

**CARACTERÍSTIQUES
DEL COMPLIMENT DELS TRACTAMENTS PER A
L'OSTEOPOROSI I CARACTERÍSTIQUES
DELS PACIENTS AMB RESPOSTA INADEQUADA AL
TRACTAMENT A CATALUNYA**



Aina Pagès Castellà

TESI DOCTORAL

**CARACTERÍSTIQUES DEL
COMPLIMENT DELS TRACTAMENTS
PER A L'OSTEOPOROSI I
CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS
AMB RESPOSTA INADEQUADA AL
TRACTAMENT A CATALUNYA**

Aina Pagès Castellà

Doctorat en Medicina. Programa RD 1393/2007

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona, 2015

Directors: Daniel Prieto-Alhambra i Adolf Díez-Pérez

“Aquest camí que deixo enrera és llarg
però em vull lleuger del seu bagatge,
que res no em valen tants d'atzars,
ni els vells camins, ni el blau del mar,
si dintre seu no sento com batega, i hi batega,
el fràgil art de la tendresa...”

Lluís Llach, 1998

Agraïments

Gràcies pels companys de Barcelona i d'Oxford per l'ajuda amb les bases de dades, amb els articles, i amb els coneixements que m'heu regalat: **Dr. Xavi Nogués, Gemma Wallace, Dr. Kassim Javaid, Dr. Andrew Judge**, i Professors Cyrus Cooper, Andrew Farmer i **Nigel Arden**, thank you so, so much!

Gràcies especials a la **Cristina Carbonell** per la paciència amb les meves manies i per la capacitat de diàleg que sempre m'has regalat.

Gràcies als meus grandíssims directors: gràcies **Dani i Adolf**, no hauria pogut tenir millors persones al meu costat!!! Gràcies per les ganes de començar l'aventura, per la paciència que heu tingut amb mi, pels milions de vegades que m'heu il·luminat el camí i per les portes que m'heu obert cada cop.

Gràcies als meus co-R per les llàgrimes compartides, pels riures, pels moments de broma i pels moments de ciència dels últims anys, sense vosaltres tot això tampoc hauria estat possible.

Gràcies a l'**Esther Ros** per l'exigència i l'espai, per la comprensió i per guiar-me en un camí ple d'obstacles!

Gràcies a la **Laia** per ser-hi en la distància, curta o llarga, i per fer-me sentir a prop malgrat els quilòmetres, i gràcies pels trucs ensenyats que faciliten el camí!

Gràcies a l'**Albert** pel suport i per la paciència, per ser el millor pare del món i el millor company de viatge!, per regalar-me temps i tranquil·litat... i gràcies a l'**Alba** per treure-me-la i ajudar-me a veure la vida d'una altra manera... diferent!

I finalment, gràcies als **meus pares i germans**, per tantes coses que no acabaria d'enumerar mai, pels dibuixets, pels grans dibuixos i per les obres d'art, però sobretot per demostrar-me cada dia que **tot està per fer, i tot és possible!**

Sumari

Agraïments	4
Llistat de publicacions.....	7
PART I. INTRODUCCIÓ I ANTECEDENTS	9
Introducció	10
Antecedents	19
PART II. HIPÒTESIS, OBJECTIUS I MATERIAL I MÈTODES	21
Hipòtesis	22
Objectius	23
Material I Mètodes	24
PART III. RESULTATS I DISCUSSIONS	31
Estudi Del Compliment Amb Els Diferents Fàrmacs Contra L'osteoporosi	32
Característiques Dels Pacients Que Pateixen Fractures Durant El Tractament	41
PART IV. CONCLUSIONS	55
REFERÈNCIES	57
ANNEX I. CÒPIA DELS ARTICLES PUBLICATS	63

ANNEX II. CERTIFICAT DE DIRECCIÓ 81

Llistat de publicacions.

Aquesta tesi doctoral ha estat basada en les següents publicacions:

Article 1.

Carbonell-Abella C, Pagès-Castellà A, Javaid MK, Nogués X, Farmer AJ, Cooper C, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. **Early (1-year) discontinuation of diferent anti-osteoporosis medications compared: a population-based cohort study.** Calcif Tissue Int. 2015 July 23. [EPUB ahead of print] PMID: 26202819

Article 2.

Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, Arden NK, Cooper C, Diez-Perez A. **Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study.** J Bone Miner Res. 2014 Jan;29(1):268-74. Doi: 10.1002/jbmr.2011. PMID: 23761350

A més, el següent article que va ser la base de la suficiència investigadora, també ha servit com a part de la tesi.

Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, Nogués X, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D. **Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study.** BMC Musculoskelet Disord. 2012 May 28;13:79. Doi: 10.1186/1471-2474-13-79. PMID: 22639802

PART I. INTRODUCCIÓ I ANTECEDENTS

INTRODUCCIÓ

Què és l'osteoporosi i per què és important?

L'osteoporosi és un trastorn esquelètic caracteritzat per una disminució en la resistència òssia que predispesa a la persona que el pateix a un risc augmentat de fractura.

La fractura osteoporòtica o per fragilitat és la repercussió clínica més important de l'osteoporosi i és a través d'aquesta que es converteix en un dels principals problemes de salut pública. Podem comparar l'osteoporosi amb altres malalties cròniques asimptomàtiques com la hipertensió o la dislipèmia on la principal repercussió clínica són els ictus o l'infart de miocardi i que també presenten similituds en el patró de compliment del tractament (1,2). L'any 2000 es van registrar uns 9 milions de fractures osteoporòtiques a nivell mundial. Es calcula que a Europa, el mateix any, van haver-hi 620.000 noves fractures de maluc, 574.000 d'avantbraç distal, 250.000 d'húmer proximal i 620.000 de columna vertebral simptomàtiques en homes i dones majors de 50 anys. La despesa anual combinada de totes les fractures osteoporòtiques es va estimar en uns 30 milions d'euros a la UE(1,3-5). Amb l'augment de l'esperança de vida a tot el món i l'augment del nombre d'individus d'edat avançada, s'estima que la fractura de maluc arribarà als 6'3 milions el 2050 tenint en compte una taxa constant específica de l'edat de fractura tant per als homes com per a les dones(6).

En diferents estudis hem vist que els llocs més freqüents de fractura osteoporòtica són la columna vertebral, el maluc, l'avantbraç distal i l'húmer proximal. La probabilitat de patir una fractura osteoporòtica en qualsevol d'aquests llocs en les dones menopàusiques supera el risc de patir un càncer de mama (12%), i la

probabilitat de patir una fractura en qualsevol d'aquests llocs en països desenvolupats se situa al voltant del 40%, de forma similar a la probabilitat de patir una malaltia coronària (1).

A nivell de morbiditat cal que tinguem en compte les fractures osteoporòtiques menys freqüents (costals, de pelvis, de fèmur distal o de tibia) ja que impliquen un augment de morbiditat de la mateixa manera que ho fan les fractures osteoporòtiques majors(1,7). Per exemple, si ens fixem en les fractures de maluc aquestes són causa de dolor agut i pèrdua de funció i gairebé sempre comporten períodes més o menys llargs d'hospitalització, la recuperació sol ser lenta i la rehabilitació sovint és incompleta fent que una part dels pacient que les pateixin acabin permanentment institucionalitzats en residències geriàtriques. Però per altra banda, les fractures vertebrals (també considerades fractures osteoporòtiques majors) poden provocar dolor agut i pèrdua de funció però també poden ocórrer sense símptomes greus. Finalment, si ens fixem en les fractures de radi distal també poden conduir a la pèrdua de funció i dolor agut, però la recuperació funcional en general és bona o excel·lent. Per tant, a nivell de morbiditat caldrà tenir-les en compte totes.

Pel què fa a la mortalitat, està àmpliament reconegut que les fractures osteoporòtiques s'associen a una major mortalitat, amb l'excepció de les fractures d'avantbraç(8). En el cas de fractura de maluc, la majoria de les morts es produeixen en els primers 3-6 mesos després de l'esdeveniment, i entre un 20 i un 30% d'aquestes morts són degudes directament a la fractura en sí(1). Un estudi suec, va estimar que un 1% de les morts en la població general estaven directament relacionades amb les fractures de maluc, xifra gens menyspreable i

que estaria per sobre de les morts atribuïdes al càncer de pàncrees i poc per sota de les atribuïdes al càncer de mama(9).

Per últim, pel què fa a la qualitat de vida, un estudi impulsat per la OMS i el Banc Mundial, va buscar objectivar la discapacitat i la pèrdua en qualitat de vida que impliquen certes malalties prevalents. En el cas de l'osteoporosi, aquesta va representar una pèrdua de DALYs (*Disability Adjusted Life-Years*) superior a malalties reumatològiques tan greus com l'artritis reumatoidal, però inferior a patologies tan prevalents com l'artrosi. I si ho comparem amb les malalties neoplàsiques, la càrrega que va suposar l'osteoporosi va ser superior a totes les localitzacions de càncer excepte el de pulmó (1,7,10,11).

Finalment, a nivell català segons un estudi del nostre grup de 2009 (12), les fractures osteoporòtiques van tenir una incidència de 10,91/1000 persones-any (15,18/1000pa per a les dones i 5,78/1000pa per als homes). Les fractures més freqüents en les dones van ser les d'avantbraç distal (3,86/1000pa) seguides de les de maluc-fèmur (3,08/1000pa), vertebral simptomàtiques (2,59/1000pa) i húmer proximal (2,19/1000pa). Pel què fa als homes la fractura osteoporòtica més freqüent va ser la vertebral simptomàtica (1,25/1000pa) seguida per la de maluc (1,23/1000pa), avantbraç distal (1,03/1000pa) i húmer proximal (0,78/1000pa).

Per què tractem l'osteoporosi i com ho fem?

L'objectiu del tractament per a l'osteoporosi és la reducció del risc de fractura i, en aquest sentit, les guies de pràctica clínica(13–16) recomanen l'ús de bifosfonats com a tractament farmacològic de primera elecció. Segons aquestes guies i els assajos en els que es basen, el tractament amb bifosfonats s'hauria de mantenir 5

anys, si no es presenten contraindicacions o efectes secundaris, per a reduir en un 50% el risc de fractura. Però a la pràctica real sabem que el manteniment d'aquestes medicacions no és fàcil d'aconseguir: estudis comunitaris reporten taxes d'abandonament del tractament de fins el 75% en els 3 primers mesos, i que només el 50% dels pacients el mantenen al cap d'un any(17). A més, aquesta manca de compliment s'ha associat a un augment de la despesa sanitària tant pel què fa a despesa farmacèutica com pel què fa a hospitalitzacions(4,17-22).

La dificultat del seguiment del tractament per a l'osteoporosi no només està basada en la dificultat de seguiment del tractament d'una malaltia crònica asimptomàtica sinó que cal recordar les condicions especials d'administració dels bifosfonats que inclouen, com a mínim:

- Prendre el fàrmac 30 minuts abans del primer àpat, beguda o medicament del dia, amb mig got d'aigua (mai menys de 120mL)
- Evitar altres begudes que podrien interferir en l'absorció del fàrmac
- Administrar el fàrmac just després de llevar-se
- No estirar-se fins després de 30 minuts des de l'administració del fàrmac per a evitar la irritació esofàgica.

Per a millorar el compliment s'han anat millorant les presentacions i posologies dels diferents bifosfonats que trobem al mercat. En un inici només trobàvem presentacions diàries, però avui en dia aquestes han estat apartades per les presentacions setmanals, mensuals i anuals amb diferents resultats en funció dels estudis consultats (17,18,23-25).

A part dels bifosfonats tenim altres tipus de tractament: els SERM (moduladors selectius del receptor d'estrògens: raloxifèn i bazedoxifèn), el ranelat d'estronci o la teriparatida (hormona PTH) que es poden utilitzar en funció de les malalties concomitants que presenti el pacient o en funció de la gravetat de l'osteoporosi diagnosticada(26,27). Hi ha un altre fàrmac, el denosumab, que actualment s'utilitza per al tractament de l'osteoporosi postmenopàusica, que no hem inclòs en els nostres estudis perquè la seva implementació va ser posterior a l'obtenció de les nostres dades. Denosumab és un anticòs monoclonal que actua unint-se al lligand RANK-L impedint-ne la unió al receptor RANK dels osteoclasts i així inhibeix l'acció dels osteoclasts fent que aquests no puguin destruir os.

Quins problemes trobem per a seguir correctament el tractament?

Com es pot desprendre del què hem anat comentant fins ara, el tractament per a l'osteoporosi comporta una sèrie de dificultats que en compliquen el seguiment.

Des dels assajos a la pràctica real.

Per una banda, com en la resta de fàrmacs, el compliment no és el mateix quan l'analitzem des d'assajos clínics controlats o quan l'analitzem des de la pràctica clínica real(28). A més, fins i tot en les millors condicions (en els assajos clínics controlats) hi ha pacients que, tot i estar seguint el tractament com caldria, pateixen fractures. Diferents estudis han buscat definir aquestes fractures "durant el tractament" i analitzar-ne l'etiologia(10,29-32). En el nostre segon article buscarem estudiar aquestes causes de fractura durant el tractament i els indicadors que ens podrien orientar a predir-les en el nostre medi(33).

Conceptes d'adherència, persistència i compliment.

A partir d'aquesta dificultat que trobem en la pràctica clínica real, definim una sèrie de conceptes per a monitoritzar el seguiment de la medicació prescrita. Aquests conceptes són l'adherència, el compliment i la persistència.

L'**adherència**, en un sentit estricte, seria el seguiment adequat del tractament (en aquest cas un fàrmac) que ha prescrit un sanitari(17,18,21,24,25,34). L'adherència es podria desglossar en dos termes de cara a ser estudiada: la persistència, que buscaria mirar qui segueix el tractament al cap d'un determinat temps (qui persisteix en el tractament); i el compliment, que buscaria mirar si el pacient pren el tractament cada dia (compleix amb el tractament indicat).

Pel que fa a la **persistència**, la mesurem a partir d'una bretxa (o gap) de temps durant el qual, si el pacient no recull el tractament, considerarem que ha decidit abandonar-lo. Aquestes bretxes es defineixen a priori (normalment són de 30, 60 o 120 dies, o de 3, 6 o 12 mesos) i no estan definides en cap manual, però són les que s'utilitzen per conveni en els estudis de persistència, per poder comparar-ne els resultats(23,35-37). El fet de no saber quina és la "bretxa perfecta" per a decidir quan el pacient ha abandonat el tractament és un punt de controvèrsia actual i un dels punts importants en els nostres estudis. Estudis recents han observat que els pacients que estan en tractament per a malalties cròniques asimptomàtiques (osteoporosis, hipertensió o dislipèmia típicament) solen fer "vacances de tractament" de diferent durada que no implicarien un abandonament definitiu, però aquest fet faria que nosaltres els consideréssim com a no persistents perquè deixem de seguir-los(35,36,38). No sabem el per què d'aquestes vacances

terapèutiques ni si també tenen lloc en altres tipus de tractament, i per tant, són motiu d'investigació en estudis que s'estan duent a terme avui en dia, tampoc sabem com podríem monitoritzar-les i per això són motiu de discussió.

Per altra banda, el **compliment** seria el fet de prendre correctament el fàrmac: en el nostre cas, prendre'l cada dia, setmana o mes, al matí i amb aigua en el cas dels bifosfonats.... Com que la mesura del compliment és molt difícil (no tenim forma pràctica per a monitoritzar que el pacient segueixi correctament les instruccions amb algun traçador, per exemple), per a monitoritzar d'alguna manera el compliment i poder-lo comparar en diferents estudis, utilitzem la MPR (de les sigles en anglès de Ràtio de Possessió de Medicament)(3,17,18,21,24,25,34). La MPR és una fórmula que calcula els dies coberts per cada prescripció pel número de prescripcions recollides, i el divideix entre els dies entre la primera i l'última prescripció analitzades. Consistiria en dividir el tractament "real" entre el tractament "ideal" i multiplicar-lo per 100. Estrictament, a nivell conceptual, es tractaria d'una variable més lligada a l'adherència que al compliment, però la utilitzem com a mesura pràctica d'aproximació.

$$\text{MPR} = \frac{\text{(dies coberts per cada prescripció)} \times \text{(núm. de prescripcions recollides)}}{\text{dies entre la 1a i l'última prescripció analitzades}}$$

A partir dels resultats d'estudis de bases de dades, es considera una adherència subòptima quan la MPR és inferior al 80% (el pacient només

pren un 80% del tractament que es considera que hauria de prendre en condicions ideals).

La importància d'una bona adherència al tractament rau en el fet que està sobradament demostrat que la discontinuació augmenta el risc de fractura cosa que comporta un augment en la mortalitat i en la morbiditat, una disminució en la qualitat de vida i un augment de la despesa sanitària. Per altra banda, des de diferents institucions estem buscant possibles característiques clíniques objectivables fàcilment que ens ajudin a identificar quins pacients seran més difícilment bons complidors per a dissenyar estratègies de seguiment (2,8,20,36,39-41). De fet, en el nostre grup tenim un article en procés que objectivaria que el factor de risc de discontinuació més important seria el gènere masculí, que augmentaria al doble el risc de discontinuació.

La posologia.

Finalment, com a últim punt en la dificultat de seguiment volem remarcar la posologia. Des que van sortir al mercat els primers fàrmacs contra l'osteoporosi ja es va detectar que el seguiment en la pràctica clínica real estaria dificultat per les característiques de la forma d'administració que presentava. Per aquest motiu des d'un inici ja es va començar a buscar espaiar el temps entre dosis per a millorar o facilitar el compliment. Amb el pas del temps, però, s'ha vist que hi havia una millora entre el compliment dels fàrmacs diaris i dels setmanals, però la millora entre els setmanals i els mensuals no estaria tan clara (17,18,23-25). En el nostre primer article buscarem analitzar aquest compliment des del punt de vista global

dels fàrmacs que trobem al mercat de forma ambulatoria i en la pràctica clínica real.

ANTECEDENTS

Fins ara sabem que el compliment dels tractaments de malalties cròniques, sobretot si són asimptomàtiques, és complicat; que en el cas de l'osteoporosi el període crític de discontinuació és durant el primer any, i sobretot durant els primers 3 mesos d'aquest primer any; que els tractaments disponibles per a l'osteoporosi fins al moment són els bifosfonats, en presentació diària, setmanal, mensual o anual, els SERM, els anàlegs de la PTH i el Denosumab; i que és difícil decidir una bretxa de tractament ja que existeixen estudis que reporten pauses en el tractament d'aquest tipus de medicacions sense que el cessament del tractament sigui definitiu. També sabem que alguns pacients, tot i complir adequadament amb el tractament prescrit, presentaran fractures per fragilitat (osteoporòtiques).

