengerechte Therapie und Neues aus der Zellbiologie. *J Mineralstoffw* 15: 3–7.
- 161 Pfeilschifter J, Kurth AA. (2011) Dachverband Osteologie e.V. DVO guideline 2009 for prevention, diagnosis and therapy of osteoporosis in adults. *Osteologie* 20(1): 55–74.
- 162 Fassbender WJ, Willmann B. (2014) Medikamentöse Therapie der Osteoporose. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 139(10): 497-500.
- 163 Pósa G, Róka E, Koncsek K. (2016) A mozgásterápia szerepe az osteoporosis megelőzésében és kezelésében *MATROKPLASZT* 59(3-4): 127-135.
- 164 Birkhäuser M. (2012) Selektive Oestrogen- Rezeptormodulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Ther Umsch* 69: 163–172.
- 165 Trisequens Summary of Product Characteristics: [https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=13980](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=13980) letöltve 2018.08.20.
- 166 Raloxibone Summary of Product Characteristics: [https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=83701](https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=83701) letöltve 2018.08.20.
- 167 Protelos/Osseor EMA határozat: [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/Referrals\\_document/Protelos\\_and\\_Osseor/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500173034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/Referrals_document/Protelos_and_Osseor/European_Commission_final_decision/WC500173034.pdf) 2014.06.

- 168 [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000560/WC500045525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf)
- 169 Forsteo Summary of Product Characteristics [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000425/WC500027994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf)
- 170 McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Kendler DL, Yuen CK, Lewiecki EM. (2013) Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 126(1): 13–20.
- 171 McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD. (2013) Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int* 24(1): 227–235.
- 172 Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh NS, Wang A, Gavin M, Libanati C, Wagman RB, Bone HG. (2015) The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 26(12): 2773-2783.
- 173 Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, Recknor C, Austin M, Wang A, Grauer A, Wagman RB. (2013) Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 28(4): 746–752.
- 174 McClung MR, Zanchetta JR, Høiseth A, Kendler DL, Yuen CK, Brown JP, Stonkus S, Goemaere S, Recknor C, Woodson GC, Bolognese MA, Franek E, Brandi ML, Wang A, Libanati C. (2013) Denosumab densitometric changes assessed by quantitative computed tomography at the spine and hip in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Densitom* 16(2): 250–256.

- 175 Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. (2010) Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone. *J Bone Miner Res* 25(8): 1886–1894.
- 176 Prolia Summary of Product Characteristics: [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR__Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf)
- 177 Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. (2012) A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 27(7): 1471–1479.
- 178 Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. (2012) Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 27(3): 694–701.
- 179 Meier C, Kraenzlin M. (2011) Kathepsin-K-Inhibitoren in der Osteoprosetherapie. *Osteologie* 20: 211–216.
- 180 Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. (2011) Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 7(8): 447–456.
- 181 Baron R, Kneissel M. (2013) WNT signaling in bone homeostasis and disease. *Nature Med* 19: 179–192.
- 182 Baron R, Saito H, Gori F. (2012) Bone cells crosstalk: noncanonical Roring in the Wnt. *Cell Metab* 15:415–417.
- 183 Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. (2011) Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 26(1): 19–26.

- 184 Badman MK, Flier JS. (2005) The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*. 25;307(5717): 1909-1914.
- 185 Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. (2007) Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone* 40(3): 723-729.
- 186 Mannucci E, Dicembrini I. (2015) Drugs for type 2 diabetes: role in the regulation of bone metabolism. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 12(2): 130-134.
- 187 Veszelyné Kotán E, Mészáros Á. Biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészi vonatkozásai I. *Acta Pharm Hung* 2016;86(1):13-22.
- 188 DeRuiter J, Clark R. (2002) Bisphosphonates: Calcium antiresorptive agents *Endocrine Module Spring 2002* – [duc.auburn.edu](http://duc.auburn.edu)  
[https://scholar.google.hu/scholar?q=bisphosphonates+calcium+antiresorptive+agents&hl=hu&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholar&sa=X&ei=GpR1Va\\_tJaahyAOU5oGADw&ved=0CBwQgQMwAA](https://scholar.google.hu/scholar?q=bisphosphonates+calcium+antiresorptive+agents&hl=hu&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar&sa=X&ei=GpR1Va_tJaahyAOU5oGADw&ved=0CBwQgQMwAA)
- 189 Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. (2000) Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates *Cancer Supplement* 88(12): 2961-2978.
- 190 Drake MT, Clarke BL, Khosla S. (2008) Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice-*Mayo Clinic Proceedings*, 83(9): 1032-1045.
- 191 Kopper L, Tímár J. *Molekuláris onkológia 2007* Semmelweis Kiadó, Budapest
- 192 Nagykálnai T, Landherr L. (2014) A csontáttétek kezelése *Orv. Hetil.* 155(6): 217-225.
- 193 Szentmártoni Gy, Tóth A, Dank M. Csontáttétek: Csontáttétek kezelése *Jegyzet II.3/10.* fejezet [www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019\\_2A Onkologia.pdf/O\\_II\\_3\\_10.pdf](http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0019_2A_Onkologia.pdf/O_II_3_10.pdf)
- 194 Kim S, Seiryu M, Okada S, Kuroishi T, Takano-Yamamoto T, Sugawara S, Endo Y. (2013) Analgesic effects of the non-nitrogen-containing bisphosphonates

etidronate and clodronate, independent of anti-resorptive effects on bone European Journal of Pharmacology 699(1–3): 14–22.

- 195 Winter MC, Coleman RE. (2013) Bisphosphonates in the adjuvant treatment of breast cancer. Clin Oncol 25(2): 135–145.
- 196 Morgans AK, Smith MR. (2012) Bone-targeted agents: preventing skeletal complications in prostate cancer-Urologic Clinics of NorthAmerica 39(4): 533-546.
- 197 31/2010. (V.13) EüM rendelet a finanszírozási eljárásrendekről 15-16. melléklet [http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy\\_doc.cgi?docid=A1000031.EUM](http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A1000031.EUM)
- 198 Szekanecz Z. (2010) A csontritkulás felismerésének, megelőzésének és kezelésének elvei: a csontépítés és –bontás egyensúlyának fenntartása Hippocrates 3:123-125.
- 199 Osteoporosis következtében nőkben kialakuló csonttörés primer prevenciójának finanszírozási protokollja (eljárásrend) Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály Budapest, 2013. június 26. [http://www.oep.hu/data/cms/989744/0626\\_osteoporosis\\_primer\\_prevencio\\_finanszirozasi\\_protokoll.pdf](http://www.oep.hu/data/cms/989744/0626_osteoporosis_primer_prevencio_finanszirozasi_protokoll.pdf)
- 200 Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, Christiansen C, Rowell L, Mairon N, Bonvoisin B, Drezner MK, Emkey R, Felsenberg D, Cooper C, Delmas PD, Miller PD. (2006) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis. 65(5): 654-661.
- 201 Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzzycky ME, Su G, Eastell R. (2012) The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 27(2): 243–254.
- 202 Diab DL, Watts NB. (2012) Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am. 41(3): 487-506.

