

**Gómez de Tejada Romero MJ**

Departamento de Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad de Sevilla

# La adherencia en el tratamiento de la osteoporosis

Correo electrónico: [mjgr@us.es](mailto:mjgr@us.es)

## Resumen

El cumplimiento terapéutico es de gran importancia para que la eficacia demostrada de los fármacos se reproduzca en la práctica clínica. Se ha demostrado suficientemente la escasa adherencia existente en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Los factores que influyen en ello son muy diversos y complejos, siendo algunos dependientes del propio tratamiento, tanto del fármaco en sí (eficacia, efectos secundarios) como de su pauta de administración (frecuencia, vía). La aparición de fármacos cada vez más eficaces, de administración más espaciada y por vías que reducen los efectos secundarios indeseables, disminuye considerablemente la tasa de abandonos del tratamiento para la osteoporosis. Sin embargo, estas mejoras farmacológicas deben ser complementadas con una adecuada relación médico-paciente, dirigida a instruir y educar a este último y a mantener su interés, para conseguir una correcta adherencia al tratamiento, y, de esta manera, la eficacia máxima de los fármacos.

## Introducción. La magnitud del problema

La importancia de la osteoporosis radica en que predispone a la aparición de fracturas, lo cual hace que constituya un gran problema sanitario<sup>1,2</sup>. Las fracturas más frecuentemente asociadas a la osteoporosis son la vertebral, la de cadera y la fractura de la extremidad distal del radio o fractura de Colles<sup>3</sup>. Se ha estimado que el riesgo de un paciente con osteoporosis de sufrir alguna fractura durante el resto de su vida oscila entre el 40-50% en la mujer y entre el 13-22% en el hombre, y, en el caso concreto de la fractura de cadera, el riesgo en una mujer de raza blanca es del 17,5%, mientras que en el varón es del 6%<sup>1,2,4</sup>.

Todas ellas tienen una elevada morbilidad y ocasionan un alto coste socio-sanitario<sup>4,5</sup>; como ejemplo, aproximadamente el 25% de las fracturas

vertebrales y la práctica totalidad de las fracturas de cadera precisan hospitalización<sup>2</sup>. Pero, además, las fracturas osteoporóticas, especialmente la de cadera, tienen una mortalidad considerable. Efectivamente, estudios efectuados en nuestro país muestran que al cabo de un año después de la fractura de cadera aproximadamente el 30% de los pacientes ha fallecido, incrementándose hasta el 40% cuando el seguimiento se prolonga a dos años<sup>6-10</sup>. En otros se ha descrito una reducción de la supervivencia a los 5 años del 15% tras una fractura de cadera, apreciándose que la mayor parte de los fallecimientos se producen en los primeros 6 meses posteriores<sup>2</sup>.

La osteoporosis es un proceso crónico, habitualmente asintomático, que deteriora el hueso haciéndolo propenso a la fractura. El objetivo último en el tratamiento de la osteoporosis es minimizar el riesgo de sufrir nuevas fracturas<sup>11-14</sup>. No existe ningún fármaco que reduzca dicho riesgo hasta hacerlo nulo: la mayor parte de los fármacos disponibles hoy en día para el tratamiento de la osteoporosis obtienen reducciones entre el 40-65%<sup>11-14</sup>, y ello tomando la medicación de manera continua durante un período de tiempo que oscila entre 3 y 5 años. Estas circunstancias (falta de sintomatología, necesidad de tratamiento prolongado) hacen que, como ocurre en otras enfermedades semejantes (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus), sea muy habitual el abandono de la medicación por parte del paciente, y por muy diversas razones. Instituciones como la Organización Mundial de la Salud y la *American Heart Association* reconocen que uno de los principales problemas en el tratamiento de las enfermedades crónicas en los países desarrollados es el incumplimiento por parte de los pacientes de la correcta toma de la medicación<sup>15,16</sup>.