Amb tot això, en un primer estudi buscarem les característiques del consum de fàrmacs contra l'osteoporosi per a veure si n'hi ha algun amb més facilitat o dificultat per a ser seguit.

I en un segon estudi, buscarem les característiques dels pacients que, tot i complir adequadament el tractament, patiran fractures, de cara a dissenyar estratègies de seguiment o per a ser més agressius en el tractament ja d'entrada.

PART II. HIPÒTESIS, OBJECTIUS I MATERIAL I MÈTODES

HIPÒTESIS

- Les pròpies medicacions pel tractament de l'osteoporosi tenen característiques que poden ser estudiades i que faciliten o dificulten el seguiment per part dels pacients.
- Existeixen una sèrie de característiques clíniques que permeten predir quins pacients, tot i ser bons complidors, tenen un risc augmentat de patir una fractura per fragilitat.

OBJECTIUS

- Identificar un patró de compliment en funció de la medicació administrada.
- Identificar les característiques clíniques dels pacients que, tot i ser bons complidors, tindran un risc augmentat de fractura.

MATERIAL I MÈTODES

Disseny, participants i variables d'estudi.

Per als dos estudis ens hem basat en una cohort clínica històrica que té com a escenari l'atenció primària de Catalunya. Les dades d'aquesta cohort clínica històrica van ser extretes de la base de dades SIDIAP, que s'explica a continuació, i podien ser elegibles tots els participants d'aquesta base de dades.

En el cas del primer estudi, sobre la discontinuació terapèutica amb els fàrmacs de dispensació ambulatoria a Catalunya, es van identificar els usuaris incidents de medicacions orals o subcutànies contra l'osteoporosi entre l'01/01/2007 i el 30/06/2010 i se'ls va seguir durant un mínim d'un any. Es van excloure aquells pacients que haguessin rebut qualsevol d'aquests fàrmacs (excepte calci i vitamina D) els 2 anys previs.

Com a fàrmacs d'interès es van seleccionar tots aquells utilitzats a nivell ambulatori a Catalunya, ja fossin orals de dispensació diària (alendronat, risedronat, raloxifèn, bazedoxifèn o ranelat d'estronci), setmanal (alendronat i risedronat), o mensual (risedronat i ibandronat); i la teriparatida diària subcutània. No es va incloure l'àcid zoledronic perquè al nostre medi aquest fàrmac és de dispensació hospitalària, ni denosumab perquè en el moment del disseny de l'estudi el fàrmac encara no es trobava al mercat. Durant el període d'estudi, a Catalunya, tots els fàrmacs estudiats utilitzaven presentacions mensuals (per exemple, alendronat setmanal se subministrava en capsles de 4 comprimits).

La variable principal va ser la interrupció del tractament durant el primer any. Tenint en compte que no hi ha cap concepte prínceps per a identificar aquesta interrupció, vam definir la persistència en funció d'una bretxa de tractament que

vam definir, arbitràriament i a priori, de 6 mesos. Per una banda, es va definir la bretxa com el temps entre la primera prescripció i la discontinuació terapèutica, i la discontinuació terapèutica es va basar en els intervals de recollida del tractament: si l'interval de temps entre 2 recollides de medicació consecutives era superior a 6 mesos consideràvem la data de l'última prescripció com aquella corresponent a la última recollida. Per altra banda, la decisió d'utilitzar la bretxa de 6 mesos es va basar en dues raons: per una banda, teníem un altre article publicat basat en la mateixa base de dades que utilitzava aquesta bretxa (i ens permetria comparar resultats), i, en segon lloc, perquè si haguéssim utilitzat bretxes menors, per culpa de la naturalesa de la prescripció a Catalunya (tant els metges d'atenció primària com les farmàcies en el moment de l'estudi subministraven medicació per 3 mesos), aquestes haurien sobre-estimat la interrupció terapèutica. Amb tot això, es va definir com la persistència a un any (outcome primari) com la proporció de pacients que van rebre el fàrmac durant un mínim de 365 dies consecutius sense cap bretxa en el tractament superior a 6 mesos, o sense cap canvi de tractament. I de totes maneres, conscients de l'arbitrarietat del concepte, es va dur a terme una anàlisi de sensibilitat amb una bretxa de 12 mesos (variable secundària) i una altra utilitzant la dosi diària definida (DDD) durant el període de seguiment.

Es van identificar a priori els confusors potencials i es van ajustar en els models multivariables. Aquests confusors van ser: edat, gènere, índex de massa corporal, tabaquisme, alcoholisme, l'índex de comorbiditat de Charlson, el nombre de fractures prèvies, l'ús de corticoides orals, i l'ús d'inhibidors de l'aromatasa.

Pel què fa al segon estudi, sobre les característiques dels pacients que es fracturen durant el tractament, es van identificar tots aquells participants de

SIDIAP que haguessin iniciat tractament amb bifosfonats orals entre l'01/01/2006 i el 31/12/2007. Es van excloure els pacients de menys de 40 anys, aquells amb un diagnòstic de malaltia de Paget (o amb tractaments amb dosis altes de bifosfonats), i aquells que haguessin realitzat qualsevol tractament contra l'osteoporosi l'any previ.

Es van identificar les fractures registrades entre els anys 2006 i 2011 utilitzant els codis CIE-10 per a qualsevol fractura osteoporòtica i es van valorar per separat les fractures de maluc i les fractures osteoporòtiques majors (avantbraç, húmer proximal i vertebral clínica). La codificació d'aquestes fractures havia estat prèviament validada en la base de dades SIDIAP mostrant una especificitat superior al 95% en tots els casos.

La interrupció del tractament es va definir amb una bretxa de 6 mesos sense recollida de medicació i la data de discontinuació va ser considerada la de l'última recollida. A més, es va realitzar un estudi de sensibilitat utilitzant una bretxa de 12 mesos.

Per les anàlisis es van tenir en compte dos tipus de poblacions d'estudi:

1. Usuaris incidents de tractament amb bifosfonats (aproximació "per intensió de tractar"): aquesta cohort va incloure tots els pacients que van iniciar tractament amb bifosfonats entre els anys 2006 i 2007 sense ús previ de tractament l'any anterior. En aquest cas, es van tenir en compte les fractures que apareixien com a mínim després de 6 mesos des de l'inici del tractament independentment del compliment o de la persistència.
2. Usuaris complidors del tractament amb bifosfonats: aquesta subcohort només va incloure els pacients complidors definits per una rati de possessió

de medicament $\geq 80\%$. Les fractures “durant el tractament” es van definir com aquelles que van tenir lloc després d’un mínim de 6 mesos de tractament (en els pacients complidors).

Els factors de risc potencials de fractura durant el tractament es van definir a priori en funció de la literatura prèvia disponible. Van incloure: edat, gènere, índex de massa corporal, tabaquisme, alcoholisme, país d’origen, dèficit de vitamina D, diagnòstic previ d’osteoporosis, història prèvia de caigudes, història prèvia de fractures, filtrat glomerular (segons la fórmula MDRD-4), comorbiditats prèvies (demència, malaltia inflamatòria intestinal, síndromes de malabsorció, malaltia de Parkinson, diabetis mellitus tipus 2, malaltia pulmonar obstructiva crònica, artrosi, malaltia cardiovascular i les artritis inflamatòries que van incloure artritis reumatoidal, espondilitis anquilosant, i lupus eritematós sistèmic), tractaments concomitants (inhibidors de la bomba de protons, corticoides orals, anticoagulants orals, levotiroxina, inhibidors de l’aromatasa, anticonvulsions, benzodiazepines, tractament hormonal substitutiu, i suplement de calci i vitamina D), i compliment del tractament d’altres malalties cròniques asimptomàtiques (estatines i antihipertensius).

Font de dades

Les dades de l’estudi van ser extretes de SIDIAP.

L’any 2010, sota d’auspici de l’IDIAP Jordi Gol i de l’ICS (Institut Català de la Salut), neix la base de dades SIDIAP (Sistema d’Informació al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària, www.sidiap.org) amb l’objectiu de promoure la recerca a partir de bases de dades informatitzades com eCAP. eCAP és el programa informàtic amb què s’estructuren les històries clíniques de l’ICS que és el principal

proveïdor de salut pública a Catalunya. L'ICS cobreix una població d'uns 5'8 milions de persones (80% de la població catalana) des de 274 centres d'atenció primària i implica a 3.414 metges. Els professionals de la salut que utilitzen els sistemes informàtics de l'ICS recopilen la informació mèdica dels seus pacients utilitzant codis CIE-10, a partir de la codificació de les patologies dels pacients s'estructuren una sèrie de fulls de càlcul que han estat dissenyats per a la col·lecció de variables rellevants per a la gestió clínica i que inclouen el país d'origen, el gènere, l'edat, l'alçada, el pes, l'índex de massa corporal, el tabaquisme i el consum d'alcohol, mesures de pressió arterial, les accions preventives realitzades, els resultats de les anàlisis de sang i d'orina, etc.

Així, d'entrada, tenim una sèrie de dades "brutes" que són la suma de totes aquelles recopilades per part dels professionals de la salut de l'ICS (eCAP), de les dades de laboratori i de radiologia de centres externs que tenen la informació lligada, i de les dades de facturació de farmàcia del CatSalut. Aquestes dades brutes són passades per una sèrie de filtres abans d'entrar a SIDIAP. D'aquestes dades que entren a SIDIAP només s'utilitzen per a la investigació aquelles que passen els controls de l'EQR (estàndard de qualitat en el registre), són les SIDIAP^Q.

Gràcies a tots aquests controls, SIDIAP presenta una sensibilitat al voltant del 70% però una especificitat en tots els casos superior al 99% cosa que fa que sigui una base de dades adequada per a l'estudi epidemiològic(19).

La codificació aleatòria dels identificadors personals garanteix la confidencialitat de la informació en la base de dades SIDIAP.

Biaixos

Com hem comentat, SIDIAP presenta una sensibilitat propera al 70% cosa que ens

implica un cert grau d'infraregistre, d'altra banda habitual en totes les bases de dades de les seves característiques. Com a punts forts, però, tenim un nombre de subjectes d'estudi molt gran que atorga un poder estadístic molt potent i una sensibilitat en tots els casos superior al 99%.

Anàlisis estadístiques

Per al primer estudi es va estimar la persistència utilitzant anàlisis de supervivència de Kaplan-Meyer. El risc d'interrupció precoç (durant el primer any de tractament) en funció del fàrmac utilitzat es va modelar en funció de corbes de regressió multivariable de Fine & Gray, tenint en compte un risc de mortalitat competitiva. En aquests models, es va estimar les SHR (*SubHazard Ratio*) sense ajustar i ajustant pels confusors potencials, utilitzant intervals de confiança al 95%. Totes les anàlisis estadístiques es van representar utilitzant Stata per Mac, versió 12.

En el segon estudi, es van utilitzar mètodes de regressió multivariable de Cox per a identificar els predictors de fractura en els pacients per intensió de tractar, independentment del compliment i de la persistència. A més, es van avaluar els factors de risc independents de temps fins a la primera fractura durant el tractament amb regressions multivariables de Fine & Gray per les anàlisis de supervivència competitiva en els escenaris de risc on, per definició, la interrupció terapèutica exclou les fractures durant el tractament (és a dir, només vam tenir en compte les fractures que havien tingut lloc abans de la interrupció terapèutica). Com a anàlisis de sensibilitat, també es va tenir en compte el risc de mortalitat competitiva utilitzant els mateixos models. Tots aquests models es van adaptar després de forma separada per a les fractures de maluc i per a les fractures

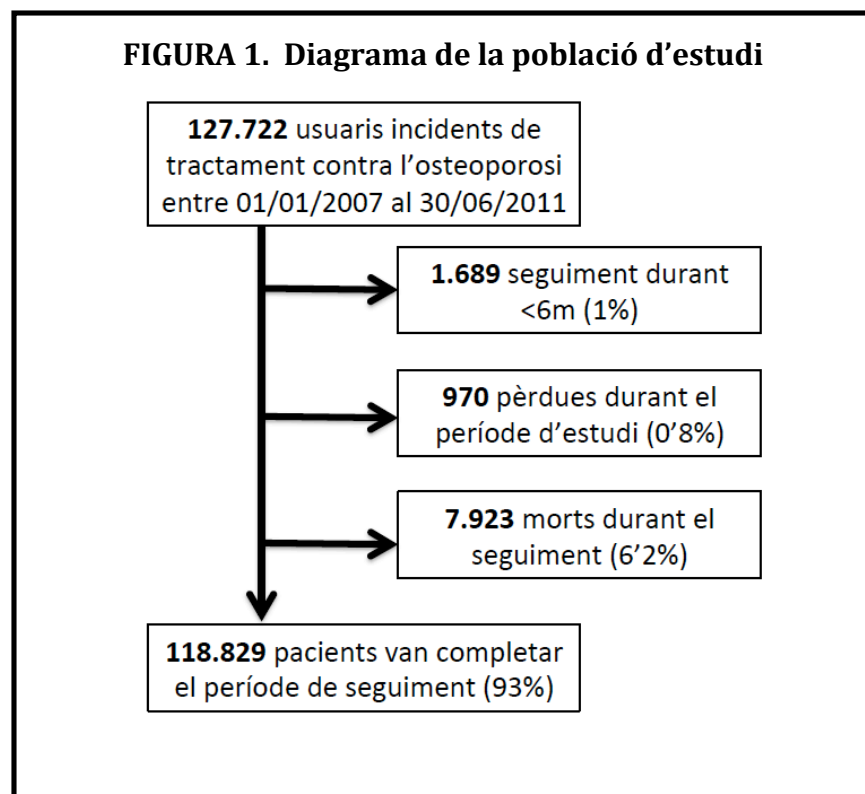
osteoporòtiques majors.

PART III. RESULTATS I DISCUSSIONS

ESTUDI DEL COMPLIMENT AMB ELS DIFERENTS FÀRMACS CONTRA L'OSTEOPOROSI

Resultats

Es van identificar 127.722 usuaris incidents de tractament contra l'osteoporosi entre l'01/01/2007 i el 30/06/2010. Com es veu a la Figura 1, només 1.689 van ser seguits durant menys de 6 mesos (1% dels participants aproximadament) i van ser eliminats al final del seguiment com és habitual en les anàlisis de supervivència. 118.829 (93,0%) van completar el període d'estudi, 970 (0,8%) es van perdre durant el seguiment, i 7.923 (6,2%) va morir durant aquest període. Les característiques basals de la població d'estudi es mostren en la taula 1. Els pacient que van morir durant el període d'estudi eren més grans i tenien més comorbiditats (mesurades per l'Índex de Charlson).



TAULA 1. Característiques basals de la població d'estudi en funció del seguiment

		Seguiment complet		Pèrdues seguiment		Morts seguiment	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
TOTAL	n= 127722	118829	93,04%	970	0,76%	7923	6,20%
Edat	Mitjana ± DE	66,90±11,07		72,60±12,88***		79,84±9,93***	
Gènere	Femení	91315	76,85%	767	79,07%	4543***	57,34%
	Masculí	27514	23,15%	203	20,93%	3380***	42,66%
IMC	No disponible	60342	50,78%	668***	68,87%	4381***	55,29%
	<18.5 kg/m ²	345	0,29%	2***	0,21%	72***	0,91%
	18.5 - 24.9 kg/m ²	12774	10,75%	68***	7,01%	995***	12,56%
	25.0 - 29.9 kg/m ²	24742	20,82%	141***	14,54%	1402***	17,70%
	30.0 - 34.9 kg/m ²	14839	12,49%	62***	6,39%	803***	10,14%
	>35.0 kg/m ²	5787	4,87%	29***	2,99%	270***	3,41%
Tabac	No disponible	25292	21,28%	359***	37,01%	1981***	25,00%
	Mai	70477	59,31%	444***	45,77%	4216***	53,21%
	Habitual	11978	10,08%	97***	10,00%	647***	8,17%
	Exfumador	11082	9,33%	70***	7,22%	1079***	13,62%
Alcohol	No disponible	75195	63,28%	749***	77,22%	5244***	66,19%
	Mai	33085	27,84%	174***	17,94%	2218***	27,99%
	Lleu/Moderat	9930	8,36%	42***	4,33%	430***	5,43%
	Greu	619	0,52%	5***	0,52%	31***	0,39%
MEDEA	No disponible	22514	19,94%	8	21,62%	1529*	20,64%
	1	22525	19,95%	12	32,43%	1504*	20,31%
	2	22588	20,01%	8	21,62%	1489*	20,10%
	3	22618	20,03%	4	10,81%	1356*	18,31%
	4	22662	20,07%	5	13,51%	1529*	20,64%
Charlson	0	75044	63,15%	568***	58,56%	2393***	30,20%
	1	25951	21,84%	202***	20,82%	2216***	27,97%
	2	11404	9,60%	117***	12,06%	1539***	19,42%
	3	4031	3,39%	50***	5,15%	879***	11,09%
	4	2399	2,02%	33***	3,40%	896***	11,31%
Fx prèvia	No	103562	87,15%	839	86,49%	6549***	82,66%
	Sí	15267	12,85%	131	13,51%	1374***	17,34%

*** p<0'001, ** p<0'01, * p<0'05

Com es veu en la taula 2, la persistència mitjana va ser del 33,7%. Per sobre d'aquesta mitjana trobem risedronat mensual (40,0%) i alendronat setmanal (39,9%), i per sota ibandronat mensual (35,8%), els anàlegs de la PTH (34%), bazedoxifèn (31,4%), risedronat setmanal (31,2%) i la resta de fàrmacs diaris: raloxifèn (22,7%), ranelat d'estranci (19,5%), alendronat diari (14,1%) i risedronat diari (7,7%). Pel què fa a l'abandonament, la mitjana va ser del 60,8%, per sobre de la mitjana (abandonament més freqüent) es van situar els fàrmacs diaris (risedronat, alendronat, raloxifèn, ranelat d'estranci i bazedoxifèn) i

risedronat setmanal; i per sota ibandronat mensual, els anàlegs de la PTH, alendronat setmanal i risedronat mensual. En la mateixa taula podem veure les taxes crues de canvi de fàrmac i de mortalitat per cada fàrmac.