- 203 Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. (2012) Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J Med.* 366(22): 2048-2051.
- 204 Aclasta Summary of Product Characteristics: [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000595/WC500020940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf)
- 205 Veszelyné Kotán E, Mészáros Á. (2016) Biszfoszfónátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészeti vonatkozásai II. *Acta Pharm Hung* 86(1):23-34.
- 206 Haynes RB. (1979) Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. *Compliance in health care* Baltimore MD, Johns Hopkins University Press pp: 51-82. ISBN: 0835780783 9780835780780
- 207 Rand CS. (1993) Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterinaemia. *American Journal of Cardiology* 72:680-740.
- 208 Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, Brookhart MA. (2005) Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 165(20): 2414-2419.
- 209 Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, Johnsson B, Pols H, Cramer JA. (2007) Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 18: 711-719.
- 210 Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. (2003) Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 14(12): 965-968.
- 211 Clowes JA, Peel NF, Eastell R. (2004) The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(3): 1117-1123.

- 212 Höer A, Seidlitz C, Gothe H, Schiffhorst G, Olson M, Hadji P, Häussler B. (2009) Influence on persistence and adherence with oral bisphosphonates on fracture rates in osteoporosis. *Patient Preference and Adherence* 3: 25-30.
- 213 Szekeres L. (2011) Az adherencia fogalma és jelentősége osteoporosisban *LAM* 21(5): 369–373.
- 214 Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. (2007) Systematic review and metaanalysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 82(12): 1493-1501.
- 215 Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. (2006) Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 17(6): 922-928.
- 216 Curtis JR, Xi J, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. (2009) Improving the prediction of medication compliance: The example of bisphosphonates for osteoporosis. *Medical Care*. 47(3): 334-341.
- 217 Siris ES, Pasquale MK, Wang Y, Watts NB. (2011) Estimating bisphosphonate use and fracture reduction among US women aged 45 years and older, 2001–2008. *Journal of Bone and Mineral Research* 26(1): 3-11.
- 218 Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B. (2003) Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*. 115(3): 209-216.
- 219 Sebaldt RJ, Shane LG, Pham B, Cook R, Thabane L, Petrie A. (2004) Long-term effectiveness outcomes of non-compliance and non-persistence with daily regimen bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis treated in tertiary specialist care. *Osteoporos Int*. 15: S107.
- 220 Olsen KR, Hansen C, Abrahamsen B. (2013) Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs-an analysis using national health databases. *Osteoporos Int*. 24(10): 2639-2647.

- 221 Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwadry-Sridhar FH, Linck P, Cowell W. (2013) Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int* 24: 2907–2918.
- 222 Boudou L, Gerbay B, Chopin F, Ollagnier E, Collet P, Thomas T. (2011) Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int* 22: 2099–2106.
- 223 Dehamchia-Rehailia N, Ursu D, Henry-Desailly I, Fardellone P, Paccou J. (2014) Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int* 25: 2409–2416.
- 224 Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. (2014) 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* 25: 1345–1355.
- 225 Harvey NCW, McCloskey EW, Mitchell PJ, Dawson-Hughes B, Pierroz DD, Reginster J-Y, Rizzoli R, Cooper C, Kanis JA. (2017) Mind the (treatment) gap: a global perspective on current and future strategies for prevention of fragility fractures *Osteoporos Int* 28: 1507–1529.
- 226 Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJE. (2011) Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis – a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporosis International* 22(5): 1537-1546.
- 227 Landfeldt E, Strom O, Robbins S, Borgstrom F. (2012) Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – The Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporosis International* 23(2): 433-443.
- 228 Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. (2007) Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* 41(5): 882-887.



- 229 Ilić D., Bukumirić Z., Janković S. (2016) Drug-related problems in patients with osteoporosis *Vojnosanit Pregl.* 73(3): 261-265.
- 230 Lakatos P, Takács I, Marton I, Tóth E, Zoltan C, Lang Z, Psachoulia E, Intorcica M. (2016) A retrospective longitudinal database study of persistence and compliance with treatment of osteoporosis in Hungary *Calcif Tissue Int* 98(3): 215-225.
- 231 Bors K. (2010) Az adherencia jelentősége sz osteoporosisos beteg kezelése során *Magyar reumatológia* 51: 286-290.
- 232 Duquet N. (2015) How can the community pharmacist improve the adherence to anti-osteoporotic treatments *J Pharm Belg* 3: 4-13.
- 233 Abobului M, Berghea F, Vlad V, Balanescu A, Opris D, Bojinca V, Predeteanu D, Ionescu R. (2015) Socio-economical factors that influence the perception of quality of life in patients with osteoporosis *J Med Life.* 8 spec issue: 109-114.
- 234 Gold DT. (2006) Medication adherence: a challenge for patients with postmenopausal osteoporosis and other chronic illnesses *J Manage Care Pharm.* 12(6) Suppl S-a: S20-25.
- 235 <https://www.iofbonehealth.org/thematic-report-2016>  
<http://share.iofbonehealth.org/WOD/2016/thematic-report/WOD16-report-WEB-EN.pdf>
- 236 Poór Gy. (1999) Osteoporosis care in Hungary. *Bull World Health Organ.* 77(5): 429–430.
- 237 Khosla, S. and Shane, E. (2016) A Crisis in the Treatment of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 31(8): 1485–1487.
- 238 Binkley N, Blank RD, Leslie WD, Lewiecki EM, Eisman JA, Bilezikian JP. (2017) Osteoporosis in crisis: It's time to focus on fracture. *J Bone Miner Res.* 32(7): 1391–1394.
- 239 Rabenda V, Reginster JY. (2010) Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication *Expert Rev Pharmacoeconomics. Outcomes Res.* 10(6): 677-689.

