

# Orális biszfoszfonátok perzisztenciája – real life adatok egy debreceni centrumból

Csordás Andrea<sup>1</sup>, Kincse Gyöngyvér dr.<sup>2</sup>, Varga József dr.<sup>3</sup>, Gaál János dr.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Központ Általános Orvosi Kar, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, <sup>3</sup>Debreceni Egyetem Nukleáris Medicina Tanszék, <sup>4</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézet

## ÖSSZEFOGLALÁS

**Célkitűzés:** A betegek orális biszfoszfonátokkal kapcsolatos perzisztenciája irodalmi adatok szerint a terápia második évében nem éri el a 30%-ot. Mindennapi benyomásaink szerint ennél lényegesen magasabb a betegek perzisztenciája. Elsődleges célunk a frissen gondozásba vett és orális biszfoszfonátot kapó betegek perzisztenciájának, másodlagos célunk a biszfoszfonát perzisztencia és a BMD változások összefüggésének, harmadlagos célunk a gyógyszer elhagyások okainak vizsgálata volt.

**Módszerek:** A Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztályának adatbázisából 2013. január 1 – 2015. december 31. között frissen gondozásba vett osteoporosisos betegeink közül random módon 146 heti biszfoszfonát szedőt választottunk ki. Adataikat statisztikailag elemeztük, meghatároztuk a gyógyszerek összesített perzisztenciáját, az elhagyások okait és összefüggést kerestünk a perzisztencia hossza és a BMD változások között. Csak azokat a betegeket megtartva, akiknek legalább 2 DEXA vizsgálata volt, és több mint 2 hónapig szedett gyógyszert, 132 beteg adatait elemeztük.

**Eredmények:** A feldolgozott betegek között a nő/férfi arány 122/10 volt. 115 beteg orális alendronát, 17 beteg rizedronát kezelést kezdett. Az adatgyűjtés 2016 november 15-i lezárásáig a 77 beteg fejezte be a gyógyszereszedést a megfigyelési időszak vége előtt, de ezek közül csak 8 az utolsó DEXA-vizsgálata előtt, 69 az utolsó DEXA-vizsgálata után. A gyógyszereszedés leállításának indoka 24 esetben mellékhatás, 21 esetben a kezelőorvos döntése, 2 esetben fogászati beavatkozás és 30 esetben a beteg önkényes döntése alapján történt. A gyógyszereszedés átlagos hossza 24,7 hónap volt. A betegek gyógyszer túlélési görbéinek elemzése során megállapítható volt, hogy az első év végén hirtelen csökkenés lép fel a perzisztenciában, de még mindig az irodalomban ismert arány felett marad. A betegeket felosztva két csoportra aszerint, hogy BMD illetve T-score változásuk a medián feletti vagy az alatti, a gyógyszerek túlélési görbéje szignifikánsan különbözött. A csontsűrűség relatív vagy abszolút változása általános lineáris modell szerint nem függött szignifikánsan sem a kortól, sem attól, hogy a DEXA-k között eltelt idő milyen hányadában szedtek gyógyszert.

**Következtetés:** Eredményeink arra utalnak, hogy az orális, hetente szedendő biszfoszfonátok gyógyszer túlélése a való életben jelentősen különbözik az irodalmi adatoktól, azoknál kedvezőbb. A gyógyszerek elhagyásának okai között kevesebb, mint 40% szerepel az önkényes elhagyás, ennél lényegesen gyakoribb a gyógyszereszedés mellékhatások miatti vagy orvosi tanácsra történő abbahagyása.

## PATIENT PERSISTENCE WITH ORAL BISPHOSPHONATE TREATMENT — REAL-LIFE DATA FROM DEBRECEN, HUNGARY

*Objective:* According to data from the literature, patient persistence with oral bisphosphonates is lower than 30 per cent in the second year of therapy. However, our impressions from everyday practice reflect much better adherence to medication. Our primary goal was to evaluate persistence with treatment, the relationship between the latter and BMD changes, and the reasons for the discontinuation of therapy in patients receiving oral bisphosphonates.