TAULA 2. Persistència, abandonament i canvi en funció del fàrmac prescrit

		Persistent	Abandó.	Canvi	Mort	Total
Setmanals	ALN	22.012 (39.9%)	31.158 (56.5%)	1.530 (2.8%)	417 (0.8%)	55,117
	RIS	7.892 (31.2%)	15.668 (61.9%)	1.599 (6.3%)	153 (0.6%)	25,312
Mensuals	RIS	2.042 (40.0%)	2.525 (49.5%)	505 (9.9%)	28 (0.6%)	5,100
	IBN	4.750 (35.8%)	7.658 (57.7%)	778 (5.9%)	84 (0.6%)	13,270
Diaris	ALN	70 (14.1%)	373 (75.1%)	50 (10.0%)	4 (0.8%)	497
	RIS	33 (7.7%)	363 (84.4%)	34 (7.9%)	0 (0%)	430
	Raloxifèn	2.357 (22.7%)	7.598 (73.2%)	410 (4.0%)	12 (0.1%)	10,377
	Bazedoxifèn	173 (31.4%)	354 (64.3%)	24 (4.3%)	0 (0%)	551
	Ranelat d'estronci	2.768 (19.5%)	10.347 (73.0%)	996 (7.1%)	62 (0.4%)	14,173
Anàlegs de PTH		765 (34.0%)	1.285 (57.1%)	176 (7.9%)	23 (1.0%)	2,249
Total		42.862 (33.7%)	77.329 (60.8%)	6.102 (4.8%)	783 (0.6%)	127,076

ALN: Alendronat, RIS: Risedronat, IBN: Ibandronat, Abandó.: abandonament

La taula 3 mostra els resultats detallats per les modelitzacions de Fine & Gray per a l'estudi de l'associació entre el grup de fàrmacs i el risc de cessament del tractament durant el primer any. Risedronat mensual va ser l'únic fàrmac amb menor risc d'interrupció en comparació amb alendronat setmanal, amb una SHR ajustada de 0,86 (IC del 95% 0,83-0,89). Els usuaris de teriparatida van presentar un risc d'interrupció similar a alendronat setmanal durant el primer any (SHR ajustada 1,02 [0,98-1,07]), i la resta de fàrmacs van mostrar un risc major de cessament. Els fàrmacs amb el risc més alt d'interrupció van ser els

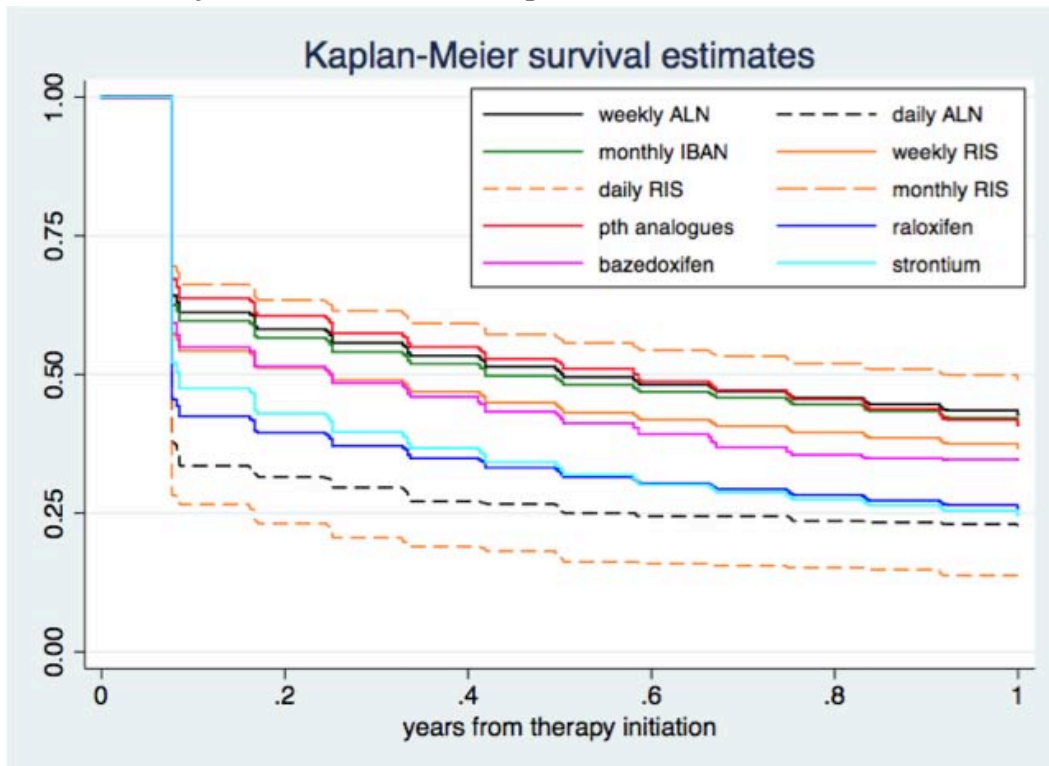
d'administració diària oral: SHR ajustada 1,86 [1,74-1,99] per risedronat diari; 1,64 [1,52-1,77] per a alendronat diari; 1,51 [1,48-1,53] per a ranelat d'estronci; 1,43 [1,40-1,45] per a raloxifèn; i 1,41 [1,22-1,59] per a bazedoxifèn. De forma coherent amb aquests resultats, la figura 2 mostra les corbes de Kaplan-Meier per a la persistència del tractament durant 1 any segons el fàrmac recomanat.

TAULA 3. Anàlisi de supervivència en funció del fàrmac prescrit

		HR NO AJUSTADA (IC 95%)		HR AJUSTADA MULTIVARIANT (IC 95%)	
Setmanals	ALN		REF		REF
	RIS	1,16 ***	(1,14-1,18)	1,12 ***	(1,10-1,14)
Mensuals	RIS	0,86 ***	(0,83-0,89)	0,89 ***	(0,86-0,92)
	IBN	1,04 ***	(1,02-1,06)	1,06 ***	(1,04-1,09)
Diaris	ALN	1,67 ***	(1,54-1,80)	1,64 ***	(1,52-1,77)
	RIS	2,00 ***	(1,87-2,13)	1,86 ***	(1,74-1,99)
	Raloxifèn	1,49 ***	(1,46-1,52)	1,43 ***	(1,40-1,45)
	Bazedoxifèn	1,22 ***	(1,12-1,33)	1,41 ***	(1,29-1,54)
	Ranelat d'estronci	1,48 ***	(1,46-1,51)	1,51 ***	(1,48-1,53)
Anàlegs PTH		1,02	(0,97-1,07)	1,02	(0,98-1,07)

*** $p < 0,001$ ALN: Alendronat, RIS: Risedronat, IBN: Ibandronat, HR: Hazard Ratio, IC: Índex de confiança, REF: referència

FIGURA 2. Corbes de Kaplan-Meier per a la persistència en el tractament durant un any en funció del fàrmac prescrit.



Finalment, la taula 4 mostra els resultats de l'associació entre el grup de fàrmacs i el risc d'interrupció a 1 any utilitzant la variable de desenllaç primària (*outcome* primari: interval de 6 mesos), la variable de desenllaç secundària (*outcome* secundari: interval de 12 mesos) i els dies coberts pel tractament (DDD). No van haver-hi diferències significatives en funció del mètode utilitzat, només risedronat mensual va mostrar un pitjor compliment utilitzant la definició de DDD però no amb d'*outcome* secundari, i teriparatida va mostrar pitjor compliment tan utilitzant l'*outcome* secundari i com la DDD.

TAULA 4. Anàlisi de sensibilitat en funció de la bretxa utilitzada

	6-month gap			12-month gap			DDD
	MV SHR ^s	95% CI		MV SHR ^s	95% CI		MV SHR ^s
Weekly ALN	REF			REF			REF
Daily ALN	1.64 ***	1.52	1.76	1.74 ***	1.61	1.88	2.29
Monthly IBAN	1.06 ***	1.04	1.08	1.11 ***	1.09	1.14	1.15
Weekly RIS	1.12 ***	1.10	1.14	1.15 ***	1.13	1.17	1.26
Daily RIS	1.85 ***	1.73	1.99	1.98 ***	1.84	2.12	2.61
Monthly RIS	0.89 ***	0.86	0.92	0.96 *	0.93	0.99	1.08
Teriparatida	1.03	0.98	1.08	1.10 ***	1.05	1.16	1.58
Raloxifene	1.43 ***	1.40	1.45	1.46 ***	1.43	1.49	1.67
Bazedoxifene	1.41 ***	1.29	1.54	1.53 ***	1.39	1.67	1.82
Strontium ranelate	1.50 ***	1.48	1.53	1.56 ***	1.53	1.59	1.82

ALN: Alendronat, IBAN: Ibandronat, RIS: Risedronat, MV SHR: MultiVariate Survival Hazard Ratio, IC: Interval de Confiança, REF: referència, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, Vermell: discordants

Discussió

Aquest és el primer estudi a nivell de l'estat espanyol que compara la persistència entre totes les drogues disponibles contra l'osteoporosi en una mateixa cohort.

Vam trobar que només un terç dels pacients persistien en el tractament inicialment prescrit, i que tan l'aturada en el tractament com el canvi de tractament van tenir lloc de forma precoç. Si ens fixem en les corbes de Kaplan-Meier es produeix una caiguda molt marcada del compliment (entre el 25% i el 75% aproximadament en funció del fàrmac) sobretot en els primers mesos, aquest fet estaria relacionat amb no-adherència "primària" que l'entendem com a aquella que es produeix quan el pacient no recull el fàrmac prescrit o només el pren una vegada. Les nostres troballes són consistents amb les d'estudis previs realitzats en països de característiques similars, tot i que la major part dels estudis publicats només inclouen bifosfonats orals(17,42).

Segons les nostres dades, la persistència a un any amb els fàrmacs diaris va variar entre el 7,5 i el 32%. Entre els fàrmacs setmanals va millorar lleugerament: entre el 30 i el 40% per als bifosfonats, i similar per a teriparatida (tot i que es va mostrar encara clarament insuficient per a arribar a rangs terapèutics). Entre els fàrmacs mensuals la persistència es va situar entre el 35 i el 40%. Si revisem la literatura, un estudi als EUA va reportar algunes millores en els bifosfonats de dispensació mensual(35), aquests resultats van demostrar un 10% menys d'abandonaments en comparació amb el fàrmac de referència que va ser alendronat setmanal, cosa que concordaria amb les nostres troballes pel què fa a risedronat mensual, però no concordaria amb les nostres dades sobre ibandronat mensual on el compliment no és millor.

El nostre estudi presenta un comportament pel què fa a la presa de medicació equivalent a estudis similars (persistència a un any del 33,7%). En els estudis on trobem millors taxes de persistència també s'objectiva una menor proporció de pacients en prevenció primària i una menor proporció d'homes respecte la nostra mostra. Per exemple, Hadji et al(17) van objectivar una persistència a l'any amb bifosfonats orals del 27,9% (utilitzant una bretxa de tractament més curta que el nostre estudi, de 30 dies) sense diferències entre administració mensual i setmanal; en el cas de Netelenbos et al(18) la persistència a l'any va ser del 43%: 46% amb fàrmacs mensuals, 42-53% amb els setmanals i 23-40% per a les medicacions diàries, i van incloure pacients amb una edat similar als nostres participants d'estudi (69,2 anys); i Confavreux et al(24) que van trobar una persistència global del 34% (la millor amb fàrmacs mensuals, del 50%, i del 37% en els setmanals). A més, Lo et al(36), que van estudiar la persistència utilitzant la base de dades de recerca de medicina general (equivalent a la nostra atenció primària) en dones incidents de tractament amb bifosfonats, raloxifèn o ranelate d'estronci, van trobar que un 44% continuaven el tractament després de 6 mesos, un 32% després d'1 any, un 16% als 3 anys i un 9% als 5 anys des de l'inici. Finalment, Burden et al(38) van trobar la millor persistència: 63% a l'any, però els participants eren més grans (75,6 anys), i en el segon any la persistència havia caigut al 46%, i al 12% als 9 anys.

Una troballa no reportada en altres estudis, és que molts pacients que interrompen el tractament amb bifosfonats, el reinicien després d'una bretxa més gran a la utilitzada habitualment de 30 o 60 dies (21). En sabem poc sobre el per què aquests pacients reprendrien el tractament o el canviarien per un de classe similar, però un estudi previ(38) ha identificat que la proporció de pacients que

persisteixen en el tractament augmenta des del 63% al primer any fins al 12% després de 9 anys de seguiment. Aquest mateix estudi també va identificar que la majoria dels pacients experimentava un o més períodes de no tractament: entre els 213.029 nous usuaris amb almenys 5 anys de seguiment, un 24% dels pacients va experimentar almenys un període de no seguiment i un 37% més d'un, només el 14% d'aquests va suspendre el tractament definitivament. Utilitzant una bretxa més permissiva de 120 dies per definir el no-compliment, van augmentar les taxes de persistència i es van identificar menys usuaris amb períodes de no-tractament: la persistència a 1 any va augmentar del 63% utilitzant la bretxa de 60 dies, al 77% amb la bretxa de 120 dies. Una altra troballa destacada va ser que si durant el primer any de seguiment un 7% havia canviat de bifosfonat, quan es va mirar tot el seguiment aquest percentatge va augmentar fins al 37%, sent etidronat el bifosfonat canviat més freqüentment. Tenint en compte tot això, i tenint en compte les peculiaritats de la prescripció a Catalunya, vam escollir la bretxa de 6 mesos i la vam comparar amb la bretxa de 12 mesos i amb els dies coberts de tractament (DDD). L'anàlisi de sensibilitat va mostrar que els resultats eren robustos, i que la definició utilitzada per a la persistència no era rellevant per a estimar la persistència.

El nostre estudi té diverses limitacions. En primer lloc, no podem assegurar que els pacients que estan rebent un fàrmac de la farmàcia, realment se l'estiguin prenent. A més, tampoc podem saber el motiu de l'abandonament del tractament o el canvi de fàrmac, que podria incloure decisions mèdiques o per les característiques del pacient que no hem pogut avaluar. Per altra banda, aquest és un estudi observacional que, tot i que hem ajustat per múltiples variables, pot estar incloent confusors residuals que tampoc podem tenir en compte. Una preocupació especial

que afecta als estudis farmaco-epidemiològics són els confusors per indicació, és a dir, els pacient que reben un determinat fàrmac que se surt de la guia per a una raó “especial” referent al pacient, per exemple, per efectes secundaris que el seu metge ja coneix, per una severitat especial de la malaltia, etc. A més, també hem de tenir en compte que hi ha un cert biaix en pacients “especials” pel què fa a les medicacions de nova aparició, això podria explicar alguna de les observacions referides a aquests fàrmacs però no de la resta. Tenint en compte tot això, caldrien estudis experimentals (randomitzats i controlats) per a establir la possible relació de causalitat entre les nostres troballes.

Els punts forts del nostre estudi són la grandària de la mostra i la representativitat de les dades utilitzades: SIDIAP cobreix més del 80% de la població total de Catalunya i la informació està codificada en les condicions de pràctica clínica real, diferents als ajustaments restrictius necessaris per als assajos clínics controlats. A més, la informació recopilada sobre la dispensació de farmàcia comunitària és detallada i probablement més fiable que la reportada pels propis pacients o per les prescripcions mèdiques.

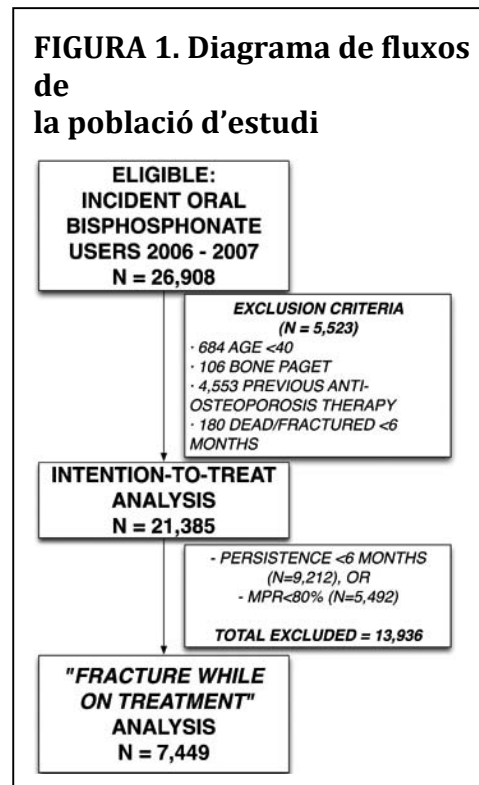
CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS QUE PATEIXEN FRACTURES DURANT EL TRACTAMENT

Resultats

El nombre total d'usuaris incidents de tractament amb bifosfonats orals a SIDIAP en els anys 2006-2007 va ser de 26.908.

Després d'excloure 5.523 pacients que no complien els criteris d'inclusió van quedar 21.385 participants per a l'anàlisi.

D'aquests participants, només 7.449 (34,8%) van completar els 6 mesos de tractament i, en general, van mostrar una alta adherència al tractament (MPR \geq 80%), per tant, es van incloure a l'estudi de predictors de fractura durant el tractament.



Un total de 2.026 usuaris respecte els 21.385 incidents de tractament amb bifosfonats orals (9,5%) van patir almenys una fractura durant el període d'estudi.

De la mateixa manera, 617 dels 7.449 pacients que van mostrar més adherència al tractament (8,3%) també es van fracturar. La taxa d'incidència no ajustada de fractura durant el tractament va ser de 3'4/100 persones-any [IC 95% 3'1 – 3'7]. A la taula 1 es mostren les característiques basals de la població d'estudi, ja sigui per al total de pacients incidents de tractament amb bifosfonats orals, com per als pacients que van completar almenys 6 mesos de tractament.