- 240 Murphy-Menezes M. (2015) Role of pharmacist in medication therapy management services in patients with osteoporosis. *Clin. Ther.* 37(7): 1573-1586.
- 241 Pringle JL, Boyer A, Conklin MH, McCullough JW, Aldridge A. (2014) The Pennsylvania Project: pharmacist intervention improved medication adherence and reduced health care costs. *Health Affairs (Project Hope)* 33(8): 1444-1452.
- 242 Saleem F, Hassali MA, Shafie AA, Ul Haq N, Farooqui M, Aljadhay H, Ahmad FUD. (2015) Pharmacist intervention in improving hypertension-related knowledge, treatment medication adherence and health-related quality of life: a non-clinical randomized controlled trial. *Health Expectations* 18(5): 1270-1281.
- 243 Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. (2016) Validated adherence scales used in a measurement-guided medication management approach to target and tailor medication adherence intervention: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 6(11):e013375.
- 244 Abobului M, Berghea F, Vlad V, Balanescu A, Opris D, Bojinca V, Kosevoi Tichie A, Predeteanu D, Ionescu R. (2015) Evaluation of adherence to anti-osteoporosis treatment from the socio-economic context. *J Med Life* 8 Spec Issue: 119-123.
- 245 Veszelyné Kotán E, Vincze Z, Mészáros Á. (2019) How to improve osteoporotic patients' pharmaceutical therapy management *Acta Pol Pharm* 76(3):569-579
- 246 Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Zs, Meskóné Bodoky A, Vaszilkó M, Hankó B. (2019) Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients *BMJ Open* 9:e025600
- 247 Rabin R, de Charro F. (2001) EQ-5D™: measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 33:337-343.
- 248 The EuroQol Group. (1990) EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*16(3):199-208.
- 249 Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. (2008) Predictive validity of a medication adherence measure in a patient setting. *J Clin Hyper* 10(5): 348-354.

- 250 Krousel-Wood MA, Islam T, Webber LS, Re RS, Morisky DE, Muntner P. (2009) New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Managed Care* 15(1): 59-66.
- 251 Morisky DE, DiMatteo MR. (2011) Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. *J Clin Epidem* 64: 258-263.
- 252 Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. (1974) The measurement of pessimism: The hopelessness scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 42: 861-865.
- 253 Rózsa S, Szádóczy E, Füredi J. (2001) A Beck depresszió kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán *Psychiatria Hungarica* 16(4): 379-397.
- 254 34/2004. (IV.26.) EüM rendelet a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosításba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról (forrás: net.jogtar.hu)
- 255 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62(5): 527-534.
- 256 Advisory Task Force on Bisphosphonate- related Osteonecrosis of the Jaws. (2007) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate- related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65(3): 369-376.
- 257 Ruggiero S, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F. (2014) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 72(10): 1938-1956.
- 258 Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja A korral járó osteoporosisok gyógyszeres kezelésére Készítette: A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium és a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.

[http://www.mre.hu/upload/reuma/document/REUMA\\_Korral\\_jaro\\_osteop\\_2009.pdf?web\\_id=](http://www.mre.hu/upload/reuma/document/REUMA_Korral_jaro_osteop_2009.pdf?web_id=)

- 259 Genti Gy. (2007) Az oszteoporózis támogatottságának új irányelvei Magyar Orvos ISSN 1217-6052. - 15(2): 39-40.
- 260 Az emelt, kiemelt támogatással rendelhető készítmények, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre 2008-2014 (forrás: [www.oep.hu](http://www.oep.hu))
- 261 Shehadeh-Sheeny A, Eliat-Tsanani S, Bishara E, Baron-Epel O. (2013) Knowledge and health literacy are not associated with osteoporotic medication adherence, however income is, in Arab postmenopausal women. *PatientEducCouns* 93(2): 282-288.
- 262 Osteoporosis következtében nőkben kialakuló csonttörés primer prevenciójának finanszírozási protokollja (eljárásrend) [www.oep.hu/data/cms989744/0626\\_osteoporosis\\_primer\\_prevencio\\_finanszirozasi\\_protokoll.pdf](http://www.oep.hu/data/cms989744/0626_osteoporosis_primer_prevencio_finanszirozasi_protokoll.pdf) Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály Budapest, 2013. június 26.
- 263 Cotté FE, De Pouvourville G. (2011) Cost of non-persistence with oral bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis treatment in France *BMC Health Serv Res.* 25(11):151.
- 264 Modi A, Siris ES, Tang J, Sen S. (2015) Cost and consequences of noncompliance with osteoporosis treatment among women initiating therapy. *CurrMed Res Opin.* 31(4): 757-765.
- 265 Eisenberg DF, Placzek H, Gu T, KrishnaA, Tulsi BB. (2015) Cost and consequences of noncompliance to oral bisphosphonate treatment. *J ManagCareSpecPharm.* 21(1): 56-65.
- 266 Gnant M, Clézardin P. (2012) Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *CancerTreatRev.* 38(5): 407-415.

- 267 Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Schmidt N, Kostev K. (2013) Persistence with bisphosphonates in patients with metastatic breast cancer: a retrospective database analysis *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 139(7): 1149-1155.
- 268 Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, Guo S, Lipton A. (2011) Treatment persistence with monthly zoledronic acid is with lower risk and frequency of skeletal complications in patient with breast cancer and bone metastasis. *ClinBreastCancer*. (3): 177-183.
- 269 Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. (2011) A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication non-adherence. *Value in Health* 14: 571-581.
- 270 van der Zwaard BC, van Hout W, Hugtenburg JG, van der Horst HE, Elders PJM. (2017) Adherence and persistence of patients using oral bone sparing drugs in primary care. *Family Practice* 34(5): 525-531.
- 271 Baczyk G, Samborski W, Jaracz K. (2016) Evaluation of the quality of life of postmenopausal osteoporotic and osteopenic women with or without fractures. *Arc Med Sci* 12(4): 819-827.
- 272 Klop C, Welsing PMJ, Elders PJM, Overbeek JA, Souverein PC, Burden AM, van Onzenoort HA, Leufkens HG, Bijlsma JW, de Vries F. (2015) Long term persistence with anti-osteoporosis drugs after fracture. *Osteoporos Int* 26(6): 1831-1840.
- 273 Yu J, Brennehan SK, Sazonov V, Modi A. (2015) Reasons for not initiating osteoporosis therapy among a managed care population. *Patient Preference and Adherence* 9: 821-830.
- 274 Brandao CM, Ferré, Machado GP, Guerra Jr AA, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acrurcio FdeA. (2013) [Public spending on drugs for the treatment of osteoporosis in postmenopause] *RevSaudePublica* 47(2): 390-402.
- 275 Arias LH, Treceno C, Garcia-Ortega P, Rodríguez-Paredes J, Escudero A, Sáinz M, Salado I, Velasco V, Carvajal A. (2013) Hip fracture rates and bisphosphonate consumption in Spain. An ecologic study. *Eur J Clin Pharmacol*. 69(3): 559-564.