Referidos específicamente a la osteoporosis, múltiples estudios han demostrado la deficiente adherencia al tratamiento de los pacientes, y lo han hecho con todos los fármacos empleados: calcitonina, terapia estrogénica, raloxifeno, teriparatida y bifosfonatos<sup>17-22</sup>, e incluso algunos han comparado los abandonos al tratamiento de la osteoporosis dependiendo del tipo de fármaco. Los trabajos existentes son muy variados y a menudo ofrecen resultados contradictorios<sup>23-28</sup>. La disparidad en las poblaciones estudiadas y en la metodología aplicada explica la dificultad para comparar estos resultados. Sin embargo, todos estos estudios coinciden en el hecho de que la adherencia al tratamiento de la osteoporosis es, en general, baja, y que en el primer año el porcentaje de abandonos se encuentra entre el 30-50% en la mayor parte de los casos.

### **El éxito del tratamiento de la osteoporosis depende en gran medida de la adherencia**

Resulta evidente que los pacientes que toman regularmente la medicación para la osteoporosis tienen mejores resultados, tanto en lo referente a los cambios en la densidad mineral ósea<sup>29</sup>, como, más importante, en la reducción en la tasa de fracturas y en el descenso de la mortalidad<sup>30,31</sup>. Un estudio realizado por Siris y cols. en una amplia población de mujeres postmenopáusicas de más de 45 años, a las que se le había indicado un bifosfonato como tratamiento de la osteoporosis, demostró que, tras 2 años de seguimiento, aquellas mujeres que tomaban el tratamiento correctamente (43%) tenían una reducción del riesgo de fractura, tanto vertebrales como no vertebrales, un 21% mayor que las pacientes que no seguían correctamente el tratamiento<sup>32</sup>. Con anterioridad, Caro y cols. habían obtenido resultados similares, encontrando una reducción en la aparición de nuevas fracturas superior (un 16%) entre aquellas pacientes que eran cumplidoras frente a las que no lo eran. En este estudio el período de seguimiento fue también de 2 años, y los fármacos evaluados calcitonina, terapia hormonal sustitutiva y bifosfonatos<sup>33</sup>. Los mismos autores repitieron el estudio utilizando una base de datos más amplia, con una cohorte de más de 38.000 mujeres afectas de osteoporosis, y obtuvieron cifras similares: la escasa adherencia al tratamiento se asociaba a un incremento en el riesgo de fractura del 17% tras un seguimiento de 1,7 años<sup>34</sup>. Estos resultados son corroborados por los obtenidos en otros estudios<sup>35,37</sup>.

La adecuada adherencia al tratamiento no sólo es beneficiosa para la salud de los pacientes, sino que también resulta en una mejora coste-efectividad de la terapia farmacológica de la osteoporosis<sup>38</sup>.

### **La importancia de la frecuencia de administración en la adherencia al tratamiento de la osteoporosis**

La escasa adherencia al tratamiento en la osteoporosis es dependiente de muchos factores<sup>39,40</sup>. Ya

indicamos al inicio que la pobre o nula sintomatología y la condición de cronicidad son algunos de los más importantes. Otros factores que influyen en la adherencia son dependientes del paciente: la edad, su estado de salud, su situación socio-cultural; otros, de la actuación médica (motivación, seguimiento, realización de pruebas que objetiven el estado de la enfermedad), y, por último, hay factores dependientes del tipo de fármaco empleado en el tratamiento: efectos secundarios, eficacia, vía de administración y frecuencia de administración. Por tanto, la adherencia es compleja y difícil de cuantificar<sup>41</sup>. Modificar los factores que influyen negativamente en el cumplimiento del tratamiento es uno de los objetivos que todos los profesionales debemos tener presentes cuando se prescribe una terapia antiosteoporótica.

Hasta ahora, el mayor interés para mejorar la adherencia se ha centrado en los factores dependientes del fármaco. En general, los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis tienen pocos efectos secundarios, y sólo algunos poco frecuentes pueden considerarse de gravedad. Por otro lado, con el tiempo se han ido desarrollando fármacos cada vez más eficaces y potentes, variando la vía de administración y alargando la frecuencia de dosificación, todo ello destinado, en último término, a mejorar la adherencia<sup>42,43</sup>.