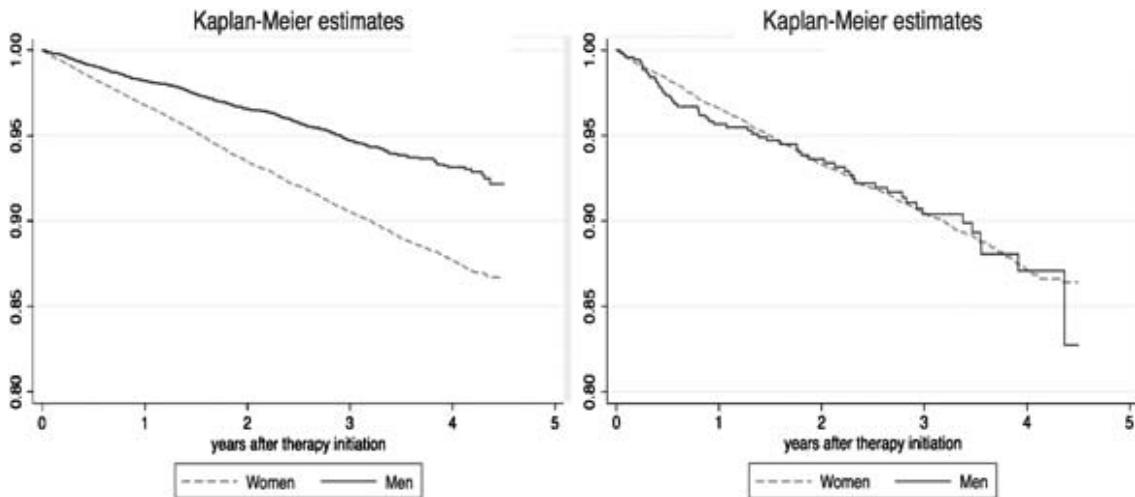
TAULA 1. Característiques basals de la població d'estudi

		Persisting and adhering to treatment N = 7,449		All Incident bisphosphonate users N = 21,385	
Sex	Male	750	10%	5119	24%
Age	<=60 years	1939	26%	6181	29%
	60-80 year	4706	63%	12573	59%
	>80 years	804	11%	2631	12%
BMI	Missing	1043	14%	3654	17%
	<18.5	49	1%	126	1%
	18.5-25	1576	21%	4130	19%
	25-30	2698	36%	7524	35%
	30-35	1513	20%	4335	20%
	>35	570	8%	1616	8%
Nationality	Spain	7354	99%	21027	98%
	Others	95	1%	358	2%
Smoking	Missing	714	10%	2404	11%
	Never	5852	79%	15219	71%
	Ex	395	5%	1636	8%
	Current	488	7%	2126	10%
Drinking	Missing	1407	19%	4861	23%
	Never	4805	65%	12502	58%
	Moderate	1171	16%	3777	18%
	Severe	66	1%	245	1%
Previous Fracture	No	6088	82%	18308	86%
	>6m ago	752	10%	1783	8%
	<6m ago	609	8%	1294	6%
Vitamin D deficiency		41	1%	81	0%
PPI user		4546	61%	12804	60%
Calcium/D supplement user		2322	31%	5193	24%
Oral corticosteroid user		1245	17%	3266	15%
HRT user		249	3%	567	3%
Number of Co-morbidities	0	5602	75%	15250	71%
	1	1585	21%	5070	24%
	2	242	3%	962	4%
	≥ 3	20	0%	103	0%
Osteoporosis		1928	26%	4090	19%
Inflammatory arthritis		253	3%	570	3%

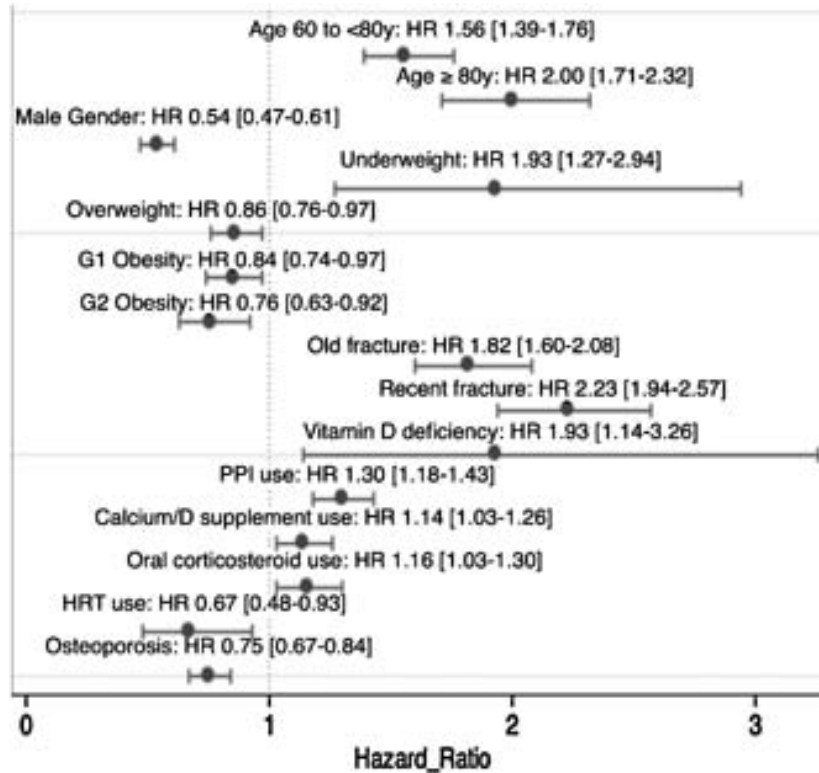
La figura 2 mostra les estimacions de Kaplan-Meier de la probabilitat acumulada de fractura en ambdues poblacions i estratificada per sexe. En elles podem veure

un excés de risc de fractura només per a les dones de la cohort per intenció de tractar (no adherents ni persistents) que no trobem en l'anàlisi per "fractura durant el tractament" (pacients complidors).

FIGURA 2. Probabilitat de fractura en usuaris incidents de tractament amb bifosfonats segons estimacions de Kaplan-Meier. En l'anàlisi per intenció de tractar (esquerra) i en fractura durant el tractament, "per protocol" (dreta)



Els factors de risc de fractura i els factors protectors per a la cohort per intenció de tractar (de tots els usuaris incidents) es mostren a la Figura 3. Els factors de risc inclouen: edat, índex de massa corporal (baix pes), fractura prèvia, dèficit de vitamina D i ús previ d'inhibidors de la bomba de protons, glucocorticoides orals, i suplementes de calci/vitamina D. Per contra, el sexe masculí, el sobrepès, l'obesitat, el diagnòstic d'osteoporosi i el tractament hormonal substitutiu es van associar amb un risc menor de fractura. En aquesta població, els predictors reversibles (dèficit de vitamina D i l'ús d'inhibidors de la bomba de protons) sumaven el 16% de les fractures observades de forma precoç després de l'inici del tractament.

FIGURA 3. Predictors de fractura durant el tractament en usuaris incidents de tractament amb bifosfonats i segons l'anàlisi per intensió de tractar (ITT)

Els factors de risc per a la fractura de maluc i per a les altres fractures osteoporòtiques en aquesta cohort es mostren a les taules 2 i 3 respectivament.

TAULA 2. Predictors de fractura de maluc

		Hip fractures (N=256)	
		SHR [95%CI]	p-val
Age	<60 years	REFERENCE	
	60 to <80 y	4.40 [2.64 - 7.34]	p<0.001
	≥ 80 years	13.48 [7.89 - 23.05]	p<0.001
BMI	Normal W	REFERENCE	
	UnderW	2.36 [0.94 - 5.93]	p=0.07
	OverW	0.60 [0.43 - 0.83]	p=0.003
	OB grade I	0.65 [0.45 - 0.95]	p=0.027
	OB grade II	0.42 [0.22 - 0.81]	p=0.009
Previous fracture history	None	REFERENCE	
	Old Fx	1.84 [1.26 - 2.70]	p=0.002
	Recent Fx	2.73 [1.92 - 3.88]	p<0.001

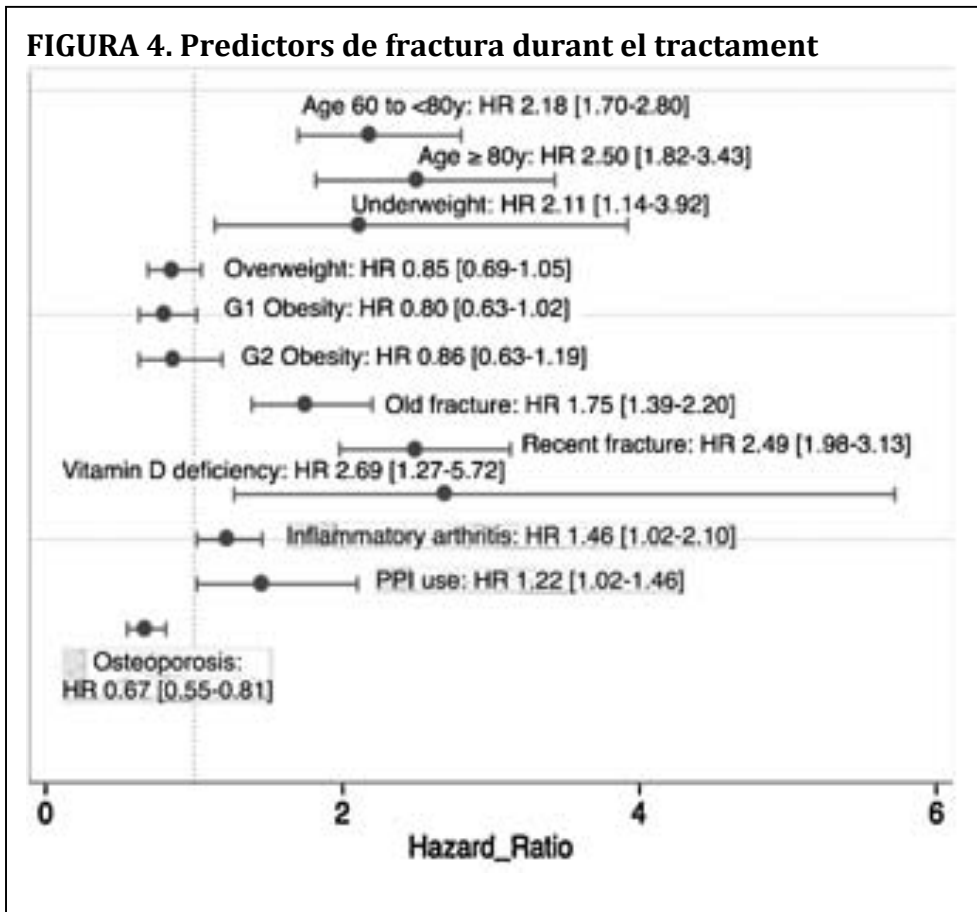
Y: years, BMI: Body Mass Index, W: weight, OB: OBesity, Fx: fracture

TAULA 3. Predictors de fractura osteoporòtica major

		Major fractures (N=811)	
		SHR [95%CI]	p-val
Age	<i><60 years</i>	REFERENCE	
	<i>60 to <80 y</i>	1.32 [1.10 – 1.57]	p=0.002
	<i>≥ 80 years</i>	1.67 [1.32 – 2.11]	p<0.001
Vitamin D deficiency		2.38 [1.11 – 5.14]	p=0.027
User of PPI		1.41 [1.22 – 1.65]	p<0.001
Previous fracture history	<i>None</i>	REFERENCE	
	<i>Old Fx</i>	1.89 [1.54 - 2.33]	p<0.001
	<i>Recent Fx</i>	2.01 [1.60 – 2.53]	p<0.001

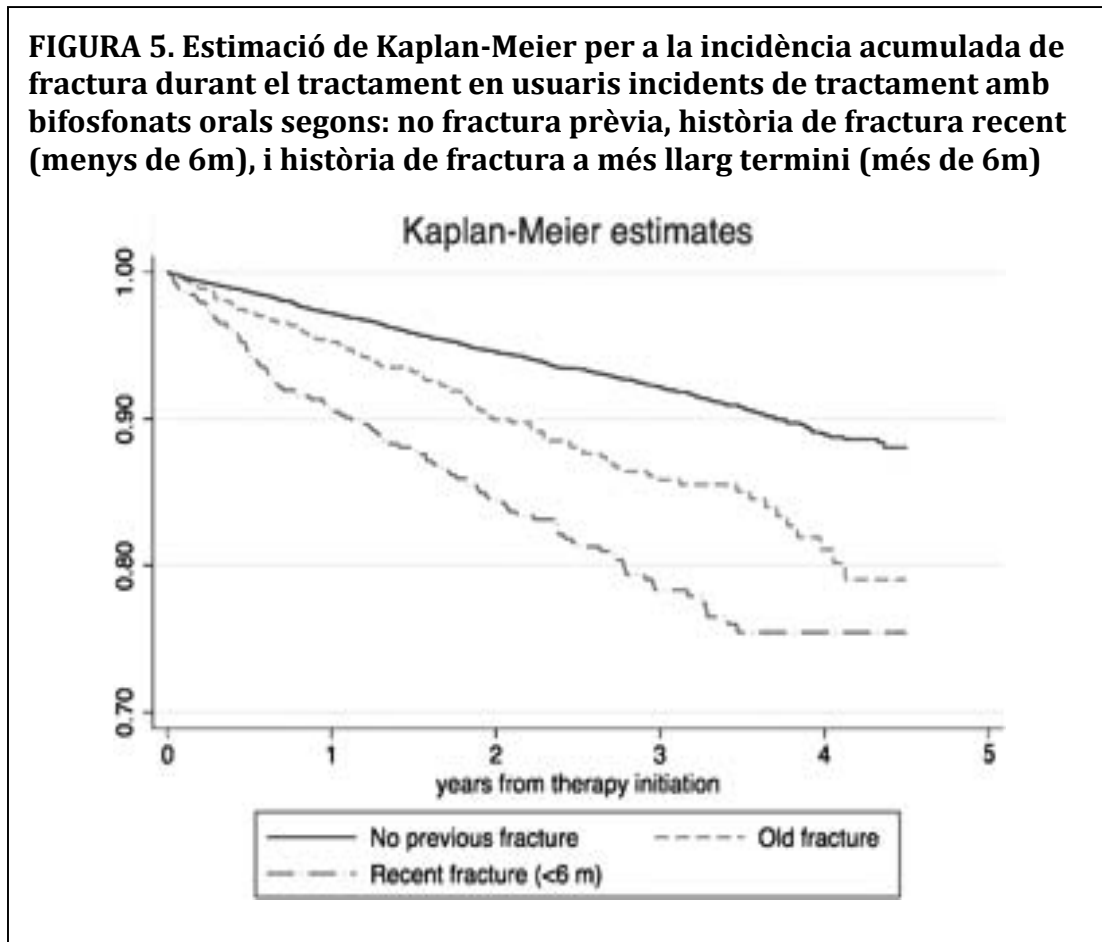
Y: years, PPI: Proton Pump Inhibitor, Fx: fracture

En l'anàlisi per fractura-durant-el-tractament (pacients adherents i persistents), el diagnòstic d'osteoporosi va ser l'únic factor protector, mentre que l'edat avançada, la història de fractura prèvia, el baix pes, les artritis inflamatòries, el dèficit de vitamina D i l'ús d'inhibidors de la bomba de protons es van relacionar amb un risc augmentat de fractura [Figura 4].



La probabilitat de fractura durant el tractament va ser més gran en els pacients amb fractura prèvia recent (en els 6 mesos abans de començar el tractament amb bifosfonats orals) que en els que, o bé no tenien antecedents de fractura, o bé havien patit una fractura feia més de 6 mesos [Figura 5]. Entre aquests, els predictors reversibles (dèficit de vitamina D i ús d'inhibidors de la bomba de protons) suposaven aproximadament el 13% de les fractures observades.

FIGURA 5. Estimació de Kaplan-Meier per a la incidència acumulada de fractura durant el tractament en usuaris incidents de tractament amb bifosfonats orals segons: no fractura prèvia, història de fractura recent (menys de 6m), i història de fractura a més llarg termini (més de 6m)



Els predictors fractura de maluc i les altres fractures osteoporòtiques durant el tractament es mostren a les taules 4 i 5, respectivament. El risc de mortalitat competitiva no va modificar els factors predictors de risc, o la grandària del seu efecte (i, per tant, no se'n presenten les dades).

TAULA 4. Predictors de fractura de maluc durant el tractament

		Hip fracture while on treatment (N=63)	
		SHR [95%CI]	p-val
Age	<i><60 years</i>	REFERENCE	
	<i>60 to <80 y</i>	3.69 [1.26 - 10.81]	p=0,017
	<i>≥ 80 years</i>	7.56 [2.37 - 24.15]	p=0,001
BMI	<i>Normal W.</i>	REFERENCE	
	<i>Underweight</i>	5.17 [1.39 - 19.25]	p=0,014
Previous fracture history	<i>None</i>	REFERENCE	
	<i>Old Fx</i>	3.06 [1.59 - 5.91]	p=0,001
	<i>Recent Fx</i>	3.79 [1.97 - 7.29]	p<0,001
Recorded Osteoporosis		0.40 [0.20 - 0.79]	p=0,008

Y: years, BMI: Body Mass Index, W: weight, Fx: fracture

TAULA 5. Predictors de fractura major durant el tractament

		Major fracture while on treatment (N=230)	
		SHR [95%CI]	p-val
Age	<i><60 years</i>	REFERENCE	
	<i>60 to <80 years</i>	2.00 [1.34 - 2.97]	p=0,001
	<i>≥ 80 years</i>	2.24 [1.34 - 3.76]	p=0,002
Previous fracture history	<i>None</i>	REFERENCE	
	<i>Old fracture</i>	1.88 [1.31 - 2.69]	p=0,001
	<i>Recent fracture</i>	2.04 [1.37 - 3.02]	p<0,001

Discussió

Hem demostrat que les fractures incidents no són quelcom excepcional en els pacients en tractament amb bifosfonats orals: almenys un 10% d'ells patiran una fractura durant els 5 anys després de l'inici del tractament, i fins i tot en el millor dels escenaris (aquells pacients amb el millor compliment) un 3'4% d'ells es fracturaran cada any.

Hem aportat factors de risc i factors protectors per a fractures incidents en pacients que inicien tractament amb bifosfonats orals i que inclouen l'edat, el gènere, l'IMC, la història de fractures, el dèficit de vitamina D, l'ús d'inhibidors de la bomba de protons, de corticoides orals, de suplementes de calci i vitamina D, i tractament hormonal substitutiu.

Aquest és un de pocs estudis que aporta dades acurades d'adherència i persistència, i com que hem utilitzat mètodes de supervivència competitiva per a estudiar els predictors de fractura durant el tractament tenint en compte la discontinuació terapèutica, les fractures "durant el tractament" no van ser considerades si tenien lloc després d'haver finalitzat el tractament. Utilitzant aquests mètodes, hem pogut demostrar que els pacients més grans, els de menor índex de massa corporal i els que presenten una història prèvia de fractura, artritis inflamatòries, dèficit de vitamina D i ús d'inhibidors de la bomba de protons tenien un risc augmentat de fractura, fins i tot si persistien i eren adherents al tractament prescrit.

Estudis previs han demostrat de forma consistent que la baixa adherència s'associa a un risc augmentat de fractura(20). Així mateix, alguns estudis mostren que l'ús previ de tractament hormonal substitutiu s'associa a una millor adherència al

tractament amb bifosfonats orals (menor risc de fractura), mentre que l'ús previ de glucocorticoides orals en prediu un compliment escàs(2,36) i que, per tant, comporta un major risc de fractura. Al nostre estudi veiem que aquests factors apareixen com a predictors de fractura en els usuaris incidents del tractament amb bifosfonats orals, però no en l'anàlisi de risc competitiu de "fractura durant el tractament" (en aquells pacients complidors). Aquesta troballa podria estar indicant que aquests dos factors incidirien més sobre el risc d'incompliment terapèutic que sobre el risc de fallada en el tractament *per se*. De forma similar, quan veiem que el gènere masculí protegiria en el risc de fractura en l'anàlisi dels usuaris incidents (figura 3), però no en els pacients complidors (figura 4) estaríem veient el mateix fenomen: sembla que els homes es fracturen més però no és tant pel propi gènere sinó perquè són pitjors complidors. De fet, en un estudi previ del nostre grup que està en revisió, s'observa que el factor de risc més important de no compliment seria el gènere masculí.