- 276 Pueyo MJ, Larrosa M, SurísX, Garcia-RuizAJ. (2012) Cost-utility and budget impact analysis of primary prevention with alendronate of osteoporotic hip fractures in Catalonia. *Reumatol Clin.* 8(3): 128-134.
- 277 Hollingworth SA, Gunanti I, Nissen LM, Duncan EL. (2010) Secondary prevention of osteoporosis in Australia: analysis of government-dispensed prescription data. *Drugs Aging.* 27(3): 255-264.
- 278 Wysowski DK, Greene P. (2013) Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002-2012. *Bone* 57(2): 423-428.
- 279 O'Connell MB. (2006) Prescription drug therapies for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J ManagCarePharm.* 12(6 SupplA): S10-19; quiz S26-28.
- 280 FraserLA, Albaum JM, Tardous M, Burden AM, Shariff SZ, Cadarette SM. (2015) Patterns of use for brand-name versus generic bisphosphonate drugs in Ontario over a 13-year period: a descriptive study. *CMAJ Open.* 3(1): E91-96.
- 281 Lai PS, Chua SS, Chong YH, Chan SP. (2012) The effect of mandatory generic substitution on the safety of alendronate and patient's adherence. *CurrMed Res Opin.* 28(8): 1347-1355.
- 282 Udell JA, Fischer MA, Brookhart MA, Solomon DH, Choudhry NK. (2006) Effect of the Women's Health Initiative on osteoporosis therapy and expenditure in Medicaid. *J Bone Miner Res.* 21(5): 765-771.
- 283 Joshi AD, Carter JA, Botteman MF, Kaura S. (2011) Cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and the United Kingdom. *Clin Ther.* 33(3): 291-304.e8.
- 284 Botteman M, Barghout V, Stephens J, Hay J, Brandman J, Aapro M. (2006) Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *AnnOncol.* 17(7): 1072-1082.

- 285 Hechmati G, Hauber AB, Arellano J, Mohamed AF, Qian Y, Gatta F, Haynes I, Bahl A, von Moos R, Body JJ. (2015) Patient's preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. *SupportCareCancer*. 23(1): 21-28.
- 286 Cunio Machado Fonseca M, Tannus Branco de Araújo G, Etto H, Schiola A, Santoni N, Machado M. (2011) Economic evaluation of clodronate and zoledronate in patients diagnosed with metastatic bone disease from the perspective of public and third party payors in Brazil. *ClinTher*. 33(11): 1769-1780.e2.
- 287 Bor A, Matuz M, Gyimesi N, Biczók Z, Soós Gy, Doró P. (2015) Gender inequalities in the treatment of osteoporosis *Maturitas*. 80(2): 162-169.
- 288 Marx RE. (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 61(9): 1115-1117.
- 289 Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrothra B. (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5): 2-12.
- 290 Kennel KA, Drake MT. (2009) Adverse effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management *Mayo Clin Proc* 84(7): 632-638.
- 291 Vaszilkó M. (2011) Az állkapocs osteonecrosis: valós és valótlan félelmek *LAM KID* 1(3): 5-14.
- 292 Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloustos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopouolos P, Zervas K, Antoniadis K. (2009) Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 27(32): 5356-5362.
- 293 Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby

- JV, Go AS. (2010) Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68(2): 243-253.
- 294 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. (2011) Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29(9): 1125-1132.
- 295 Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. (2012) Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41(11): 1397-1403.
- 296 Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, Borromeo G. (2013) Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 71(8): 1360-1366.
- 297 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Bevacizumab and Sunitinib: risk of osteonecrosis of the jaw. Drug Safety Update Jan 2011; vol. 4 issue 6:A1 <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bevacizumab-and-sunitinib-risk-of-osteonecrosis-of-the-jaw> Published 12 January 2011
- 298 Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. (2010) Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 122(1): 181-188.
- 299 Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, Van Cann T, Willems L, Body JJ, Berkens J, Van Poppel H, Lerut E, Debruyne P, Paridaens R, Schöffski P. (2012) Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 107(10): 1665-1671.



- 300 Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. (2013) Combination of zoledronic acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 71(9): 1532-1540.
- 301 Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. (2012) Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 23(5): 1341-1347.
- 302 Vaszilkó M., Kovács E., Restar L., Balla B., Cséplő K., Kósa J., Lakatos P. (2014) Potential significance of antioestrogen therapy in the development of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 42(8): 1932-1936.
- 303 Khan AA, Rios LP, Sándor GKB, Khan N, Peters E, Rahman MO, Clokie CM, Dore E, Dubois S. (2011) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *Journal of Rheumatology.* 38(7): 1396–1402.
- 304 Ulmner M, Jarnbring F, Törning O. (2014) Osteonecrosis of the jaw in sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 72(1): 76–82.
- 305 Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015) Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research.* 30(1): 3–23.

- 306 Ruggiero SL, Mehrotra B. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention and management. *Annu Rev Med* 60: 85-96.
- 307 Bilezikian JP. (2006) Osteonecrosis of the jaw: do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 355(22): 2278-2281.
- 308 Boonyapakorn T, Schrimmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. (2008) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 44(9): 857-869.
- 309 Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. (2007) Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65(3): 415-423.
- 310 Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. (2007) HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356: 1809-1822.
- 311 Etminan M, Aminzadeh K, Matthew IR, Brophy JM. (2008) Use of oral bisphosphonates and the risk of aseptic osteonecrosis: a nested case-control study. *J Rheumatol* 35(4): 691-695.
- 312 Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. (2008) Bisphosphonate use of the risk of adverse jaw outcomes. *J Am Dent Assoc* 139(1): 23-30.
- 313 Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group. (2010) First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 376(9757): 1989–1999.
- 314 Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC, Latham L, Guadagnini JP, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Parnes H, Figg WD, Dahut WL. (2009) Higher incidence of

- osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest.* 27(2): 221–226.
- 315 Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnsson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J. Bone Miner Res.* 23(6): 826–836.
- 316 Durie BG, Katz M, Crowley J. (2005) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 353(1): 99–102; discussion 99–102.
- 317 Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 23(34): 8580-8587.
- 318 Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. (2006) Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 134(6): 620-623.
- 319 Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujuel A, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE, and CONDOR Collaborative Group. (2011) Risk factors for Osteonecrosis of the Jaws – A Case-Control Study from the CONDOR Dental PBRN *J Dent Res.* 90(4): 439-444.
- 320 Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Dabagh RA, Davison KS, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J, International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2017) Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 20(1): 8-24.