### **Los bifosfonatos y la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis**

Los bifosfonatos constituyen el grupo de fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis<sup>44,45</sup> y son considerados de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis en nuestro medio<sup>46</sup>. Los efectos secundarios gastrointestinales de los bifosfonatos, motivo de abandono del tratamiento en un porcentaje alto de caso<sup>47</sup>, obligó a la obtención de preparados de administración más espaciada y por vías distintas a la oral: de ser inicialmente dosis diarias, se pasó a la administración semanal en el caso de alendronato<sup>48</sup> y risedronato<sup>49</sup>, y de la mensual oral a la cuatrimestral intravenosa en el de ibandronato<sup>50,51</sup>. El último bifosfonato comercializado para el tratamiento de la osteoporosis, zoledronato, es de administración anual y por vía intravenosa<sup>52</sup>, lo cual asegura, al menos, el cumplimiento y la eficacia terapéutica durante un año, algo muy importante en vista del elevado número de abandonos del tratamiento que se producen en este periodo<sup>53-55</sup>.

Así pues, todos estos cambios en los regímenes de administración de los bifosfonatos pueden mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico a largo plazo de los pacientes osteoporóticos<sup>56,57</sup>. Los resultados beneficiosos al respecto se han demostrado en diferentes estudios. Penning-van Best y cols. utilizaron una base de datos holandesa de dispensación de fármacos durante un año, y vieron que, de 2.124 mujeres que iniciaron terapia con bifosfonatos, continuaban el tratamiento el 51,9% de las que tenían una administración semanal, y sólo el 30-42% de aquellas con dosis diaria, siendo indiferente el tipo de bifosfonato administrado (eti-

dronato, alendronato o risedronato)<sup>58</sup>. Cramer y cols. estudiaron a 2.741 mujeres en tratamiento con bisfosfonatos y observaron que, al cabo de un año, la persistencia fue del 44,2% en aquéllas que tomaban el bifosfonato semanalmente, frente al 31,7% entre las que lo tomaban a diario<sup>59</sup>.

En otro estudio efectuado en los Estados Unidos, Ettinger y cols. analizaron las ventas de prescripciones de alendronato y risedronato en más de 211.000 mujeres. Obtuvieron que, al cabo de un año, el 56,7% de las pacientes que tomaban el bifosfonato semanalmente continuaban recibiendo el fármaco, frente al 39% de las que lo tomaban diariamente. Sin embargo, estos autores destacaban que más del 40% de las pacientes no continuaban el tratamiento con bifosfonatos semanales, y planteaban si formulaciones que permitieran una administración más espaciada mejorarían el cumplimiento terapéutico<sup>60</sup>. Cramer y cols., en un trabajo realizado en un total de 15.640 mujeres del Reino Unido, Francia y Estados Unidos, encontraron que, al cabo de un año, la persistencia de pacientes con bifosfonatos era superior en aquéllas que recibían la medicación semanalmente, comparadas con las que lo hacían diariamente: 44% *vs.* 32%, respectivamente, en los Estados Unidos; 52% *vs.* 40% en el Reino Unido; y 51% *vs.* 44% en Francia; siendo en todos los casos el valor de  $p < 0,001$ <sup>61</sup>.

En el denominado estudio PERSIST, se comparó la adherencia al tratamiento durante 6 meses en un grupo de mujeres que recibían ibandronato mensual frente a otro que tomaban alendronato semanal, observándose que de las que tomaban la medicación mensualmente persistían con el tratamiento un 56,6%, frente al 38,6% de las que tomaban el alendronato semanal<sup>62</sup>. No hemos encontrado estudio que comparen la adherencia al tratamiento entre bifosfonatos de dosificación anual y los de administración más frecuente.