Per contra, l'edat avançada, la història de fractura prèvia, el dèficit de vitamina D, l'ús d'inhibidors de la bomba de protons i el baix pes semblarien predictors de fractura tant en usuaris incidents com en els complidors, cosa que suggeriria que podrien ser predictors reals d'una inadequada resposta al tractament amb bifosfonats.

- L'edat avançada ha estat descrita en diferents estudis com a predictor de resposta inadequada al tractament amb bifosfonats amb un efecte de mida i direcció similars(29).
- De forma similar, el dèficit de vitamina D ha estat mostrat com a predictor de resposta inadequada en un estudi multicèntric dut a terme pel nostre grup(32).

- La història de fractura prèvia emergeix com a factor de risc de fractura durant el tractament en tots els estudis publicats sobre la matèria fins avui(11,29,30,33). S'ha especulat sobre si aquest podria ser degut a un inici tardà del tractament anti-resortiu, i que aquests pacients es podrien beneficiar d'un inici del tractament més precoç(31).
- La història d'artritis inflamatòria apareix com a predictor de resposta inadequada a l'estudi OSSO(11), però no en un estudi recent d'Abrahamsen et al(33). Les nostres dades donarien suport a l'últim.

Hem demostrat que el baix pes i l'ús d'inhibidors de la bomba de protons també són factors predictors de fallada en el tractament.

- El primer cas és relativament poc freqüent, i s'ha associat en el passat amb un risc augmentat de fractura de maluc, de pelvis i d'avantbraç(43).
- Pel contrari, una interacció potencial entre el tractament amb bifosfonats orals i el tractament amb inhibidors de la bomba de protons podria ser rellevant a la pràctica clínica: més del 60% dels participants en el nostre estudi prenen inhibidors de la bomba de protons en el moment que van iniciar bifosfonats. Estudis previs sobre els efectes dels inhibidors de la bomba de protons i el risc de fractura han obtingut dades contradictòries(44), però força d'ells han informat d'una possible interacció sobre l'eficàcia dels bifosfonats orals. Un estudi d'Abrahamsen et al(40), va demostrar una reducció significativa de l'eficàcia antifractura d'alendronat quan es prenia de forma concomitant amb inhibidors de la bomba de protons, que es va confirmar en un estudi més recent del mateix autor(33).

La troballa que el diagnòstic d'osteoporosi es relaciona amb una disminució dels risc de fractura és *contra-intuïtiva* i no ha estat valorada fins al moment. La manca

de dades sobre la densitat mineral òssia o altres biomarcadors a SIDIAP ens impediran explotar aquestes dades en un futur, però estem segurs que es tracta d'un artefacte de codi: el diagnòstic d'osteoporosis a l'atenció primària pot estar revelant únicament un més alt coneixement de l'existència de la malaltia, més que del fet que el coneixement de la malaltia impliqui una millor adherència al tractament. També, atès l'alt índex de malaltia no diagnosticada, podria indicar una millor i més precoç atenció mèdica amb un risc de fractura incident disminuït.

Quan es va dissenyar el nostre estudi i es va especificar el pla d'anàlisi no hi havia cap definició de fallada del tractament(31). Per tant, vam utilitzar el criteri de presència de com a mínim una fractura per fragilitat durant el tractament. Els nostres resultats no necessàriament es van traslladar a aquells pacients que van patir dos o més fractures, pel què aquest és el motiu pel qual no utilitzem el terme "fallada de tractament" com un *outcome* de la nostra anàlisi sinó que el definim com a "fractura durant el tractament".

Els pacients no adherents no han estat analitzats al nostre estudi perquè la pregunta estava adreçada als factors limitants en la resposta al tractament quan l'exposició al fàrmac havia assolit nivells suficients (d'adherència) que n'asseguessin eficàcia. Nombroses publicacions han demostrat un risc augmentat de fractura en els mal o no complidors(20). Tot i això, és pot interpretar com un resultat que apuntaria cap a la mateixa direcció la proporció major de fractures durant el tractament en general en els no-adherents (9'5%) respecte les fractures en els pacients adherents (8'3%).

Una possible explicació per a les nostres troballes es basa en la hipòtesis de la contínua remodelació òssia amb un balanç negatiu i un deteriorament estructural

però, malauradament, la naturalesa del nostre estudi no permet l'anàlisi dels marcadors de remodelació òssia o del deteriorament de la densitat mineral òssia que ens permetin confirmar la nostra hipòtesi. De totes maneres, tenint en compte les dades de què disposem (el potent efecte supressor en la taxa de remodelació dels bifosfonats, superior al 90% en termes de freqüència d'activació per a alendronat(45)), i les dades sobre la manca d'associació entre els marcadors de remodelació i la inadequada resposta als antiressortius(32) ens fa sospitar que poden haver-hi altres factors que juguin algun paper en aquest àmbit. Per exemple, que un grau de dany estructural massa avançat fes que l'efecte dels antiressortius no fos prou potent com per restaurar els mecanismes de compensació òssia(31,32) o, en altres paraules, que el antiressortius estiguessin sent prescrits massa tard pel què fa a la història natural del deteriorament ossi.

La principal limitació del nostre estudi és la manca de validació individual de les fractures observades. No obstant això, la codificació de les fractures clíniques ha estat validada en la base de dades SIDIAP i ha demostrat ser altament específica en comparació als estudis de cohort prospectius i als de la base de dades d'admissions hospitalària(12,46). A més, l'anàlisi dels predictors de fractura durant el tractament en una cohort de pacients que s'adhereixen a la teràpia és potencialment propens a la confusió condicional. No obstant això, l'anàlisi dels predictors de fractura entre tots els usuaris incidents del tractament amb bifosfonats superaria aquest punt.

Els punts forts del nostre estudi són la grandària de la mostra i l'alta representativitat de les dades utilitzades: SIDIAP cobreix una mostra de més de 80% de la població total de Catalunya i la informació està codificada en les

condicions de pràctica real. A més, la informació recollida pels bifosfonats dispensats és detallada i probablement és més fiable que la proporcionada per pacients o per prescriptors de primària.

PART IV. CONCLUSIONS

Per una banda, la interrupció precoç dels tractaments actuals per a l'osteoporosi és molt freqüent. En les nostres dades, els usuaris de risedronat mensual, alendronat setmanal i teriparatida (els tres fàrmacs amb la persistència més alta en els nostres estudis) van obtenir persistències del 40% aproximadament després del primer any. En canvi, els usuaris de fàrmacs diaris orals van mostrar entre un 40 i un 60% de risc major per al cessament al cap d'un any respecte d'alendronat setmanal que va ser el fàrmac de referència. Seria interessant, de cara a nous estudis, poder investigar en aspectes que no s'han tingut tan en compte en bases de dades poblacionals (com els aspectes més psicològics) de cara a poder millorar els tractaments per què siguin més fàcils de ser seguits pels pacients.

Per altra banda, hi ha una sèrie de variables clíniques que s'associen amb major risc de fractures durant el tractament amb bifosfonats orals. A més, algunes característiques dels pacients que inclouen l'edat, l'índex de massa corporal, la història de fractura prèvia, les artritis inflamatòries, el dèficit de vitamina D i l'ús d'inhibidors de la bomba de protons, prediuen l'aparició d'aquestes fractures durant el tractament, independentment de l'adherència, la persistència i el compliment. La informació sobre aquestes variables està disponible tant per les condicions de la pràctica clínica real de l'atenció primària com per les de l'especialitzada. Caldria que aquesta informació fos tinguda en compte per al disseny d'intervencions per millorar l'adherència al tractament i reduir el risc de fractura en pacients d'alt risc.

REFERÈNCIES

1. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Apr;19(4):399–428.
2. Curtis JR, Xi J, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, et al. Improving the prediction of medication compliance: the example of bisphosphonates for osteoporosis. *Med Care*. 2009 Mar;47(3):334–41.
3. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Feb;23(2):433–43.
4. Olsen KR, Hansen C, Abrahamsen B. Association between refill compliance to oral bisphosphonate treatment, incident fractures, and health care costs--an analysis using national health databases. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Oct;24(10):2639–47.
5. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA, MEDOS Study Group. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1992 Nov;2(6):298–302.
6. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 May;22(5):1277–88.
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006 Dec;17(12):1726–33.
8. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993 May 1;137(9):1001–5.
9. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003 May;32(5):468–73.
10. Jakob F, Marín F, Martín-Mola E, Torgerson D, Fardellone P, Adami S, et al. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2006 Aug;99(8):531–43.
11. Cooper C, Jakob F, Chinn C, Martin-Mola E, Fardellone P, Adami S, et al. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008 Apr;19(4):493–501.
12. Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM, et al. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in

Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:79.

13. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta160>

14. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta161>

15. osteo-guidelines-2010.pdf [Internet]. [cited 2015 Jan 15]. Available from: <https://www.aace.com/files/osteo-guidelines-2010.pdf>

16. GPC_476_Osteoporosis_AIAQS_compl.pdf [Internet]. [cited 2015 Jan 15]. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_476_Osteoporosis_AIAQS_compl.pdf

17. Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcia M, Kostev K, Steinle T. GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Jan;23(1):223–31.

18. Netelenbos JC, Geusens PP, Ypma G, Buijs SJE. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis--a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 May;22(5):1537–46.

19. García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135–45.

20. 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 J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2004 Dec;15(12):1003–8.

21. Cotté F-E, Mercier F, De Pouvourville G. Relationship between compliance and persistence with osteoporosis medications and fracture risk in primary health care in France: a retrospective case-control analysis. *Clin Ther*. 2008 Dec;30(12):2410–22.

22. Landfeldt E, Lundkvist J, Ström O. The societal burden of poor persistence to treatment of osteoporosis in Sweden. *Bone*. 2011 Feb;48(2):380–8.

23. 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 Sep;21(9):1453–60.

24. Confavreux CB, Canoui-Poitaine F, Schott A-M, Ambrosi V, Tainturier V, Chapurlat RD. Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective

study in a comprehensive health insurance database. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2012 Apr;166(4):735–41.

25. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2008 Jun;19(6):811–8.

26. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2007 Feb;11(4):1–134.

27. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2005 Jun;9(22):1–160.

28. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Dec;82(12):1493–501.

29. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S, et al. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2008 Aug;19(8):1219–23.

30. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2006 Oct;21(10):1565–70.

31. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2012 Dec;23(12):2769–74.

32. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón JL, et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012 Apr;27(4):817–24.

33. Abrahamsen B, Rubin KH, Eiken PA, Eastell R. Characteristics of patients who suffer major osteoporotic fractures despite adhering to alendronate treatment: a National Prescription registry study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2013 Jan;24(1):321–8.

34. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2007 Jun;18(6):711–9.

35. Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. *Am J Med.* 2007 Mar;120(3):251–6.

36. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly

- alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(6):922–8.
37. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2414–9.
38. Burden AM, Paterson JM, Solomon DH, Mamdani M, Juurlink DN, Cadarette SM. Bisphosphonate prescribing, persistence and cumulative exposure in Ontario, Canada. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012 Mar;23(3):1075–82.
39. Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, LeLorier J. Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009 Aug;20(8):1369–76.
40. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 13;171(11):998–1004.
41. Premaor MO, Compston JE, Fina Avilés F, Pagès-Castellà A, Nogués X, Díez-Pérez A, et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1771–7.
42. Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):268–74.
43. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):294–300.
44. De Vries F. Inverse association between duration of use of acid-suppressive medications and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 13;171(11):1044; author reply 1044.
45. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, et al. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1244–53.
46. Ramos R, Balló E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, et al. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2012 Jan;65(1):29–37.

ANNEX. CÒPIA DELS ARTICLES PUBLICATS

Aquesta tesi doctoral ha estat basada en les següents publicacions:

Article 1.

Carbonell-Abella C, Pagès-Castellà A, Javaid MK, Nogués X, Farmer AJ, Cooper C, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. **Early (1-year) discontinuation of diferent anti-osteoporosis medications compared: a population-based cohort study.** Calcif Tissue Int. 2015 July 23. [EPUB ahead of print] PMID: 26202819

Article 2.

Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X, Arden NK, Cooper C, Diez-Perez A. **Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study.** J Bone Miner Res. 2014 Jan;29(1):268-74. Doi: 10.1002/jbmr.2011. PMID: 23761350

Early (1-year) Discontinuation of Different Anti-osteoporosis Medications Compared: A Population-Based Cohort Study

C. Carbonell-Abella^{1,2} · A. Pages-Castella¹ · M. K. Javaid^{3,4} · X. Nogues⁵ ·
A. J. Farmer⁶ · C. Cooper^{3,4} · A. Diez-Perez⁵ · D. Prieto-Alhambra^{1,3,4,5}

Received: 10 March 2015 / Accepted: 14 July 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract Although a number of reports suggest very low persistence with oral bisphosphonates, there is limited data on persistence with other anti-osteoporosis medications. We compare rates of early discontinuation (in the first year) with all available outpatient anti-osteoporosis drugs in Catalonia, Spain. We conducted a population-based retrospective cohort study using data from the SIDIAP database. SIDIAP contains computerized primary care records and pharmacy dispensing data for >80 % of the population of Catalonia (>5 million people). All SIDIAP participants starting an anti-osteoporosis drug between 1/1/2007 and 30/06/2011 (with 2 years wash-out) were included. We modelled persistence as the time between first prescription and therapy discontinuation (refill gap of at least 6 months) using Fine and Gray survival models with competing risk for death. We identified 127,722 patients who started any anti-osteoporosis drug in the study period. The most commonly prescribed drug was weekly alendronate ($N = 55,399$). 1-Year persistence ranges from 40 % with monthly risedronate to 7.7 % with daily risedronate, and

discontinuation was very common [from 49.5 % (monthly risedronate) to 84.4 % (daily risedronate)] as was also switching in the first year of therapy [from 2.8 % (weekly alendronate) to 10 % (daily alendronate)]. Multivariable-adjusted models showed that only monthly risedronate had better one-year persistence than weekly alendronate and teriparatide equivalent, whilst all other therapies had worse persistence. Early discontinuation with available anti-osteoporosis oral drugs is very common. Monthly risedronate, weekly alendronate, and daily teriparatide are the drugs with the best persistence, whilst daily oral drugs have 40–60 % higher first-year discontinuation rates compared to weekly alendronate.

Keywords Electronic health records · Epidemiology · Medication adherence · Osteoporosis · Catalonia · Primary health care

Introduction

The primary challenge in treating chronic illness today is that many patients do not take their medications correctly [1]. There has been much concern about the negative consequences of poor compliance and persistence with oral osteoporosis medications [2, 3].

Prior systematic reviews have documented that many patients discontinue oral medications for osteoporosis soon after treatment initiation, with a rapid drop in persistence in the first 3 months, followed by a slower decline over ensuing months: fewer than half the patients persist with osteoporosis drugs for a full year [4–6], with estimates ranging between 18 and 78 % for bisphosphonates [7]. The effectiveness of anti-osteoporotic drugs is compromised by this poor adherence to treatment: a significant proportion of patients

✉ D. Prieto-Alhambra
daniel.prietoalhambra@ndorms.ox.ac.uk

¹ GREMPAL Research Group, IDIAP Jordi Gol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

² Institut Català de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

³ Oxford NIHR BRU, NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK

⁴ MRC Lifecourse Epidemiology Unit, Southampton, UK

⁵ Musculoskeletal Research Unit, FIMIM, Parc Salut Mar, and RETICEF, Barcelona, Spain

⁶ Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

abandon their treatment within 6 months of initiation and more than half stop treatment within the first year [8].

Low adherence is associated with less suppression of bone turnover and lower gains in bone mineral density. This in turn leads to higher fractures rates [9–11], medical costs, and greater healthcare utilization, including higher hospitalization [12, 13].

We therefore used a large primary care database that includes pharmacy invoice data and clinical information for more than 5 million people in Catalonia (Spain) to analyse and compare 1-year persistence with all outpatient anti-osteoporosis drugs in primary care settings.

Methods

Study Design

This is a population-based retrospective cohort study.

Source of Data

The Spanish public healthcare system covers practically the whole of the population. General practitioners (GPs) play an essential role, being responsible for primary healthcare, long-term prescriptions and specialist and hospital referrals. The data in this study were obtained from the SIDIAP Database (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària). SIDIAP (www.sidiap.org) comprises primary care electronic medical records in Catalonia (North-East Spain), covering a population of about 5 million patients (80 % of the total population for the region) from 274 primary care practices (3414 GPs). Health professionals gather this information using ICD-10 codes and structured spreadsheets designed for the collection of variables relevant for primary care clinical management, including the country of origin, gender, age, height, weight, body mass index, smoking and drinking status, blood pressure measurements, preventive care provided, and blood and urine test results. Only GPs who achieve quality control standards can contribute to the SIDIAP database [14]. Encoding personal identifiers ensures the confidentiality of the information in the SIDIAP.

SIDIAP data have been used in many previous publications reporting of musculoskeletal conditions including osteoporosis and the epidemiology of fragility fracture in patients treated with oral bisphosphonates [15–19].

Study Population

We identified incident users of oral or subcutaneous anti-osteoporosis drugs [as available in primary care settings in

Catalonia (Spain)] in the SIDIAP database between 01/01/2007 and 30/06/2010 and followed them up for at least 1 year.

Users of any anti-osteoporosis medications (excluding calcium or vitamin D supplements) in previous 2 years were excluded.

Drugs of Interest

We included oral drugs that can we use in primary care setting: daily (alendronate, risedronate, raloxifene, bazedoxifene and strontium ranelate), weekly (alendronate and risedronate), and monthly (ibandronate and risedronate). We also included subcutaneous daily teriparatide. We do not include zoledronic acid because it is hospital dispensed in our country and denosumab because it was not in the market in the study period. In Catalonia and during the study period, the presentations of these drugs were monthly (for example, a box of weekly alendronate contains four pills which covers 4 weeks, approximately 1 month).

Outcome

The main outcomes were rates of treatment cessation in the first year following therapy initiation.