- 321 Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. (2007) American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 22(10): 1479–1491.
- 322 Khan AA, Rios LP, Sándor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, Clokie CM, Dore E, Dubois S. (2011) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol.* 38(7): 1396–1402.
- 323 Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration. September 9, 2011; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf> Accessed February 10, 2014.
- 324 Ulmner M, Jarnbring F, Topping O. (2014) Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg.* 72(1): 76–82.
- 325 Rosen CJ. (2005) Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 353(6): 595–603.
- 326 McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, MacLennan IC, Drayson MT. (2001) Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 113(4): 1035–1043.
- 327 American Dental Association Council on Scientific Affairs. (2006) Expert panel recommendations: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 137(8): 1144–1150.

- 328 Inderjeeth CA, Glendenning P, Ratnagobal S, Inderjeeth DC, Ondhia C. (2015) Long-term efficacy, safety, and patient acceptability of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *International Journal of Women's Health* 7: 7–17.
- 329 Ault A. (2008) Jaw necrosis affects 1 in 1700 on oral bisphosphonates *Internal Medicine News*. 41(15): 23-23.
- 330 Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. (2010) Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporos Int*. 21(5): 847-853.
- 331 Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, Patrikidou A, Triaridis S. (2008) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case–control study of risk factors in breast cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 26(28): 4634–4638.
- 332 Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. (2009) Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 14(11): 1154–1166.
- 333 Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF. Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. (2008) Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc*. 139(1): 32-40.
- 334 Wimalawansa SJ. (2008) Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf*. 7(4): 491-512.
- 335 Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. (2008) Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users *Am J Med* 121(6): 475-483.e3
- 336 Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. (2007) A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the

osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 21(7): 1545-1548.

- 337 Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. (2011) Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients *Ann N Y Acad Sci*. 1218: 47-54.

Use of the ©MMAS is protected by US and International copyright laws. Permission for use is required. A license agreement is available from: Donald E. Morisky, MMAS Research (MORISKY), 294 Lindura Court, Las Vegas, NV 89135-1415; dmorisky@gmail.com.

## **10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE**

### **10.1. A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE**

Veszelyné Kotán E, Mészáros Á. (2016) Biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészi vonatkozásai I. Acta Pharm Hung 86(1):13-22.

Veszelyné Kotán E, Mészáros Á. (2016) Biszfoszfonátok alkalmazásának gyakorlata és aktuális gyógyszerészi vonatkozásai II. Acta Pharm Hung 86(1):23-34.

Veszelyné Kotán E, Vincze Z, Mészáros Á. (2019) How to improve osteoporotic patients' pharmaceutical therapy management Acta Pol Pharm 76(3):569-579

Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Zs, Meskóné Bodoky A, Vaszilkó M, Hankó B. (2019) Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients BMJ Open 9:e025600 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025600

#### Poszterek

BBB konferencia P2H1 - Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in Hungary - Analysis of the Hungarian National Health Insurance Fund Database Veszelyné Kotán, E., Lieb, T., Parisek, Zs., Meskóné Bodoky, A., Vaszilkó, M., Hankó, B. (2017 Balatonfüred)

Magyar Kórházi Gyógyszerészek 2016. évi Szimpóziuma – Veszelyné K.E., Mészáros Á. P-14: A töredék adherencia nyomában: a beteg együttműködést befolyásoló tényezők vizsgálata osteoporosisos betegeknél. (2016 Balatonfüred)

XX. Kórházi Gyógyszerészek Országos Kongresszusa – Veszelyné K.E., Mészáros Á. P-14. A biszfoszfonátok élete vénékben (2015 Visegrád)

### **10.2. A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE**

Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XV. – Veszelyné K.E. Utunk a kezelhetőségig – A klinikai vizsgálatok és a vizsgálati készítmények kezelése az Uzsoki Utcai Kórházban (2014 Budapest)

## 11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Vincze Zoltánnak, aki mindvégig segített és biztatott és Dr. Mészáros Ágnes egyetemi docensnek, aki a segítségen és kitartáson kívül folyamatosan megújulásra készítetett, és arra, hogy a dolgokat több szemszögből is megvizsgáljam.

Prof. Dr. Zelkó Romána dékán asszonynak kiemelt hálával tartozom azért, hogy munkám során segítséget nyújtott, és tanulmányaimat lehetővé tette.

Köszönetet mondok minden orvosnak és ápolónak, akik a kérdőíves vizsgálat adatgyűjtésében segítettek munkámat: Dr. Forgács Sándornak az Uzsoki Utcai Kórház Reumatológiai Osztályáról, Dr. Lányi Éva főorvos asszonynak a Budai Irgalmasrendi Kórház Reumatológiai Osztályáról, Dr. Tóth Edit osztályvezető főorvosnak és Decsovné Dóczi Katalin főnővérnek a kistarcsai Flór Ferenc Kórház Reumatológiai osztályáról, valamint Dr. Major Csillának, a Mohácsi Kórház orvos igazgató asszonyának.

Köszönöm Dr. Hankó Balázsnak, a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár főgyógyszerészenek és Dr. Vaszilkó Mihálynak, a Semmelweis Egyetem Arc- Állcsont Szájsebészeti és Fogászati Klinika Maxillofaciális Sebészeti Osztály egyetemi adjunktusának, hogy a BRONJ vizsgálatánál számítottak rám, valamint a kutatásban segítséget nyújtó kollégáknak, Parisek Zsoltnak és Bartha-Lieb Tímeának az Állami Egészségügyi Ellátó Központ munkatársainak, és Dr. Meskó Attiláné tanárnőnek a Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár munkatársának, hogy a kutatócsoportba befogadtak.

Köszönöm Dr. Mede Ágnes főgyógyzerészenek, valamint Dr. Czakó Katalinnak, hogy biztattak, erőt adtak, és segítettek a munkámat éveken keresztül.

Végezetül köszönöm a családom kitartó szeretetét, mellyel éveken át segítettek. Köszönöm Férjemnek a türelmét és biztatását, akinek segítségével ezt a munkát véghez tudtam vinni.