*Methods:* By reviewing the registry of the Rheumatology Department of 'Kenézy Gyula' Hospital (Debrecen, Hungary) on patients who were recently enrolled into follow-up care between 1 January 2013 and 31 December 2015, we identified 146 patients on weekly bisphosphonate therapy. Statistical analysis was performed in order to determine overall medication persistence and the reasons for discontinuations, as well as to seek a relationship between the duration of persistence and the magnitude of BMD changes. This analysis only includes the 132 patients who had undergone at least two DEXA scans, and who had remained on medication for more than 2 months.

*Results:* The female to male ratio was 122/10 in the analyzed population. Treatment was initiated with oral alendronate in 115, and with risedronate in the remaining 17 subjects. Seventy-seven patients discontinued drug therapy earlier than the end of the data acquisition period: 8 before and 69 after the last DEXA scan. The reason for discontinuation was the occurrence of an adverse event in 24, advice from the attending physician in 21, a dental procedure in 2, and voluntary decision by the patient in 30 cases. The mean duration on medication was 24.7 months. The analysis of the survival curves of the patients revealed a sudden drop in persistence at the end of the initial year of treatment; however, the persistence rate still exceeded that reported in the literature. We found a significant difference between the survival curves of patients with below-, or with above-median changes in their BMD values, or T-scores. According to the general linear model, the relative or absolute changes of bone mineral density were not dependent on the age of the patient or on their medication persistence rate seen during the period between the two DEXA scans.

*Conclusions:* Our results suggest that in real life, medication persistence with oral, weekly bisphosphonate therapy is largely different – in particular, it is much better than that reported in the literature. The reasons for discontinuation included voluntary withdrawal from treatment in less than 40% of the subjects – dropouts due to adverse effects or withdrawals on medical advice were much more common.

**A**z osteoporosis (OP) a fejlett világ országainak egyre jelentősebb közegészségügyi problémája. Epidemiológiai adatok szerint ma a világon hozzávetőleg 200 millió ember él osteoporosisossal, ezek jó része a fejlett világban (1). Az OP incidenciája a fehérbőrű lakosságban 9-15%, a menopausában lévő nők 15-25%-át, az 50 év feletti férfiak 6%-át érinti, az északi országokban még ennél is gyakoribb, a 60-70 évesek egyharmadát, míg a 80 év feletti kétharmadát sújtja (2). A OP prevalenciája 2020-ra 10 milliőről 14 millióra fog emelkedni az USA-ban egy vizsgálat szerint (3). Magyarországon az ötven év feletti nők 32,3%-át, a férfiak 23,6%-át érinti a betegség, ez nagyjából 600 000 nőt és 300 000 férfit érint jelent (4).

Az OP kezelésének csak az egyik oldala a hatékony gyógyszerek kifejlesztése, a másik, ugyanilyen fontos oldala a betegek terápiás fegyelme, mely az OP terápiájának hatékonyságát ugyanolyan mértékben érinti. A betegek terápiás fegyelme (adherencia) a gyógyszerel előírás szerinti alkalmazásán (compliance) és a terápián eltöltött időtartamon (perzisztencia) alapul. Számos vizsgálat adatai szólnak amellyel, hogy a legsérülékenyebb pont a betegek adherenciája szempontjából a gyógyszereszedés-

sel eltöltött idő (perzisztencia), ami a krónikus betegségben szenvedők közül az osteoporosisos betegek esetén a legalacsonyabb. Az OP betegek döntő többsége jelenleg is orális biszfoszfonátot szed, eddigi adataink szerint az első évben a betegek több mint fele, egyes adatok szerint kétharmada hagyja abba a gyógyszerek szedését (5,6). Az adherencia bármely összetevőjének kritikusan alacsony szintje az OP kezelésére használt szerek törésprevenciós hatását jelentősen csökkenti (7,8). A mindennapi gyakorlatban gyűjtött benyomásaink alapján lényegesen kedvezőbbnek tűnik a betegek terápiás fegyelme, mint amit az irodalmi adatok sugallnak, ezért betegeink orális biszfoszfonátok szedésével kapcsolatos perzisztenciájának vizsgálatát határoztuk el. Tekintve, hogy a betegek többsége a heti adagolású biszfoszfonátokat szedi, vizsgálatunkban ezen gyógyszerek szedése melletti perzisztenciát vettük górcső alá. Elsődleges célunk a frissen gondozásba vett és heti orális biszfoszfonátot kapó betegek perzisztenciájának vizsgálata, másodlagos célunk a biszfoszfonát perzisztencia és a BMD változások összefüggésének vizsgálata, harmadlagos célunk pedig a biszfoszfonát elhagyások okainak az elemzése volt.

## BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálat saját kezdeményezésű tudományos célú, beavatkozás nélküli megfigyeléses, követéses vizsgálat, melyet a Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet Reumatológiai Szakrendelésén végeztünk, a megfigyelési idő vége 2016. november 15. volt.

2013. január 1. – 2015. december 31. között frissen gondozásba vett olyan betegek adatait dolgoztuk fel, akik involúciós osteoporosisban szenvedtek. Azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknek orális biszfoszfonátot indított kezelőorvosuk és beleegyeztek adataik tudományos célú felhasználásába. Csak azoknak a betegeknek az adatait tartottuk meg, akiknek legalább 2 DEXA vizsgálata volt, és több mint 2 hónapig szedtek gyógyszert.

## STATISZTIKAI ELEMZÉS

Az adatok megoszlásának ábrázolására gyakorisági hisztogramot, illetve doboz („box and whiskers”) diagramot használtunk. Ez utóbbin a vízszintes vonal az ábrázolt változók mediánját, a szürke téglalap a negyedelőpontok közötti tartományt jelöli (ebbe az intervallumba esik az értékek fele). A függőleges vonalak (a „bajuszok”) a legmagasabb, illetve legalacsonyabb értékekig tartanak, kivéve a különösen kieső adatokat, amelyeket egyedi pontok jeleznek.

A statisztikai vizsgálatok eredményét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a változások statisztikai valószínűsége nem lépte túl a 0,05-öt (a véletlen ugyanilyen változásokat 5%-os valószínűséggel produkálna).

Az adatok normalitásának vizsgálatára Shapiro-Wilk-tesztet használtunk. A nem normál eloszlású csoportok adatait Mann-Whitney-tesztel vagy Wilcoxon tesztel hasonlítottuk össze attól függően, hogy független vagy összefüggő adatokról volt szó. A gyógyszeres kezelés hosszának vizsgálatára Kaplan-Meier tesztet, az alcsoportok gyógyszeres kezelésének hosszát Breslow tesztel hasonlítottuk össze. A statisztikailag szignifikáns faktorok és

kovariánsok kiemelésére általános lineáris modellt alkalmaztunk.

A statisztikai számításokra IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0 programcsomagot használtunk (Armonk, NY: IBM Corp.)

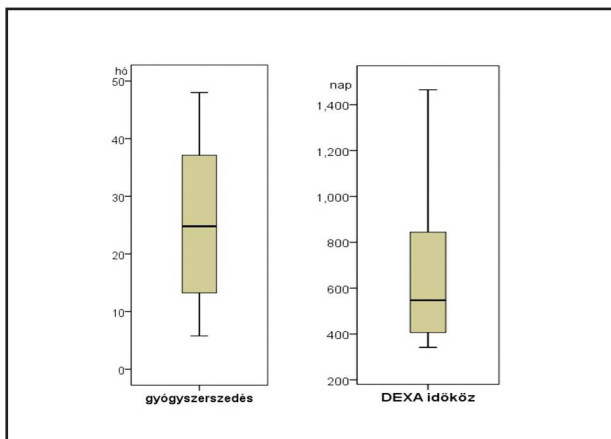
## EREDMÉNYEK

Össességében 132 beteg adatait tartottuk elemzésre alkalmasnak, 122 nőbeteg és 10 férfibeteg adatait dolgoztuk fel, az átlagos életkor 69,8 (9,6) év volt. A betegek gyógyszereszedési időtartamának medián értéke 25,29 hónap, a DEXA vizsgálatok között eltelt idő medián értéke 547 nap volt (1. ábra). A férfiak és nők gyógyszereszedési ideje nem különbözött szignifikánsan (Breslow  $p > 0.1$ ). A betegek közül 115 beteg terápiája indult alendronáttal, 17 betegé rizedronáttal. A lumbális gerinc BMD relatív változásának mediánja 2,52%, a femurnyak BMD relatív változásának mediánja 1,1%, az L1-L4 T-score javulásának mediánja 0,2, a bal femurnyak T-score javulásának mediánja 0,087 volt (2. ábra).