Por otro lado, existen estudios cuyo objetivo fue recoger las preferencias de los pacientes con osteoporosis respecto a los preparados farmacológicos para su tratamiento en los que se observa que, por regla general, los pacientes prefieren la administración de fármacos en tomas más espaciadas<sup>63-65</sup>. Un estudio multicéntrico aleatorizado y a doble ciego realizado por McClung y cols. para valorar la seguridad y eficacia de una única dosis intravenosa de 5 mg de ácido zoledrónico *vs.* 70 mg de alendronato semanal por vía oral, y realizado en 225 mujeres con osteoporosis postmenopáusica que previamente habían recibido tratamiento con alendronato semanal, obtuvo como resultado que el 78,7% de las pacientes expresaron su preferencia por el tratamiento anual intravenoso frente al semanal oral<sup>66</sup>, al igual que manifestaron la mayoría de las pacientes participantes en un estudio similar realizado por Saag y cols.<sup>67</sup>.

Sin embargo, aunque se aprecia una mayor adherencia al tratamiento con dosificaciones más espaciadas, es de destacar que en casi todos los estudios se concluye también que el porcentaje de pacientes que reciben correctamente la medicación es subóptimo, sea cual sea la pauta de administra-

ción, lo cual pone de manifiesto que, como indicamos anteriormente, el cumplimiento terapéutico en la osteoporosis es complejo y dependiente de diversos factores no sólo relacionados con el fármaco, sino también con el paciente y su entorno y la actuación médica. En una revisión de la Cochrane, Haynes y cols.<sup>68</sup> indican que los pacientes toman aproximadamente la mitad de la medicación que se les prescribe. Analizando una serie de intervenciones realizadas para incrementar la adherencia al tratamiento, encontraron que las que tenían una cierta eficacia a largo plazo eran relativamente complejas de realizar, incluyéndose entre ellas la información detallada, la auto-monitorización por parte del paciente, el consejo, el recuerdo telefónico, el apoyo familiar y el tratamiento psicológico; pero, concluyeron que, en su conjunto, los resultados eran más bien pobres, recomendando la realización de nuevos estudios para tratar de mejorar la adherencia al tratamiento.

A la vista de los resultados, es evidente que la inclusión en el arsenal terapéutico de la osteoporosis de fármacos más potentes, que pueden administrarse a intervalos de tiempo más separados y por vías que ocasionan menos efectos secundarios, aumenta considerablemente la adherencia al tratamiento; pero no podemos olvidar que junto a estas mejoras farmacológicas se deben abordar otros factores de la adherencia relacionados con el propio paciente, así como proceder a una intervención médico-sanitaria que favorezca y promueva el cumplimiento terapéutico.

## Bibliografía

1. Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res* 2000;54(Suppl 1):S58-S63.
2. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.
3. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:617-29.
4. Cummings SR, Melton LJ III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-7.
5. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-75.
6. Sosa M, Segarra MC, Hernández D, González A, Limiñana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993;22:285-8.
7. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez MC, Limiñana Cañal JM, Priego López M, Betancor León P. Fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur. Relación con el hábitat y diferencias hospitalarias. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1993;2:26-9.
8. Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez MC, Limiñana Cañal JM, Hernández Hernández D, González Pacheco A, Betancor León P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1993;101:481-3.
9. Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989;44:382-6.