## FÜGGELÉK

### ADHERENCIA ÉS ÉLETMINŐSÉG: TUKEB ENGEDÉLY ÉS KÉRELEM

SEMMEWEIS EGYETEM  
REGIONÁLIS, INTÉZMÉNYI  
TUDOMÁNYOS ÉS  
KUTATÁSETIKAI BIZOTTSÁG  
1091 Budapest, Üllői út 93.  
Telefon: 215-5038 Fax: 215-6228  
Levél cím: 1450 Budapest, Pf.: 9/41.  
e-mail: [sotonyi.peter@med.semmelweis-univ.hu](mailto:sotonyi.peter@med.semmelweis-univ.hu)  
[www.tukeb.sote.hu](http://www.tukeb.sote.hu)

SEMMEWEIS UNIVERSITY  
REGIONAL AND INSTITUTIONAL  
COMMITTEE OF SCIENCE  
AND RESEARCH ETHICS  
Üllői st. 93., Budapest, H-1091  
Phone: (36-1) 215-5038 Fax: (36-1) 215-6228  
Mailing address: H-1450 Budapest P.O.B. 9/41.

Elnök:

Dr. Sótónyi Péter  
igazságügyi orvos

Titkár:

Dr. Dósa Ágnes  
orvos-jogász

Tagok:

Dr. Béres Tamás  
teológus

Dr. Busch Béla  
jogász

Dr. Fekete György  
gyermekgyógyász

Hrehuss György  
mérnök, laikus tag

Dr. Imrei László  
fül-orr-gégész

Karcagné  
Jászberényi Valéria  
klinika vezető főnövér

Kelemen Lászlóné  
közgazdász, laikus tag

Dr. Köles László  
farmakológus

Dr. Madlóna Melinda  
fogorvos

Dr. Molvarec Attila  
szülész-nőgyógyász

Dr. Pulay István  
sebész

Dr. Sréter Lídia  
belgyógyász, hematológus

Dr. Takács István  
belgyógyász, endokrinológus,  
farmakológus

Dr. Zana Ágnes  
orvos-etikus

TUKEB szám: 135/2014.

Protokoll: -

**Dr. Mészáros Ágnes**  
egyetemi docens  
Egyetemi Gyógyszertár  
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Budapest

Tárgy: „Az osteoporosisban szenvedő betegek életminőségének és terápiahűségének kérdőíves felmérése és a gyógyszereszi gondozás eszközei” című kutatás

**Tisztelt Docens Asszony!**

A Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága a 2014. július 7-én megtartott ülésén az alábbi döntést hozta:

**A bizottság a kutatási tervet szakmai és etikai szempontból megfelelőnek, valamint az intézmény tárgyi és személyi feltételeit a kutatás végzésére alkalmasnak találta.**

A bizottság fenti döntését az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény, az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló 23/2002. (V.9.) és a 31/2009. (X.20.) EüM rendelet alapján hozta.

Tájékoztatásul közöljük, az IKEB bármikor ellenőrizheti, hogy a kutatást, vizsgálatot a kutatási tervben és az engedélyben előírtaknak megfelelően végzik-e [23/2002. (V.9.) EüM rendelt 18. §].

Budapest, 2014. július 10.

**Semmelweis Egyetem**  
**Regionális, Intézményi**  
**Tudományos és Kutatásetikai Bizottság**  
1091 Budapest, Üllői út 93.  
Telefon: 215-5038 Fax: 215-6228  
Levél cím: 1450 Budapest, Pf.: 9/41

Dr. Sótónyi Péter  
egyetemi tanár

Kérem, a fenti TUKEB számra minden esetben hivatkozni szíveskedjék.

**OSTEOPOROSISBAN SZENVEDŐ BETEGEK ÉLETMINŐSÉGÉNEK ÉS  
TERÁPIAHŰSÉGÉNEK KÉRDŐÍVES FELMÉRÉSE,  
A GYÓGYSZERÉSZI GONDOZÁS ESZKÖZEI**

**A vizsgálat célja:**

A kérdőíves felmérés segítségével az oszteoporózisban szenvedő betegek életminőségét és adherenciáját kívánjuk vizsgálni.

A vizsgálat célja a csonttrikulásban szenvedő betegek életminőségét befolyásoló tényezők vizsgálata, az életminőség és a terápiahűség egymáshoz való kapcsolatának elemzése a magyar betegek körében.

**A vizsgálat típusa:** keresztmetszeti, kérdőíves vizsgálat.

**A vizsgálat várható időtartama:** 6 hónap.

**A vizsgálat tervezett megkezdése:** 2014. augusztus.

**A vizsgálat tervezett helyszínei:**

- Uzsoki Utcai Kórház
- Budai Irgalmasrendi Kórház

**Tervezett betegszám:** 200 fő

**Bevonási kritériumok:**

- diagnosztizált, primer vagy szekunder osteoporosisban szenvedő,
- 50 év fölötti nő és férfi betegek típusos töréssel vagy anélkül.

**Kizárási kritériumok:**

- malignus megbetegedés minden formája;
- egyéb, a csontrendszert érintő endokrinológiai megbetegedés.

**A vizsgálat menete:**

- a beteg tájékoztatása és a beleegyező nyilatkozat aláírása;
- általános adatlap kitöltése;
- vizsgálati kérdőív kitöltése;
- értékelés.

**A vizsgálat során alkalmazott kérdőívek:**

I. rész:

- Általános adatlap: demográfiai adatok, anamnézis;
- Általános életminőség kérdőív: EQ5D, magyar nyelvű validált kérdőív;
- Egészségi állapot meghatározása: Vizuális analóg skála;
- Depresszió kérdőív: rövidített Beck-kérdőív, magyar nyelvű validált kérdőív;
- Morisky beteg-együttműködést felmérő teszt, magyar nyelvű validált kérdőív.

Az általános részben a betegek részére feltett kérdések a demográfiai adatok mellett a gyógyszeres terápiára vonatkoznak.

A betegek részére szakértők (reumatológus szakorvos és háziorvos) segítségével összeállított kérdéseket teszünk fel. A betegeknek szóló kérdésekkel a betegek osteoporosis-sal kapcsolatosan megélt szubjektív megítélését és a gyógyszeres terápiához való hozzáállását vizsgáljuk.

**Kérdőívek kiértékelése, statisztika:**

A kérdőívek kiértékelését SPSS statisztikai program segítségével végezzük. A betegek adatait anonim módon kezeljük, a vizsgálat kiértékelése az aggregált adatokból történik.

A vizsgálat alanyai anonimitásuk megőrzése érdekében azonosító számot kapnak. Az adatok védelméről a vizsgálat alatt és azt követően is gondoskodunk.