As the best gap to identify the patients with bad compliance is not well defined, we decide to define persistence as time from initiation to discontinuation of therapy. Therapy cessation was defined on the basis of therapy dispensation refill gaps: if the gap between consecutive dispensing dates was more than 6 months, the gap based on the period over which repeat prescriptions was scheduled, and the last prescription of the drug before this gap was considered as the last prescription date. Our definition of persistence based on 6-month refill gap is an arbitrary decision based on two reasons: we have previously published on a cohort of oral bisphosphonate users extracted from the same data source using this gap [15] as have other authors using different datasets [20] and the nature of the local (catalan) GP prescription and reimbursement system—in our universal healthcare, GP provides repeat prescriptions every 3 months, and therefore, short gaps (<3–4 months) would artificially overestimate therapy cessation rates. One-year persistence (primary study outcome) was defined as the proportion of patients who received continuous drug dispensations for at least 365 days without a ≥ 6 month refill and without switching to another oral anti-osteoporosis drug. But since we are aware of the variability of adherence definitions, a sensitivity analysis using a 12-month gap (secondary definition) and another using de total dose prescribed [Daily Defined Doses (DDDs)] instead of time prescription was done.

Potential Confounders

A list of pre-specified potential confounders were considered and adjusted for in multivariable models (see below): age, gender, body mass index, smoking, alcohol drinking, Charlson co-morbidity index, number of previous fracture/s, use of oral corticosteroids, and concomitant therapy with aromatase inhibitors.

Statistical Analyses

We estimated persistence using Kaplan–Meier survival analysis. Risk of early (in the first year since therapy initiation) therapy discontinuation according to drug used was modelled using multivariable Fine and Gray regression models, accounting for a potential competing risk with death. In such models, unadjusted and multivariate-adjusted (for all confounders above) subhazard ratios (SHR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) for one-year therapy cessation according to therapy group were estimated.

All statistical analyses were performed using Stata for Mac version 12.

Results

We identified 127,722 incident users of anti-osteoporosis drugs in the SIDIAP database between 01/01/2007 and 30/06/2010. Only 1689 patients were followed less than 6 months (approximately 1 %). These patients were censored at end of follow-up, as usual in survival analyses. 118,829 (93.0 %) completed the study period, 970 (0.8 %) were lost to follow-up because they transferred out of the region, and 7923 (6.2 %) died in this period. Baseline characteristics of the study population according to follow-up status at the end of study (completed, lost to follow-up, or dead) are shown in Table 1. Patients who completed the study were as expected younger and with a lower Charlson co-morbidity index.

Table 2 shows the number and proportion of participants persisting, discontinuing, switching, and dead in the first year after therapy initiation and according to treatment group. The drugs with best 1-year persistence were monthly risedronate and weekly alendronate with persistence rates of 40 and 39.9 % respectively, whilst the one with lowest was daily risedronate (7.7 %). Discontinuation was common ranging from 84.4 % (daily risedronate) to 49.5 % (monthly risedronate), and when we studied therapy switching (to an alternative anti-osteoporosis drug) in the first year of treatment, the most commonly changed drug was daily alendronate (10.0 %) followed (in order) by monthly risedronate (9.9 %) and daily risedronate (7.9 %);

in contrast, weekly alendronate (2.8 %), raloxifene (4.0 %), and bazedoxifene (4.3 %) were the less commonly changed medications.

Detailed results for the Fine and Gray models to study the association between drug group and first-year therapy cessation risk are shown in Table 3. Monthly risedronate was the only drug with lower risk of discontinuation compared to weekly alendronate, with adjusted SHR 0.86 (95 % CI 0.83–0.89). Teriparatide users had similar risk of one-year discontinuation to users of weekly alendronate [adjusted SHR 1.02 (0.98–1.07)], and the rest of drugs showed an increased cessation risk. The drugs with the highest risk of discontinuation were those taken orally on a daily basis: adjusted SHR was 1.86 (1.74–1.99) for daily risedronate, 1.64 (1.52–1.77) for daily alendronate, 1.43 (1.40–1.45) for raloxifene, 1.41 (1.22–1.59) for bazedoxifene, and 1.51 (1.48–1.53) for strontium ranelate. Consistent with these results, Fig. 1 shows Kaplan–Meier curves for 1-year therapy persistence according to recommended drug.

Finally, Table 4 shows the results of the sensibility analysis using the primary definition of cessation (6-month gap), the secondary definition (12-month gap), and on the basis of days covered treatment (DDD). There were no significant differences when using different methods, only monthly risedronate shows worst compliance using the DDT definition but not with de secondary definition, and teriparatide shows worst compliance using both the 12-month gap and de DDT definition.

Discussion

This is the first study in Spain that compares persistence with all available anti-osteoporosis drugs in the same cohort.

We found that a substantial portion of patients (one-third to half) do not persist on treatment as initially recommended. Both cessation and therapy switching occur soon (in the first 1–3 months) after treatment initiation. Our findings are consistent with previously published studies [15, 21], but most of the studies published include only oral bisphosphonates.

According to our data, 1-year persistence with daily drugs therapy varies from 7.5 to 32 %. Amongst users of weekly oral bisphosphonates, one-year persistence is slightly better, ranging between 30 and 40 %, and teriparatide seems to have similar persistence but still clearly insufficient to achieve therapeutic coverage. In the literature, one study in the United States reported some improvement in persistence with monthly bisphosphonate therapy [22]. But this is not consistent with our results, where users of monthly risedronate were likely to stop

Table 1 Baseline characteristics of the study population

	Completed follow-up		Lost to follow-up		Died	
	<i>N</i>	(%)	<i>N</i>	(%)	<i>N</i>	(%)
Total <i>N</i> = 127,722	118,829	93.0	970	0.8	7923	6.2
Sex						
Female	91,315	76.8	767	79.1	4543	57.3
Male	27,514	23.1	203	20.9	338	42.7
BMI						
N/A	60,342	50.8	668	68.9	4381	55.3
<18.5 kg/m ²	345	0.3	2	0.2	72	0.9
18.5–24.9	12,774	10.7	68	7.0	995	12.6
25.0–29.9	24,742	20.8	141	14.5	1402	17.7
30.0–34.9	14,839	12.5	62	6.4	803	10.1
>35.0	5787	4.8	29	3	270	3.4
Smoking						
N/A	25,292	21.3	359	37.0	1981	25.0
Never	70,477	59.3	444	45.8	4216	53.2
Current	11,978	10.1	97	10.0	647	8.2
Ex	11,082	9.3	70	7.2	1079	13.6
Alcohol drinking						
N/A	75,195	63.3	749	77.2	5244	66.2
Never	33,085	27.8	174	17.9	2218	28.0
Mild	9.93	8.4	42	4.3	430	5.4
Severe	619	0.5	5	0.5	31	0.4
Socio-economic deprivation ^a						
N/A	22,514	18.9	8	0.8	1529	19.3
1	22,525	19.00	12	1.2	1504	19.0
2	22,588	19.0	8	0.8	1489	18.8
3	22,618	19.0	4	0.4	1356	17.1
4	22,662	19.0	5	0.5	1529	19.3
Charlson						
0	75,044	63.1	568	58.6	2393	30.2
1	25,951	21.8	202	20.8	2216	28.0
2	11,404	9.6	117	12.1	1539	19.4
3	4031	3.4	50	5.1	879	11.1
4	2399	2.0	33	3.4	896	11.3
Previous fracture						
No	103,562	87.1	839	86.5	6549	82.7
Yes	15,267	12.8	131	13.5	1374	17.34
Age	Mean ± SD	66.90 ± 11.0		72.60 ± 12.9		79.84 ± 9.9

N/A not available

^a As calculated using the MEDEA Index [22], where higher score is equivalent to poorer socio-economic status

treatment compared to users of weekly alendronate (reference groups), but users of monthly ibandronate had worse persistence.

Our study presents worse medication-taking behaviour (1-year persistence of 33.7 %), which could be explained by a greater percentage of patients in primary prevention, and a greater percentage of men in the sample compared to

similar ones. For example, Hadji et al. [21] found 1-year persistence with oral bisphosphonates of 27.9 % (using a shorter refill gap than ours, of >30 days), with no differences between monthly and weekly administration; Netelembos et al. [20] found 1-year persistence of 43 %: 46 % with monthly, 42–53 % for weekly, and 23–40 % for daily medications, and they included patients with similar age to

Table 2 Number and % of included participants according to 1-year status: persistence, cessation, switching, or death

Drug	Persist	Discont	Dead	Switch
Weekly ALN	22.012 (39.9 %)	31.158 (56.5 %)	417 (0.8 %)	1.530 (2.8 %)
Daily ALN	70 (14.1 %)	373 (75.1 %)	4 (0.8 %)	50 (10.0 %)
Monthly IBAN	4.750 (35.8 %)	7.658 (57.7 %)	84 (0.6 %)	778 (5.9 %)
Weekly RIS	7.892 (31.2 %)	15.668 (61.9 %)	153 (0.6 %)	1.599 (6.3 %)
Daily RIS	33 (7.7 %)	363 (84.4 %)	0 (0 %)	34 (7.9 %)
Monthly RIS	2.042 (40.0 %)	2.525 (49.5 %)	28 (0.6 %)	505 (9.9 %)
Teriparatide	765 (34.0 %)	1.285 (57.1 %)	23 (1.0 %)	176 (7.9 %)
Raloxifene	2.357 (22.7 %)	7.598 (73.2 %)	12 (0.1 %)	410 (4.0 %)
Bazedoxifene	173 (31.4 %)	354 (64.3 %)	0 (0 %)	24 (4.3 %)
Strontium ranelate	2.768 (19.5 %)	10.347 (73.0 %)	62 (0.4 %)	996 (7.1 %)
TOTAL	42.862 (33.7 %)	77.329 (60.8 %)	783 (0.6 %)	6.102 (4.8 %)

Table 3 Risk of 1-year discontinuation according to drug prescribed (fine and gray survival model results)

	UNADJ SHR	95 % CI	MV SHR ^a	95 % CI
Weekly ALN	REF		REF	
Daily ALN	1.67***	1.54 1.80	1.64***	1.52 1.77
Monthly IBAN	1.04***	1.02 1.06	1.06***	1.04 1.09
Weekly RIS	1.16***	1.14 1.18	1.12***	1.10 1.14
Daily RIS	2.00***	1.87 2.13	1.86***	1.74 1.99
Monthly RIS	0.86***	0.83 0.89	0.89***	0.86 0.92
Teriparatide	1.02	0.97 1.07	1.02	0.98 1.07
Raloxifene	1.49***	1.46 1.52	1.43***	1.40 1.45
Bazedoxifene	1.22***	1.12 1.33	1.41***	1.29 1.54
Strontium ranelate	1.48***	1.46 1.51	1.51***	1.48 1.53

UNADJ unadjusted, MV multivariate, SHR subhazard ratio, CI confidence interval, REF reference group, ALN alendronate, IBAN ibandronate, RIS risedronate

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

^a Adjusted for age, gender, body mass index, smoking, alcohol drinking, Charlson co-morbidity index, previous fracture, use of oral corticosteroids, and concomitant therapy with aromatase inhibitors

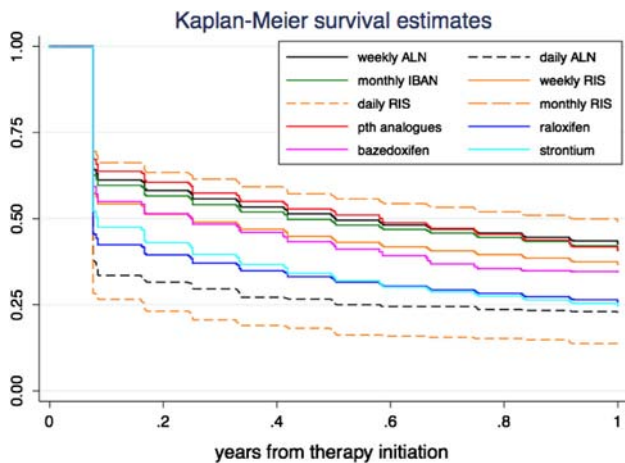


Fig. 1 Kaplan-Meier estimates: cumulative probability of 1-year persistence with each individual drug/group

our study participants (69.2 years), or Confavreux et al. [8] found 1-year overall persistence of 34 % (50 % at best with monthly and 37 % for weekly). In addition, Lo et al.

[23] studied persistence using the General Practice Research Database in women who had a first prescription for an oral bisphosphonate, oral raloxifene, or oral strontium ranelate in the study period: 44 % of women were continuing with osteoporosis therapy after 6 months, 32 % after 1 year, 16 % at 3 years, and 9 % at 5 years from initiation. Finally, Burden et al. [24] found better persistence: 63 % at one year, but participants were older (75.6 years), in the second-year persistence was 46 and 12 % at 9 years.

Finally, an underreported finding is that many patients who discontinue bisphosphonate therapy reinitiate treatment after an extended gap [25], but little is known about the extent to which patients after discontinuing treatment in the routine care restart or switch to other drugs in the same class. One previous study [24] identified that the proportion of patients that persisted with therapy declined from 63 % at 1 year to 12 % after 9 years. They also identified that most patients experienced one or more extended gaps in bisphosphonate therapy. For example, amongst the 213,029

Table 4 Comparison of the different HR using 6-month gap, 12-month gap, and DDD definition

	6-month gap			12-month gap			DDD
	MV SHR ^a	95 % CI		MV SHR ^a	95 % CI		MV SHR ^a
Weekly ALN	REF			REF			REF
Daily ALN	1.64 ***	1.52	1.76	1.74 ***	1.61	1.88	2.29
Monthly IBAN	1.06 ***	1.04	1.08	1.11 ***	1.09	1.14	1.15
Weekly RIS	1.12 ***	1.10	1.14	1.15 ***	1.13	1.17	1.26
Daily RIS	1.85 ***	1.73	1.99	1.98 ***	1.84	2.12	2.61
Monthly RIS	0.89 ***	0.86	0.92	0.96 *	0.93	0.99	1.08
Teriparatida	1.03	0.98	1.08	1.10 ***	1.05	1.16	1.58
Raloxifene	1.43 ***	1.40	1.45	1.46 ***	1.43	1.49	1.67
Bazedoxifene	1.41 ***	1.29	1.54	1.53 ***	1.39	1.67	1.82
Strontium ranelate	1.50 ***	1.48	1.53	1.56 ***	1.53	1.59	1.82

Bold: discordant

MV multivariate, SHR subhazard ratio, CI confidence interval, REF reference group, ALN alendronate, IBAN ibandronate, RIS risedronate

* $p < 0.05$; *** $p < 0.001$

^a Adjusted for: age, gender, body mass index, smoking, alcohol drinking, Charlson co-morbidity index, previous fracture, use of oral corticosteroids, and concomitant therapy with aromatase inhibitors

new users with at least 5 years of follow-up, 25 % persisted with therapy for the full 5 years, 61 % experienced one (24 %) or more (37 %) extended gaps in therapy, and 14 % discontinued treatment without returning to bisphosphonate therapy. Using a more lenient 120-day permissible gap to define non-persistence, they note that persistence rates increased and fewer users were identified to have experienced extended gaps in drug therapy. For example, persistence at 1 year increased from 63 % using a 60-day permissible gap to 77 % when using a 120-day permissible gap. They found that 7 % of new bisphosphonate users switched to a different bisphosphonate within 1 year of treatment initiation, and this increased to more than a third of patients (37 %) over the entire duration of follow-up (5 years). Knowing this findings, and taking into account the nature of prescription in Catalonia, we chose de 6-month gap and compared with 12-month gap and also with de DDDs; this sensitivity analysis showed that the results were robust, and the definition chosen for assessment of persistence (length of refill gaps) was not relevant for estimating persistence.

Our study has several limitations. First, we cannot ensure that patients who receive treatment from community pharmacies (dispensations) actually take the purchased medication/s nor can we know the reason/s for therapy switching and/or cessation, which might also include medical decisions and patient issues (for examples concerns about medication or difficulties in remembering to take it). Second, this is an observational study, and although we adjusted for a number of co-variables, residual confounding is likely. Of special concern in pharmaco-

epidemiological studies is confounding by indication, where patients receiving some specific therapies are given those for a reason (e.g., higher disease severity or contraindications). In addition, channelling bias due to “special” patient characteristics amongst users of recently launched medications in the study period (i.e., bazedoxifene or monthly risedronate) is likely. This would, however, partially explain the observed findings for these medications but not for all the other drugs included. Given all this, we cannot test for causality between treatment prescribed and resulting persistence, which would require experimental (randomized controlled) studies.

Strengths of our study are the high sample size and the representativeness of the data used: SIDIAP covers over 80 % of the total population of Catalonia, and the information is coded in actual practice conditions, different to the restrictive settings required for randomized controlled trials. In addition, the information gathered on community pharmacy dispensations is detailed and likely to be more reliable than patient reports or GP prescriptions.

Conclusions

Early discontinuation with available therapies for Osteoporosis is very common. In our data, users of monthly risedronate, weekly alendronate, and teriparatide have best persistence: about 40 % of patients on these therapies continue after 1 year. In contrast, users of oral daily drugs (bisphosphonates, SERMs, and strontium ranelate) have a 40–60 % higher one-year cessation risk than weekly ALN.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors, C Carbonell-Abella, A. Pages-Castella, MK Javaid, X Nogués, AJ Farmer, C Cooper, A Díez-Pérez, and D Prieto-Alhambra, declare that they have no conflict of interest.