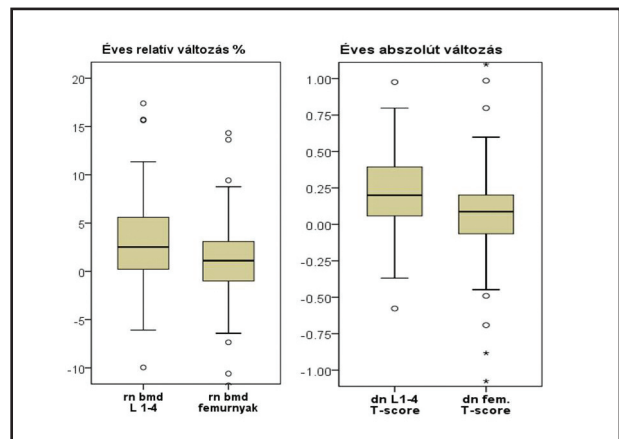
77 beteg fejezte be a gyógyszereszedést a megfigyelési időszak vége előtt, de ezek közül csak 8 az utolsó DEXA-vizsgálata előtt, 69 az utolsó DEXA vizsgálata után. A gyógyszereszedés leállításának indoka 24 esetben mellékhatás volt, 21 esetben a kezelőorvos javasolta a gyógyszer elhagyását. Tervezett fogászati beavatkozás miatt 2 beteg hagyta el a gyógyszert és csak 30 esetben alapult az elhagyás a beteg önkényes döntésén.

Az összes betegre vonatkozó túlélési görbe alkalmazott orális biszfoszfonátok Kaplan-Meier szerinti túlélési görbéjét elemezve látható, hogy a betegek lemorzsolódása többé-kevésbé folyamatos, de az első év végén jelentősen megnőtt a gyógyszer szedését abbahagyó betegek aránya (3. ábra).

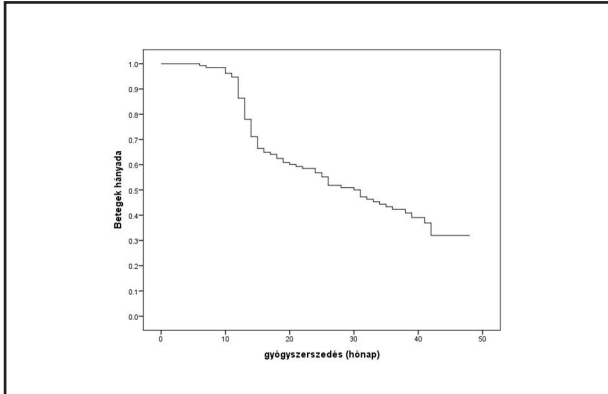
BMD javulásának mértéke nem függött szignifikánsan lineáris modellben sem a kortól, sem attól, hogy a DEXA vizsgálatok között eltelt idő milyen hányadában szedtek gyógyszert. A BMD változás attól sem függött, hogy DEXA-k közötti időszak legalább 80%-ában szedte-e a



1. ábra. A gyógyszereszedési időtartamok és a DEXA vizsgálatok között eltelt idő.



2. ábra. A megfigyelési idő alatt bekövetkezett BMD és T-score változások.



3. ábra. Az egész megfigyelt betegcsoportra vonatkozó gyógyszer túlélési (Kaplan-Meier) görbe.

gyógyszert (113 fő), vagy rövidebb ideig (19 fő) (Breslow  $p > 0,1$ ).

A betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a csontdenzitásuk változása az egész betegcsoport BMD változásának mediánja alatti vagy feletti értéknek adódott. Azok, akiknek L1-L4 gerincen mért BMD változásuk az átlagos mediánja felett volt, szignifikánsan nagyobb arányban hagyták el a gyógyszert, mint az az alatti csoport betegei (Breslow  $p=0.012$ ), a gyógyszer elhagyás aránya az első év elteltével kezd el jelentősen különbözni (4. ábra).