10. Sosa Henríquez M. La fractura osteoporótica de cadera en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1993;2:41-4.
11. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367:2010-8.
12. Sosa Henríquez M, Hernández Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. En: Sosa Henríquez M, editor. *Medicine. Número extraordinario: Osteoporosis*. Madrid: Ed. Doyma; 2006.p.35-9.
13. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
14. Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. *Med J Austral* 2004;180:298-303.
15. World Health Organization. *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. WHO/MNC/03.01 World Health Organization; 2003.
16. American Heart Association. 2003. Report available from: [http://strokeconference.americanheart.org/includes/pdfs/Sessions\\_WednesdayNewspaper.pdf](http://strokeconference.americanheart.org/includes/pdfs/Sessions_WednesdayNewspaper.pdf) (accessed on 17 May 2006).
17. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med* 2003;115:209-16.
18. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, Bona E, Piemonte S, Scillitani A, et al. Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. *Osteoporos Int* 2006;17:478-83.
19. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among glucocorticoid users. *Osteoporos Int* 2006;17:1268-74.
20. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Ester G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1645-52.
21. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, Sebaldt RJ, Ferko N, Puglia M, et al. Adherence to bisphosphonates and hormonal replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database. *Osteoporos Int* 2003;14:808-13.
22. Foster SA, Foley KA, Meadows ES, Johnston JA, Wang SS, Pohl GM, et al. Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial, Medicare, and Medicaid insurance. *Osteoporos Int* 2010; Aug 27. [Epub ahead of print].
23. Turbí C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Graña J, Miguélez R, et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 2004;26:245-56.
24. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006;17:914-21.
25. Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, Lau E, Adachi JD. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 2007;24:37-55.
26. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapy for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-8.
27. Pasion EG, Sivananthan SK, Kung AW, Chen SH, Chen YJ, Mirasol R, et al. Comparison of raloxifene and bisphosphonates based on adherence and treatment satisfaction in postmenopausal Asian women. *J Bone Miner Metab* 2007;25:105-13.
28. Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellström D, Petto H, Nickelsen T, Marín F, et al. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2677-87.
29. Yood RA, Emani S, Reed JJ, Edelman Lewis B, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:965-8.
30. Patrick AR, Brookhart MA, Losina E, Schousboe JT, Cadarette SM, Mogun H, et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3251-9.
31. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007;18:1311-7.
32. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
33. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
34. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
35. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48:271-87.
36. Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, Hunjan M, Cowell W. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: A review. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:97. doi: 10.1186/1471-2474-8-97.
37. Van den Boogaard CHA, Breekveldt-Postman NS, Borggreve SE, Goetsch WG, Herings RMC. Persistent bisphosphonate use and the risk of osteoporotic fracture in clinical practice: a database analysis study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1757-64.
38. Hilgsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, Ethgen O, Reginster JY. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010;83:202-10.
39. Zafran N, Liss Z, Peled R, Sherf, Reuveni H. Incidence and causes for failure of treatment of women with proven osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:1375-83.
40. Carr AJ, Thompson PW, Cooper. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006;17:1638-44.
41. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporotic treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int* 2010; Jun 30. [Epub ahead of print].
42. Register JY. Adherence and persistence: impact on outcomes and health care resources. *Bone* 2006;38:18-21.
43. Martens MG, Shaw H. Maximizing effectiveness of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *South Med J* 2008;101:824-30.
44. Sosa Henríquez M, Filgueira Rubio J, López-Herce Cid JA, Díaz Curiel M, Lozano Tonkin C, del Castillo Rueda A, et al. ¿Qué opinan los internista españoles de la osteoporosis? *Rev Clin Esp* 2005;205:379-82.
45. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). *Protocolos. Osteoporosis*. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management; 2004.
46. Sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM). *Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica*. *Rev Clin Esp* 2003;203:496-506.
47. M. Sosa Henríquez, E. Jódar Gimeno. Bifosfonatos: principios básicos, farmacocinética y tolerancia gastrointestinal. En: J. Calaf i Alsina, editor. *Bifosfonatos y osteoporosis postmenopáusica*. Barcelona: Ed. Scientific Communication Management SL; 2003;p.113-121.
48. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Alendronate Once-Weekly Study Group*. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
49. Ilter E, Karalok H, Tufekci EC, Batur O. Efficacy and acceptability of risedronate 5 mg daily compared with 35 mg once weekly for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2006;9:129-34.

50. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-61.
51. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-years results from DIVA study. *J Rheum* 2008;35:488-97.
52. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
53. Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:17-23.
54. Maricic M. The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:1079-84.
55. Ringe JD. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:231-45.
56. Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, Milisen K, Delforge M, Haentjens P. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med* 2008;264:315-32.
57. Cosman F. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2009;15:483-93.
58. Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther* 2006;28:236-42.
59. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
60. Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract* 2006;12:522-8.
61. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther* 2006;28:1686-94.
62. Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.
63. Fraenkel L, Gulanski B, Wittink D. Patient treatment preferences for osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2006;55:729-35.
64. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-903.
65. Payer J, Killinger Z, Sulková I, Celec P. Preferences of patients receiving bisphosphonates - How to influence the therapeutic adherence. *Biomed Pharmacother* 2007 Aug 9; [Epub ahead of print].
66. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
67. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
68. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD000011.