Statement of Human and Animal Rights and Informed Consent This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

References

- Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B et al (2007) Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 18(6):711–719
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA et al (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and non-vertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81(8):1013–1022
- Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT (2011) Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 22(1):21–26
- Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burel N, Cahall D et al (2007) Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 18(10):1311–1317
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM (2010) Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 21(11):1943–1951
- Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM (2007) A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 18(8):1023–1031
- Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ (2007) Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 82(12):1493–1501
- Confavreux CB, Canoui-Poitrine F, Schott A-M, Ambrosi V, Tainturier V, Chapurlat RD (2012) Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 166(4):735–741
- Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C et al (2008) Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 19(6):811–818
- Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F (2012) Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures—the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 23(2):433–443
- Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C (2004) The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 15(12):1003–1008
- McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J (2004) Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 48(3):271–287
- 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 J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 24(10):2639–2647
- Wilkes MM, Navickis RJ, Chan WW, Lewiecki EM (2010) Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 21(4):679–688
- Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X et al (2014) Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 29(1):268–274
- Pagès-Castellà A, Carbonell-Abella C, Avilés FF, Alzamora M, Baena-Díez JM, Laguna DM et al (2012) Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 13:79
- Premaor MO, Compston JE, Fina Avilés F, Pagès-Castellà A, Nogués X, Díez-Pérez A et al (2013) The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 28(8):1771–1777
- Reyes C, Estrada P, Nogués X, Orozco P, Cooper C, Díez-Pérez A et al (2014) The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 25(6):1751–1758
- Martinez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, Nogués X, Arden NK, Cooper C et al (2015) Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 26(2):827–833
- 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. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 22(5):1537–1546
- Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcía M, Kostev K, Steinle T (2012) GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 23(1):223–231
- Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM et al (2007) Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. *Am J Med* 120(3):251–256
- Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B (2006) Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 17(6):922–928
- Burden AM, Paterson JM, Solomon DH, Mamdani M, Juurlink DN, Cadarette SM (2012) Bisphosphonate prescribing, persistence and cumulative exposure in Ontario, Canada. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 23(3):1075–1082
- Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI et al (2008) Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities (the MEDEA project). *Gac Sanit SESPAS* 22(3):179–187

Predictors of Fracture While on Treatment With Oral Bisphosphonates: A Population-Based Cohort Study

Daniel Prieto-Alhambra,^{1,2,3,4} Aina Pagès-Castellà,³ Gemma Wallace,² M Kassim Javaid,^{2,4} Andrew Judge,^{2,4} Xavier Nogués,¹ Nigel K Arden,^{2,4} Cyrus Cooper,^{2,4} and Adolfo Diez-Perez¹

¹Unitat de Recerca en Fisiopatologia Òssia i Articular (URFOA-IMIM) and Red Temàtica de Investigació Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), Parc de Salut Mar, Barcelona, Spain

²National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Unit, Musculoskeletal Epidemiology Group, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

³Grup de Recerca en Malalties Prevalents de l'Aparell Locomotor (GREMPAL) Research Group, Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol Primary Care Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁴Medical Research Council (MRC) Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, UK

ABSTRACT

Although oral bisphosphonates (BPs) are highly effective in preventing fractures, some patients will fracture while on treatment. We identified predictors of such fractures in a population-based cohort of incident users of oral BPs. We screened the Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció Primària (SIDIAP) database to identify new users of oral BPs in 2006–2007. SIDIAP includes pharmacy invoice data and primary care electronic medical records for a representative 5 million people in Catalonia (Spain). Exclusion criteria were the following: Paget disease; <40 years of age; and any antiosteoporosis treatment in the previous year. A priori defined risk factors included age, gender, body mass index, vitamin D deficiency, smoking, alcohol drinking, preexisting comorbidities, and medications. Fractures were considered if they appeared at least 6 months after treatment initiation. "Fractures while on treatment" were defined as those occurring among participants persisting for at least 6 months and with an overall high compliance (medication possession ratio $\geq 80\%$). Fine and Gray survival models accounting for competing risk with therapy discontinuation were fitted to identify key predictors. Only 7449 of 21,385 (34.8%) participants completed >6 months of therapy. Incidence of fracture while on treatment was 3.4/100 person-years (95% confidence interval [CI], 3.1–3.7). Predictors of these among patients persisting and adhering to treatment included: older age (subhazard ratio [SHR] for 60 to <80 years, 2.18 [95% CI, 1.70–2.80]; for ≥ 80 years, 2.5 [95% CI, 1.82–3.43]); previous fracture (1.75 [95% CI, 1.39–2.20] and 2.49 [95% CI, 1.98–3.13], in the last 6 months and longer, respectively); underweight, 2.11 (95% CI, 1.14–3.92); inflammatory arthritis, 1.46 (95% CI, 1.02–2.10); use of proton pump inhibitors (PPIs), 1.22 (95% CI, 1.02–1.46); and vitamin D deficiency, 2.69 (95% CI, 1.27–5.72). Even among high compliers, 3.4% of oral BP users will fracture every year. Older age, underweight, vitamin D deficiency, PPI use, previous fracture, and inflammatory arthritides increase risk. Monitoring strategies and/or alternative therapies should be considered for these patients. © 2014 American Society for Bone and Mineral Research.

KEY WORDS: FRACTURES; BONE; BISPHOSPHONATES; EPIDEMIOLOGY

Introduction

A number of guidelines propose oral bisphosphonates (BPs) as first-line therapies to prevent fragility fractures in osteoporotic patients,⁽¹⁾ and data from clinical trials suggest that they can reduce the risk of fractures by 50%.^(2–4) In order to achieve such benefits, patients need to persist with treatment for 5 years, which rarely happens in actual practice, where approximately one-half of the patients discontinue therapy in the first 3 to 6 months.⁽⁵⁾ Poor compliance is hence recognized as a risk factor for fractures,⁽⁶⁾ and makes it difficult to disentangle whether "fracture while on treatment" is a result of patient

characteristics or to low compliance in cohort studies for which data on antiosteoporosis medications is usually scarce and often self-reported. In addition, fractures occur while on treatment even among high adherers in strictly controlled conditions such as randomized controlled trials settings,^(3,4,7,8) but data on predictors of such fractures are lacking. Investigators of the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO) study proposed a clinical definition of "nonresponders" based on the appearance of incident fragility fractures while on oral BP therapy.⁽⁹⁾

Poor response to BP therapy in high-risk patients, either due to low compliance or to patient characteristics, have consequences

Received in original form February 28, 2013; revised form May 17, 2013; accepted May 23, 2013. Accepted manuscript online June 12, 2013.

Address correspondence to: Daniel Prieto-Alhambra, MD, PhD, Botnar Research Centre, Nuffield Orthopaedics Centre, University of Oxford, Windmill Road, Oxford, OX37LD, UK. E-mail: Daniel.PrietoAlhambra@ndorms.ox.ac.uk; dprieto@idiapjgol.info

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 29, No. 1, January 2014, pp 268–274

DOI: 10.1002/jbmr.2011

© 2014 American Society for Bone and Mineral Research

both for the patient, who remains at increased risk of fracture, and for healthcare providers, as this phenomenon reduces cost-efficacy of treatment.⁽¹⁰⁾

We used data from computerized primary care medical records linked to pharmacy invoice data for >80% of the population of Catalonia (North-East Spain) to identify key predictors of fracture while on treatment in: (1) a population-based cohort of all incident users of oral BP users who started therapy in the years 2006 and 2007; and (2) participants who persisted with therapy and had a high therapy compliance.

Patients and Methods

Study population and source of data

General practitioners (GPs) are responsible for primary health-care, long-term prescriptions, and specialist and hospital referrals in Spain. The Spanish public healthcare system covers practically the totality of the population. The data in this study were obtained from the Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció Primària (SIDIAP) database. SIDIAP comprises primary care electronic medical records of a sample of patients in Catalonia, covering a population of about 5 million patients (80% of the total population for the region) from 274 primary care practices and a total of 3414 participating GPs.

SIDIAP comprises the clinical and referral events registered by primary care health professionals (GPs and nurses) and administrative staff in electronic-records, comprehensive demographic information, prescription and corresponding pharmacy invoicing data, specialist referrals, primary care laboratory test results, hospital admissions, and their major outcomes.⁽¹¹⁾ Health professionals encode this information using International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) codes, and structured forms designed for the collection of variables relevant for primary care clinical management, such as height, weight, body mass index, smoking and drinking status, blood pressure measurements, blood and urine test results, etc. Only GPs who achieve quality control standards can contribute to the SIDIAP database.⁽¹²⁾ Encoding personal and clinic identifiers ensures the confidentiality of the information in the SIDIAP database.

We screened the SIDIAP database to identify incident users of oral BPs (excluding presentations of high-dose BPs) in the period January 1, 2006 to December 31, 2007. Eligible participants aged below 40 years, those with a diagnosis of Paget disease, and previous users of any antiosteoporosis drug in the year prior to the first prescription of oral BPs were excluded.

Ascertainment of fracture while on treatment

Fractures registered in the period 2006–2011 in the SIDIAP database were identified using ICD-10 codes for any osteoporotic fracture (of any site but fingers, toes, and skull). We also looked separately at hip fractures and major fractures (wrist/forearm, proximal humerus, and clinical spine fracture) as a group. Fracture coding has been validated in the SIDIAP database, and shown to be highly specific (>95% for all fracture sites studied).⁽¹³⁾

Treatment discontinuation was defined as a refill gap of at least 6 months without medication, and the date of discontinuation was therefore the date when the last prescription before the gap was purchased. As a sensitivity analysis, a refill gap of at least 12 months was used instead, to take into account the long off-effect of BPs on bone.

For this analysis, two populations of patients were considered:

1. All incident BP users (intention-to-treat [ITT]-like approach): this cohort included all patients starting oral BPs in the period 2006–2007 with no previous use of any antiosteoporosis medications in the previous year. Here, fractures were considered if they appeared after at least 6 months of oral BP therapy, independently of compliance or persistence with oral BPs;
2. Persistent and adherent to therapy: this subcohort included only those among the previously defined population who had high compliance to oral BP therapy, defined as a medication possession ratio (MPR) $\geq 80\%$. MPR is calculated as the proportion of days covered with therapy between the first and the last prescription of BPs (total number of defined daily doses [DDDs] purchased divided by the number of days between first and last prescription date). Fractures while on treatment were defined as occurring after having persisted for a minimum of 6 months and only while continuing BP therapy.

Potential predictors of fracture while on treatment

Potential risk factors for fracture in oral BP users were defined a priori based on previous literature, and assessed at the time of first oral BP prescription (therapy initiation). These included the following: age, gender, body mass index⁽¹⁴⁾ (WHO categories: <18.5 underweight, 18.5 to <25 normal weight, 25 to <30 overweight, 30 to <35 grade 1 obesity, and ≥ 35 grade 2 obesity), smoking, alcohol drinking, country of origin (national versus foreign), vitamin D deficiency (as coded in primary care records), diagnosis of osteoporosis, falls, history of fracture, estimated glomerular filtration rate (MDRD-4), preexisting comorbid conditions (dementia, inflammatory bowel disease, malabsorption syndrome, Parkinson's disease, type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], osteoarthritis, cardiovascular disease, and inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and systemic lupus erythematosus), and a list of concomitant medications (proton pump inhibitors [PPIs], oral glucocorticoids, oral anticoagulants, levothyroxine, aromatase inhibitors, anticonvulsants, benzodiazepines, antidepressants, hormone replacement therapy [HRT], calcium \pm vitamin D supplements), and previous compliance to other long-term medications for asymptomatic conditions (statins and antihypertensives).

Statistical analyses

Among all incident BP users standard multivariable Cox regression methods were used to identify independent predictors of fracture at least 6 months after treatment initiation, independently of persistence and compliance.

Additionally, independent risk factors of time to first fracture while on treatment were assessed using multivariable Fine and Gray regression for survival analyses in competing risk scenarios⁽¹⁵⁾ where, by definition, therapy discontinuation precluded fracture while on treatment events (ie, we only considered fractures when they occurred before therapy discontinuation date). As a sensitivity analysis, competing risk for mortality was also accounted for using these same methods. All these models were then fitted separately for hip fracture and major fractures (wrist/forearm, proximal humerus, and clinical spine fracture).

In both cases, backward-stepwise selection was used to identify key risk factors (p -entry 0.049; p -exit 0.10) for incident fracture.

In order to establish the percentage of fractures in the first year that could be prevented were the reversible risk factors (vitamin D deficiency and PPI prescription) were modified, the baseline survival curve and linear predictor obtained from the competing risks model were used to calculate the probability of fracturing the first year (following 6 months of treatment) for each person. These probabilities were then recalculated assuming that no person had vitamin D deficiency or PPI prescription. Comparing these two sets of probabilities, the number and percentage of fractures that could have been prevented by modifying these two risk factors was calculated.

Results

The total number of incident oral BP users in SIDIAP in the years 2006–2007 was 26,908; after excluding 5523 patients that did not meet the inclusion criteria, 21,385 participants incident users remained for analysis. Of these patients only 7449 (34.8%) completed 6 months of therapy and had overall high compliance to therapy (MPR \geq 80%) and thus were included for the study of predictors of fracture while on treatment (Fig. 1).

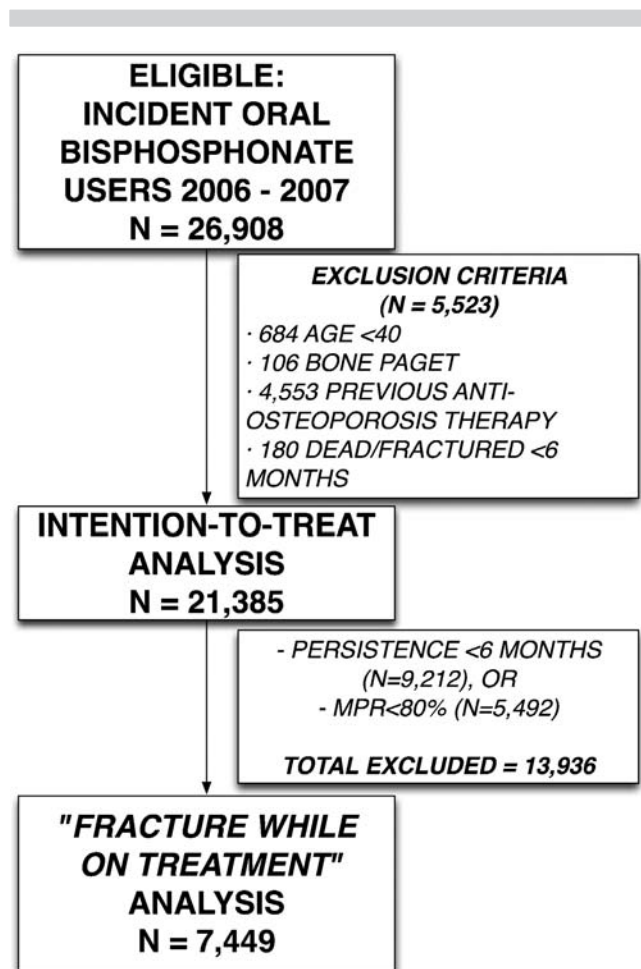


Fig. 1. Population flowchart.

A total of 2026 (9.5%) out of 21,385 incident users of oral BPs suffered at least one fracture in the study period. Similarly, 617 (8.3%) fractured while on treatment among the 7449 patients who adhered to therapy. Unadjusted incidence rate of fracture while on treatment was 3.4/100 person-years (95% confidence interval [CI], 3.1–3.7). Baseline characteristics for patients who completed at least 6 months of treatment and for all new incident users of BPs are reported in Table 1. Figure 2 shows Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability of fracture in both populations, stratified by gender: these show an excess

Table 1. Baseline Characteristics

	Persisting and adhering to treatment (n = 7449)	All incident bisphosphonate users (n = 21,385)
Sex, male	750 (10)	5119 (24)
Age, years		
\leq 60	1939 (26)	6181 (29)
60–80	4706 (63)	12573 (59)
$>$ 80	804 (11)	2631 (12)
BMI		
Missing	1043 (14)	3654 (17)
$<$ 18.5	49 (1)	126 (1)
18.5–25	1576 (21)	4130 (19)
25–30	2698 (36)	7524 (35)
30–35	1513 (20)	4335 (20)
$>$ 35	570 (8)	1616 (8)
Nationality		
Spain	7354 (99)	21027 (98)
Others	95 (1)	358 (2)
Smoking		
Missing	714 (10)	2404 (11)
Never	5852 (79)	15219 (71)
Ex-smoker	395 (5)	1636 (8)
Current	488 (7)	2126 (10)
Drinking		
Missing	1407 (19)	4861 (23)
Never	4805 (65)	12502 (58)
Moderate	1171 (16)	3777 (18)
Severe	66 (1)	245 (1)
Previous fracture		
No	6088 (82)	18308 (86)
$>$ 6 months ago	752 (10)	1783 (8)
$<$ 6 months ago	609 (8)	1294 (6)
Vitamin D deficiency	41 (1)	81 (0)
PPI user	4546 (61)	12804 (60)
Calcium/D supplement user	2322 (31)	5193 (24)
Oral corticosteroid user	1245 (17)	3266 (15)
HRT user	249 (3)	567 (3)
Number of comorbidities		
0	5602 (75)	15250 (71)
1	1585 (21)	5070 (24)
2	242 (3)	962 (4)
\geq 3	20 (0)	103 (0)
Osteoporosis	1928 (26)	4090 (19)
Inflammatory arthritis	253 (3)	570 (3)

Values are n (%).

BMI = body mass index; PPI = proton pump inhibitor; HRT = hormone replacement therapy.

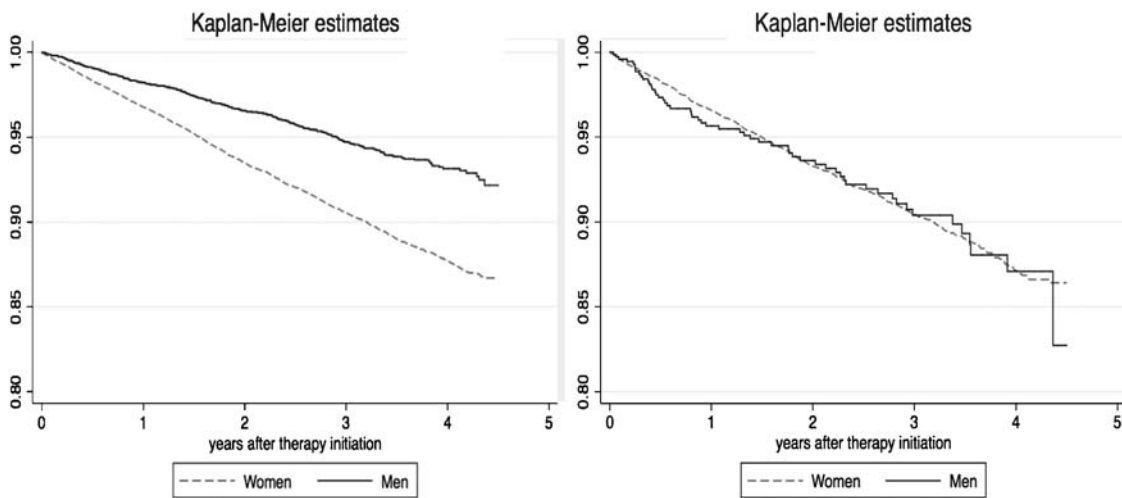


Fig. 2. Kaplan-Meier estimates for probability of fracture among incident users of oral bisphosphonates (ITT analysis) (left) and of fracture while on treatment (right). ITT = intention to treat.

risk of fracture for women only in the ITT-like approach cohort, but not in the fracture while on treatment analysis.

Predictors and protective factors for fracture in all incident users are shown in Fig. 3. Risk factors included: age, BMI (underweight), previous fracture, vitamin D deficiency, and previous use of PPIs, oral glucocorticoids, and calcium/vitamin D supplements. Conversely, male gender, overweight, obesity, a diagnosis of osteoporosis, and previous HRT were associated with lower fracture risk. In this population, reversible predictors (vitamin D deficiency and use of PPIs) accounted for approximately 16% of the fractures observed early after therapy initiation.