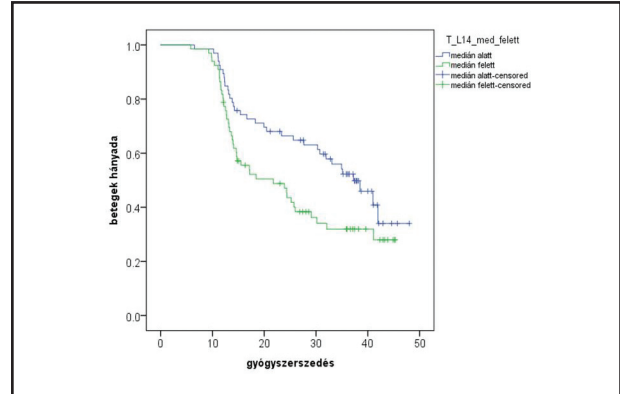
## MEGBESZÉLÉS

A magyar osteoporosisos betegek terápia hűségét Lakatos és mtsai (9,10) vizsgálták az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisának elemzése révén a 2004–2010 között rögzített ellátási adatok alapján. Eredményeik szerint a terápia elkezdését követő 12 hónap elteltével a perzisztens betegek aránya összességében 32,4% volt, ezen belül a túlnyomó többséget kitevő heti egyszeri adagolású biszfoszfonátok perzisztenciája 29,3% volt. Ugyanez két év elteltével 12,9%-nak illetve 11,6%-nak adódott (9,10). A valós életben vizsgálva az egyéves perzisztencia ennél lényegesen kedvezőbb képet mutatott, hiszen a heti egy alkalommal szedendő biszfoszfonátok egy éves perzisztenciája 80% feletti érték volt, ami két év elteltével még mindig felette volt az 50%-nak.

A vizsgálat gyengesége, hogy a perzisztencia és a csonttömeg nyereség közötti kapcsolat értékelhetősége alapvetően megkérdőjelezhető, hiszen a betegek túlnyomó többsége az esedékes DEXA vizsgálat után hagyta el a gyógyszert. Ilyen módon nem meglepő, hogy a BMD változások nem függték attól, hogy a DEXA vizsgálatok között eltelt idő milyen hányadában szedtek a betegek gyógyszert.

A gyógyszerek elhagyásának okát vizsgálva kissé meglepő, hogy az az önkényes gyógyszer elhagyás csak az esetek 39%-át teszi ki, ennél gyakoribb a mellékhatások és a kezelőorvos által indukált gyógyszer elhagyás.

Összességében a vizsgálat megerősítette azt az alapve-



4. ábra. A BMD változások mediánja fölé és az alá eső BMD javulást mutató betegek gyógyszer túlélési görbéi.

tő feltételezésünket, hogy (bár az osteoporosisos betegek terápia hűsége más krónikus betegekkel összehasonlítva alacsonynak mondható), betegeink a heti adagolású orális biszfoszfonátot lényegesen jobb perzisztencia mellett alkalmazzák, mint amit az eddig rendelkezésünkre álló irodalmi adatokból ismerünk.

## IRODALOM

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy: JAMA, 2001. 285:785-95.
2. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? J Bone Mineral Res. 1995. 10:175-177
3. National Osteoporosis Foundation 2002 America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation
4. Lunt M, Felsenberg D, Adams J, et al: Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. European Vertebral Osteoporosis Osteoporos Int 1997. 7(3):175-189.
5. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Osteret G. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2006.17:1645-1652.
6. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJ. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis—a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. Osteoporos Int. 2011; 22(5):1537-1546.
7. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, et al. Bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and metaanalysis. Osteoporos Int. 2010; 21(11):1943-1951.
8. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population Bone. 2006;38:922-928.
9. Lakatos P, Tóth E, Lang Z, et al. Adherencia a magyar posztmenopauzális osteoporotikus női betegek körében. LAM KID 2012;2(4):5-15.
10. Lakatos P, Takács I, Marton I et al. A Retrospective longitudinal database study of persistence and compliance with treatment of osteoporosis in Hungary. Calcif Tissue Int. 2016 98(3):215-25