A vizsgálat megkezdése a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság általi engedélyezés után történik.

**Osteoporosisban szenvedő betegek életminőségének és  
terápiahűségének kérdőíves felmérése,  
a gyógyszerészi gondozás eszközei**

BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

**Osteoporosisban szenvedő betegek életminőségének és terápiahűségének kérdőíves felmérése, a gyógyszerészi gondozás eszközei**

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Kedves Betegünk!

Kérjük, hogy vegyen részt az **Osteoporosisban szenvedő betegek életminőségének és terápiahűségének kérdőíves felmérése, a gyógyszerészi gondozás eszközei** című kutatásban.

A kutatásban kérdőív kitöltésére kérjük meg Önt. A kérdőív kitöltésének ideje kb. 20 perc.

**Vizsgálatvezető neve és beosztása:** Dr. Mészáros Ágnes PhD egyetemi docens, Semmelweis Egyetem Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet.

**A vizsgálat helyszínei:** Uzsoki Utcai Kórház, Budai Irgalmasrendi Kórház.

**A vizsgálatba bevont alanyok száma:** 200 fő

**Vizsgálatunk célja** a csonttrikulásban szenvedő betegek életminőségét befolyásoló tényezők vizsgálata, az életminőség és a terápiahűség egymáshoz való kapcsolatának elemzése a magyar betegek körében; a gyógyszerészi gondozás eszközeinek vizsgálata, lehetőségeinek kiaknázása ebben a betegcsoportban.

A vizsgálatból várható előny a résztvevő számára: a kérdőív kitöltésével Ön hozzájárul a csonttrikulásban szenvedő betegek életminőségét befolyásoló tényezők megértéséhez. A vizsgálat eredményeinek segítségével a csonttrikulásos betegek gyógyszerészi gondozásának hatékonyságát szeretnénk javítani.

Öntől a vizsgálatban a mellékelt kérdőív kitöltéséhez szükséges idő ráfordítását kérjük.

**Tájékoztatjuk**, hogy a vizsgálatban való részvétel nem kötelező. A részvétel visszautasítása nem befolyásolja az orvos vagy az egészségügyi személyzet által nyújtott ellátást. Amennyiben úgy határoz, hogy részt vesz a vizsgálatban, alá kell írnia ezt a Betegtájékoztatót és a mellékelt Írásos Beleegyező Nyilatkozatot is. A vizsgálatról abban az esetben is bármikor szabadon visszaléphet, ha már beleegyezését adta; ez az Ön további ellátására semmilyen következménnyel nem fog járni.

**Személyes adatok kezelése:** Az Írásos Beleegyező Nyilatkozat című dokumentum aláírásával Ön hozzájárul ahhoz, hogy a vizsgálathoz tartozó személyzet a vizsgálat elvégzéséhez szükséges személyes adatait a vizsgálat során összegyűjtse és felhasználja. Adatainak felhasználása **kizárólag név nélkül** történik. Személyes adatait a vizsgálat adminisztrációjához, lebonyolításához, tudományos és statisztikai elemzéshez fogjuk felhasználni az adatvédelmi törvény figyelembevételével. Felelősséget vállalunk továbbá azért, hogy adatai ne juthassanak illetéktelenek kezébe.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága etikai engedélyének birtokában végezzük. A Bizottság elnöke: Prof. Dr. Sótónyi Péter egyetemi tanár.

.....  
Tájékoztatót végző gyógyszerész aláírása

.....  
dátum

.....  
Beteg

.....  
dátum







BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

## A CSONTRITKULÁSSAL KAPCSOLATOS KÉRDÉSEK:

1. A csontritkulás diagnózisának éve: .....

2. Csontsűrűség mérés ismert eredménye ( leletből ):

A mérés helye a testen:

ágyéki gerinc  combnyak  alkar  teljes test BMD: \_\_\_\_\_ g/cm<sup>3</sup> vagy T-score: \_\_\_\_\_ vagy Z-score: \_\_\_\_\_történt csontsűrűség-mérés, de nem tudja az eredményét nem történt csontsűrűség-mérés 

3. A csontritkulásra szedett gyógyszerének neve: \_\_\_\_\_

Nem emlékszik a gyógyszer nevére 

4. Szed valamilyen formában Kalciumot és/vagy D-vitamint?

Kalcium készítmény igen  nem D-vitamin készítmény igen  nem Tudatos táplálkozással oldja meg a megfelelő bevitelt igen  nem 5. Csontritkulásra jellemző törés előfordult? igen  nem 

Amennyiben igen:	combnyaktörés <input type="checkbox"/>	előfordulás: __ alkalommal
	alkar/csukló törés <input type="checkbox"/>	előfordulás: __ alkalommal
	csigolya kompressziója <input type="checkbox"/>	előfordulás: __ alkalommal
	egyéb <input type="checkbox"/>	előfordulás: __ alkalommal

6. Nőbeteg esetén kitöltendő: menstruációja már elmaradt? igen  nem 7. Mozgásszervi fájdalmak jelentkezése jellemző? igen  nem 

8. Amennyiben fájdalmai vannak, milyen rendszerességgel jelentkeznek?

naponta heti 4-6 napon heti 2-3 napon hetente 1 napon vagy ritkábban



BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

9. Amennyiben fájdalmai vannak, milyen fájdalomcsillapító módszert alkalmaz az alábbiak közül?

- Vény nélkül kapható gyógyszer
- Receptköteles gyógyszer
- Egyéb, nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás:.....

10. A csontritkuláson kívül krónikus megbetegedése: van  nincs 

Amennyiben van a csontritkuláson kívül krónikus megbetegedése, az alábbiak közül kérjük jelölje meg, hogy mely(ek):

- Cukorbetegség
- Magas vérnyomás betegség
- Asztma és/ vagy krónikus tüdőbetegség ( COPD )
- Szív és érrendszeri megbetegedés a magas vérnyomáson kívül
- Epilepszia
- Roszdindulatú tumoros megbetegedés
- Gyulladásos bélbetegség, gyomor-/bélrendszeri fekély
- Egyéb mozgásszervi megbetegedés a csontritkuláson kívül
- Egyéb:.....

11. Amennyiben több krónikus betegsége van, kérjük rangsorolja a betegségeit, beleértve a csontritkulást is annak alapján, hogy **melyik foglalkoztatja leginkább!**

Kérjük, írjon sorszámot a négyzetekbe, kezdje a legfontosabbal 1-től!