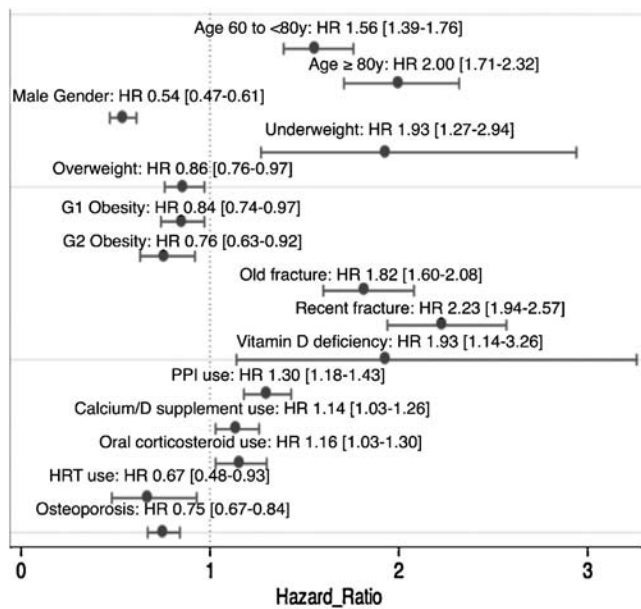


Fig. 3. Predictors of incident fracture in new bisphosphonate users (ITT-like analysis). ITT = intention to treat.

Risk factors of hip and major fractures are shown in Tables 2 and 3, respectively.

In the analysis of fracture while on treatment (for patients adhering and persisting with therapy), a diagnosis of osteoporosis was the only protective factor, whereas older age, underweight, fracture history, inflammatory arthritis, vitamin D deficiency, and use of PPIs were related to a higher risk of fracture (Fig. 4). Probability of fracture while on treatment was higher in patients with a recent fracture (in the last 6 months before starting oral BPs) than in those who had either no fracture history or a fracture more than 6 months prior to therapy initiation (Fig. 5). Among these, reversible predictors (vitamin D deficiency and use of PPIs) accounted for approximately 13% of the fractures observed early after therapy initiation.

Predictors of hip and major fracture while on treatment are reported in Tables 4 and 5, respectively.

Table 2. Predictors of Hip Fracture

	Hip fractures (n = 256) SHR (95% CI); p
Age, years	
<60	Reference
60 to <80	4.40 (2.64–7.34); <0.001
≥80	13.48 (7.89–23.05); <0.001
BMI	
Normal weight	Reference
Underweight	2.36 (0.94–5.93); 0.07
Overweight	0.60 (0.43–0.83); 0.003
Obese grade I	0.65 (0.45–0.95); 0.027
Obese grade II	0.42 (0.22–0.81); 0.009
Previous fracture history	
None	Reference
Old fracture	1.84 (1.26–2.70); 0.002
Recent fracture	2.73 (1.92–3.88); <0.001

SHR = subhazard ratio; CI = confidence interval; BMI = body mass index.

Table 3. Predictors of Major Fracture

	Major fractures (n = 811) SHR (95% CI); p
Age, years	
<60	Reference
60 to <80	1.32 (1.10–1.57); 0.002
≥80	1.67 (1.32–2.11); <0.001
Vitamin D deficiency	2.38 (1.11–5.14); 0.027
PPI use	1.41 (1.22–1.65); 0.001
Previous fracture history	
None	Reference
Old fracture	1.89 (1.54–2.33); <0.001
Recent fracture	2.01 (1.60–2.53); <0.001

SHR = subhazard ratio; CI = confidence interval; PPI = proton pump inhibitor.

Competing risk with mortality did not change either this list of risk factors and predictors, or their effect size (data not shown).

Discussion

We have shown that incident fractures are not uncommon among patients on oral BP therapy: almost 10% of them will fracture in the 5 years after therapy initiation, and even in the best-case scenario (patients with high compliance to treatment), 3.4% will suffer a fracture every year while on treatment.

We report here a number of independent predictors and protective factors for incident fractures among patients who start oral BP therapy, including age, gender, body mass index, history of fractures, vitamin D deficiency, use of PPIs, oral glucocorticoids, calcium and vitamin D supplements, and HRT.

In addition, this is one of the few studies published with accurate data on compliance and persistence, and we have used competing risk survival methods to study predictors of fracture while on treatment, accounting for the fact that therapy

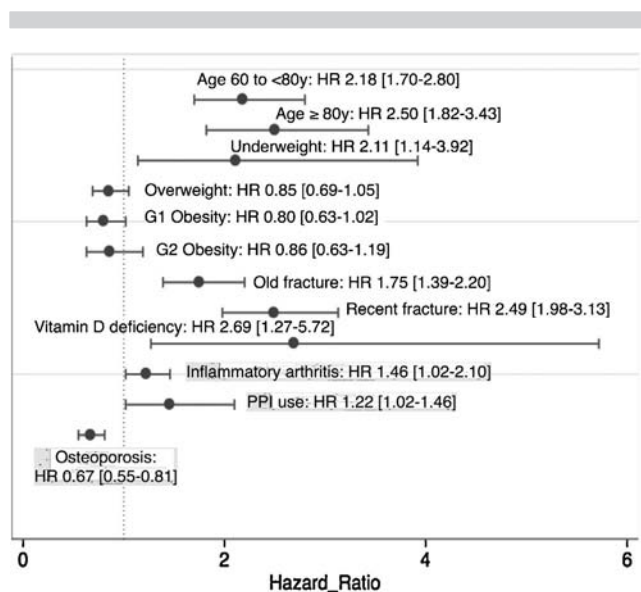


Fig. 4. Predictors of incident fracture while on treatment.

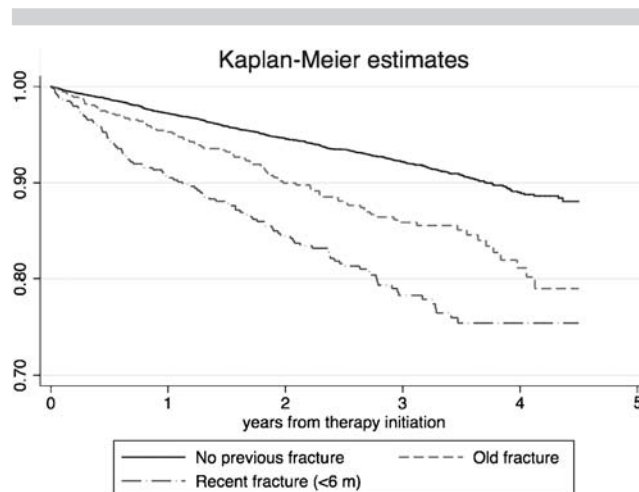


Fig. 5. Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of fracture while on treatment among incident users of oral bisphosphonates with: no previous fracture; a history of recent fracture (in the past 6 months); and a history of old fracture (more than 6 months prior to therapy initiation).

discontinuation precludes such events, as fractures are not considered as “while on treatment” if they occur after therapy has been stopped. Using these methods, we demonstrate that older patients, underweight participants, as well as those with a history of previous fracture, inflammatory arthritis, vitamin D deficiency, and use of PPIs are at increased risk of these fractures even if they persist with and adhere to the therapy as prescribed.

Previous studies have repeatedly shown that low compliance leads to higher fracture risk.⁽⁶⁾ In parallel, some reports have shown that previous use of HRT is related to better compliance with oral BPs, whereas previous use of oral glucocorticoids would predict poor compliance.^(16,17) These factors arise as predictors of fracture among incident users of oral BPs in our analysis of all incident users, but not in the competing risk analysis of fracture while on treatment in those complying with treatment. Hence,

Table 4. Predictors of Hip Fracture While on Treatment

	Hip fracture while on treatment (n = 63) SHR (95% CI); p
Age, years	
<60	Reference
60 to <80	3.69 (1.26–10.81); 0.017
≥80	7.56 (2.37–24.15); 0.001
BMI	
Normal weight	Reference
Underweight	5.17 (1.39–19.25); 0.014
Previous fracture history	
None	Reference
Old fracture	3.06 (1.59–5.91); 0.001
Recent fracture	3.79 (1.97–7.29); 0.001
Recorded osteoporosis	0.40 (0.20–0.79); 0.008

SHR = subhazard ratio; CI = confidence interval; BMI = body mass index.

Table 5. Predictors of Major Fracture While on Treatment

	Major fracture while on treatment (n = 230) SHR (95%CI); p
Age, years	
<60	Reference
60 to <80	2.00 (1.34–2.97); 0.001
≥80	2.24 (1.34–3.76); 0.002
Previous fracture history	
None	Reference
Old fracture	1.88 (1.31–2.69); 0.001
Recent fracture	2.04 (1.37–3.02); <0.001

SHR = subhazard ratio; CI = confidence interval.

their appearance in these analyses might be due to an indirect effect on fracture reduction through their impact on therapy compliance and persistence. Similarly, the gender effect (lower risk of fracture among men treated with BPs) could be associated with poorer compliance, which would explain why this becomes not relevant in the analysis of predictors of fracture while on treatment.

Conversely, older age, fracture history, vitamin D deficiency, use of PPIs, and underweight appear as predictors of fracture both in the incident users and high compliers analyses, suggesting that these might be true predictors of inadequate response to oral BP therapy. Older age has been reported in previous studies as a predictor of inadequate response to oral BP therapy, with similar effect size and equal direction of effect.⁽¹⁸⁾ Similarly, vitamin D deficiency was recently shown to predict inadequate response in a multicentric study carried out by our group.⁽¹⁹⁾ Fracture history emerged as a risk factor for fracture while on treatment in all the studies published to date on this topic.^(18,20–22) It has been speculated that this could translate to a belated initiation of antiresorptive treatment, and that patients starting oral BPs after a fragility fracture could have benefited from an earlier therapy.⁽²³⁾ A history of inflammatory arthritis appeared as a predictor of inadequate response in the OSSO study,⁽²⁰⁾ but not in a recent study by Abrahamsen and colleagues.⁽²²⁾ Our data support this association.

We have shown that underweight and use of PPIs are also predictive of treatment failure. The first is relatively uncommon, and it has been associated with increased risk of hip, pelvis, and wrist fractures in the past.⁽²⁴⁾ Conversely, a potential interaction between oral BP and PPI treatments might be very relevant in clinical practice: more than 60% of our study participants were taking PPIs at the time they started oral BPs. Previous reports on the effect of PPIs on fracture risk have obtained conflicting results,⁽²⁵⁾ but few studies to our knowledge have assessed a potential interaction with BP antifracture efficacy. One recent study by Abrahamsen and colleagues⁽²⁶⁾ showed a significant reduction of antifracture efficacy of oral alendronate when taken concomitantly with PPIs, and this has been further confirmed in a more recent report by Abrahamsen and colleagues.⁽²²⁾

The finding of a diagnosis of osteoporosis related to a reduction in fracture risk is counterintuitive, and has not been explored in the past. Although the lack of data on bone mineral density or other biomarkers in SIDIAP did not allow us to explore this further, we are confident that this is likely to be a coding artifact: a primary care diagnosis of osteoporosis might only

reveal a higher awareness of disease, leading to health-seeking behavior and healthy adherer effects.

When our study was designed and the analysis plan specified, no definition of treatment failure was available.⁽²³⁾ Therefore, we used the criterion of at least one fracture while on treatment and our results do not necessarily translate to those patients suffering two or more incident fractures while on treatment. This is why we do not use treatment failure as the outcome of our analysis but a more comprehensive term: fracture while on treatment.

Non-adherers have not been analyzed in our study because the question addressed was the limiting factors in the response to treatment when the exposure to the drug has reached enough levels of efficacy. Several publications have demonstrated the increased fracture risk in poor or non-adherers.⁽⁶⁾ In our results too, a rough estimate of this issue may be the higher proportion of fractures while on treatment in the whole cohort (9.5%) versus the adherers (8.3%).

A possible explanation for our findings might be a continuous bone remodeling with negative balance and structural decay. Unfortunately, the nature of our study does not permit the analysis of bone turnover markers or bone mineral density decline. However, some data could be invoked here. One is the strong suppressive effect of BPs on remodeling rate, superior to 90% in terms of activation frequency for alendronate.⁽²⁷⁾ The second is previous data (ref) on the lack of association between bone turnover markers and inadequate response to antiresorptives. Therefore, other factors might also play a role, basically a too advanced degree of structure damage (ref) that makes the effect of antiresorptives not powerful enough to restore bone mechanical competence. In other words, the antiresorptives are prescribed “too late” in the natural history of bone deterioration.

The main limitation of our study is the lack of individual validation of the fractures observed. However, coding of clinical fractures has been recently validated in the SIDIAP database and shown to be highly specific when compared to prospective cohort studies and to the official national hospital admission database.⁽¹³⁾ In addition, the analysis of predictors of fracture while on treatment in a cohort of patients who adhere to therapy is potentially prone to conditional confounding. However, the analysis of predictors of fracture among all incident BP users overcomes this issue.

Strengths of our study are the high sample size, and the representativeness of the data used: SIDIAP covers a sample of more than 80% of the total population of Catalonia, and the information is coded in actual practice conditions. In addition, the information gathered on dispensed BPs is detailed, and likely to be more reliable than patient reports or GP prescriptions.

Conclusions

A number of clinical variables at the time of oral BP therapy initiation are associated with higher risk of fractures. In addition, some patient characteristics including age, body mass index, history of previous fractures and inflammatory arthritides, vitamin D status, and use of PPIs will predict the occurrence of fractures while on treatment, independently of compliance and persistence to therapy. Information on all these variables is readily available in actual practice conditions both in primary care and in specialized settings, and should be taken into consideration: interventions to improve compliance to therapy and to further reduce fracture risk could be considered for high-risk patients.

Disclosures

DPA, MKJ, AJ, NKA, and CC receive partial support from the NIHR Biomedical Research Unit.

Acknowledgments

Funding for this study was obtained from the Spanish Department of Health and Innovation (Independent Pharmacology-Epidemiological Studies grant DGATX/ISCI2011). The Internal Medicine Department and the URFOA IMIM receive support from the Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), Instituto Carlos III, Government of Spain. We thank all the health professionals involved in registering data in computerized medical records for SIDIAP.

Authors' roles: Study design: DPA, ADP, and XN. Study conduct: GW, APC, DPA, and ADP. Data management and statistical analyses: GW, APC, AJ, and DPA. Data interpretation: DPA, APC, MKJ, AJ, XN, NKA, CC, and ADP. Drafting manuscript: DPA, GW, and APC. Revising manuscript content: All authors.

Approving final version of manuscript: All authors.

References

1. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428.
2. 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. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809–22.
3. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4118–24.
4. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 1999;282(14):1344–52.
5. Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, LeLorier J. Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. *Osteoporos Int*. 2009;20(8):1369–76.
6. 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(12):1003–8.
7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–33.
8. 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. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799–809.
9. Jakob F, Marin F, Martin-Mola E, Torgerson D, Fardellone P, Adami S, Thalassinou NC, Sykes D, Melo-Gomes J, Chinn C, Nicholson T, Cooper C. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM*. 2006;99(8):531–43.
10. Landfeldt E, Lundkvist J, Strom O. The societal burden of poor persistence to treatment of osteoporosis in Sweden. *Bone*. 2011;48(2):380–8.
11. Ramos R, Ballo'E, Marrugat J, Elosua R, Sala J, Grau M, Vila J, Bolibar B, Garcia-Gil M, Marti R, Fina F, Hermosilla E, Rosell M, Muñoz MA, Prieto-Alhambra D, Quesada M. Validity for use in research on vascular diseases of the SIDIAP (Information System for the Development of Research in Primary Care): the EMMA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012 Jan;65(1):29–37.
12. del Mar Garcia-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, Rodriguez J, Williams T, Van Staa T, Bolibar B. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135–45.
13. Pages-Castella A, Carbonell-Abella C, Aviles FF, Alzamora M, Baena-Diez JM, Laguna DM, Nogues X, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. Burden of osteoporotic fractures in primary health care in Catalonia (Spain): a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:79.
14. Premaor MO, Compston JE, Aviles FF, Pages-Castella A, Nogues X, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. Epub. 2013 Jan 31; doi:10.1002/jbmr.1878
15. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496–509.
16. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2006;17(6):922–8.
17. Curtis JR, Xi J, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Improving the prediction of medication compliance: the example of bisphosphonates for osteoporosis. *Med Care*. 2009;47(3):334–41.
18. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S, Agnusdei D, Gentilella R, Nuti R. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2008;19(8):1219–23.
19. Diez-Perez A, Olmos JM, Nogues X, Sosa M, Diaz-Curiel M, Perez-Castrillon JL, Perez-Cano R, Munoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caero-Rey JR, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, Gonzalez-Macias J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res*. 2012;27(4):817–24.
20. Cooper C, Jakob F, Chinn C, Martin-Mola E, Fardellone P, Adami S, Thalassinou NC, Melo-Gomes J, Torgerson D, Gibson A, Marin F. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporos Int*. 2008;19(4):493–501.
21. Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Gentilella R, Agnusdei D, Iori N, Nuti R. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1565–70.
22. Abrahamsen B, Rubin KH, Eiken PA, Eastell R. Characteristics of patients who suffer major osteoporotic fractures despite adhering to alendronate treatment: a National Prescription registry study. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):321–8.
23. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(12):2769–74.
24. Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, Hermosilla E, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Nogues X, Compston JE, Diez-Perez A. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):294–300.
25. de Vries F. Inverse association between duration of use of acid-suppressive medications and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2011;171(11): 1044 author reply 1044.
26. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med*. 2011;171(11): 998–1004.
27. Arlot M, Meunier PJ, Boivin G, Haddock L, Tamayo J, Correa-Rotter R, Jasqui S, Donley DW, Dalsky GP, Martin JS, Eriksen EF. Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1244–53.

ANNEX II. CERTIFICAT DE DIRECCIÓ

El Dr. Daniel Prieto-Alhambra, professor de la Universitat d'Oxford i el Dr. Adolf Diez Perez, professor de la Universitat Autònoma de Barcelona,

DECLAREM que:

el treball titulat **CARACTERÍSTIQUES DEL COMPLIMENT DELS TRACTAMENTS PER A L'OSTEOPOROSI I CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS AMB RESPOSTA INADEQUADA AL TRACTAMENT A CATALUNYA**, que presenta AINA PAGÈS CASTELLÀ per a l'obtenció del títol de doctora, ha estat realitzat sota la nostra direcció.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem aquest document a

Barcelona, 1 de setembre de 2015.

Dr. Daniel Prieto-Alhambra

Dr. Adolf Diez-Perez