Kérjük, ne írjon semmit abba a négyzetbe, ami Önt nem érinti!

Megbetegedés	Sorszám
Asztma és/ vagy COPD	
Cukorbetegség	
Csontritkulás	
Epilepszia	
Egyéb mozgásszervi megbetegedés a csontritkuláson kívül	
Gyulladásos bélbetegség, fekély	
Magas vérnyomás betegség	
Roszdindulatú tumoros megbetegedés	
Szív és érrendszeri megbetegedés a magas vérnyomáson kívül	
Egyéb ( kérjük írja be a betegséget ):	

BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

## EQ5D 3L KÉRDŐÍV

Kérjük, jelölje meg csoportonként a három lehetőség közül, melyik állítás jellemző Önre leginkább!

Csoportonként egy állítást jelöljön x-szel!

<b>Mozgékonyosság</b>	
Nincs problémám a járással.	
Némi problémám van a járással.	
Ágyhoz vagyok kötve.	
<b>Önellátás</b>	
Nincs problémám önmagam ellátásával.	
Némi problémám van a tisztálkodással és az öltözködéssel.	
Képtelen vagyok önállóan tisztálkodni vagy öltözködni.	
<b>Szokásos tevékenységek</b> (pl. munka, tanulás, házimunka, családi vagy szabadidős tevékenységek)	
Nincs problémám a szokásos tevékenységeim elvégzésével.	
Némi problémám van szokásos tevékenységeim elvégzésével.	
Képtelen vagyok elvégezni szokásos tevékenységeimet.	
<b>Fájdalom/rossz közérzet</b>	
Nincs fájdalmam vagy rossz közérzetem.	
Mérsékelt fájdalmam vagy kissé rossz közérzetem van.	
Nagyon erős fájdalmam vagy nagyon rossz közérzetem van.	
<b>Szorongás, lehangoltság</b>	
Nem szorongok vagy nem vagyok lehangolt.	
Mérsékeltlen szorongok vagy kissé lehangolt vagyok.	
Nagyon szorongok vagy nagyon lehangolt vagyok.	

BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

<b>©Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8 Item)</b>		
<b>©Morisky-féle skála a gyógyszereszedési előírások betartásának felmérésére (MMAS-8)</b>		
<p>Ön jelezte, hogy gyógyszert szed a csontritkulására. A betegek számos problémát azonosítottak gyógyszereszedési szokásaikkal kapcsolatban. Minket most az érdekelne, hogy Önnek mik a tapasztalatai. A kérdésekre nincs jó vagy rossz válasz. Kérjük, válaszoljon mindegyik kérdésre a csontritkulás elleni gyógyszerrel kapcsolatos személyes tapasztalatai alapján!</p>		
Kérjük karikázza be a megfelelő választ!		
1. Előfordul néha, hogy elfelejti bevenni a csontritkulás elleni gyógyszerét?	Nem	Igen
2. Az emberek néha nem elfelejtik, hanem más okból nem veszik be a gyógyszerüket. Az elmúlt két hetet felidézve, volt olyan nap, amikor nem vette be a csontritkulás elleni gyógyszerét?	Nem	Igen
3. Előfordult már, hogy orvosa tudta nélkül ritkábban szedte a csontritkulás elleni gyógyszerét, vagy abbahagyta annak szedését, mivel rosszabbul érezte magát, amikor szedte a gyógyszert?	Nem	Igen
4. Előfordul néha, hogy elfelejti magával vinni a csontritkulás elleni gyógyszerét, amikor elutazik vagy elmegy otthonról?	Nem	Igen
5. Tegnap bevette a csontritkulás elleni gyógyszerét?	Nem	Igen
6. Előfordul, hogy abbahagyja a gyógyszer szedését, mert úgy érzi, hogy a tünetei már uralhatók?	Nem	Igen
7. Vannak, akik számára igazi kényelmetlenséget jelent a csontritkulás elleni gyógyszer mindennapi szedése. Előfordul, hogy terhesnek érzi a csontritkulás elleni gyógyszer szedésére vonatkozó előírások betartását?	Nem	Igen

8. Milyen gyakran fordul elő, hogy nehezen jut eszébe bevenni a csontritkulásra szedett gyógyszerét?

(Kérjük, karikázza be a megfelelő betűt!)

Soha/ ritkán \_\_\_\_\_ a

Időnként \_\_\_\_\_ b

Néha \_\_\_\_\_ c

Általában \_\_\_\_\_ d

Mindig \_\_\_\_\_ e

Use of the ©MMAS is protected by US copyright laws. ©2006 Donald E. Morisky

BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

## VIZUÁLIS ANALÓG SKÁLA

Egy skálát készítettünk ( leginkább egy hőmérőhöz hasonlít ), amelyen az elképzelt **legjobb** egészségi állapotot a „100”, az elképzelt **legrosszabb** egészségi állapotot pedig a „0” jelöli.

A skála segítségével könnyebben ki lehet fejezni, az emberek egészségi állapota mennyire jó vagy rossz.

Az Ön mai egészségi állapota

Kérjük, jelölje be ezen a skálán, hogy véleménye szerint mai egészségi állapota mennyire jó vagy rossz!

Ezt úgy tegye, hogy az „Az Ön mai egészségi állapota” szöveget tartalmazó téglalaptól húzzon egy vonalat a skála azon pontjáig, amely a legjobban mutatja, hogy az Ön mai egészségi állapota mennyire jó vagy rossz.

Az elképzelt  
legjobb egészségi  
állapot

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

Az elképzelt  
legrosszabb  
egészségi állapot

BETEGAZONOSÍTÓ: \_\_\_\_\_

DÁTUM: \_\_\_\_\_

BECK KÉRDŐÍV  
( rövidített változat )

1.	Minden érdeklődésemet elveszítettem mások iránt.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
2.	Semmiiben nem tudok dönteni többé.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
3.	Több órával korábban ébredek, mint szoktam, és nem tudok újra elaludni.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
4.	Túlságosan fáradt vagyok, hogy bármit is csináljak.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
5.	Annyira aggódom a testi-fizikai panaszok miatt, hogy másra nem tudok gondolni.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
6.	Semmiféle munkát nem vagyok képes ellátni.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
7.	Úgy látom, hogy a jövőm reménytelen, és a helyzetem nem fog változni.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
8.	Mindennel elégedetlen vagy közömbös vagyok.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	
9.	Állandóan hibáztatom magam.	Egyáltalán nem jellemző	
		Alig jellemző	
		Jellemző	
		Teljesen jellemző	