

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb
²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

IBANDRONAT

IBANDRONATE

Đurđica Babić-Naglić¹ ♦ Simeon Grazio²

Sažetak

Osteoporoza (OP) je kronični proces koji zahtijeva trajno liječenje. Prijelom kosti je klinički ishod OP i zato je cilj već u "prefrakturnoj fazi" dijagnosticirati, započeti aktivnu prevenciju i liječenje te zadržati bolesnike u programu liječenja. Ibandronat je snažni antiresorptivni lijek iz klase amino-bisfosfonata čija kemijska formulacija dozvoljava mjesečnu peroralnu i tromjesečnu intravenusku primjenu bez promjene djelotvornosti. Ibandronat

smanjuje rizik vertebralnog prijeloma za 50-60%, povećava BMD kralježnice za 6% i kuka za 3%, usporava koštanu razgradnju za 45-70% bez promjene na mikrostrukturi kosti. Rjeđe doziranje poboljšava adherenciju za sustavno dugotrajno liječenje OP. Intravenski oblik ibandronata prikladan je za bolesnice koje iz bilo kojih razloga ne mogu prihvatiti peroralni pripravak. Nuspojavae su rijetke, kratkotrajne i reverzibilne.

Ključne riječi

adherencija, ibandronat, osteoporoza

Summary

Osteoporosis is chronic bone disorder that require persistent treatment. Bone fracture is the final outcome of OP and early diagnosis, active prevention, treatment and improvement of the patient adherence to treatment are needed. Ibandronate is a potent, nitrogen-containing bisphosphonate specifically developed for once-monthly oral and three-monthly administration with the same anti-resorptive efficacy. Ibandronate reduce vertebral fracture

risk 50-60%, increase spine and hip BMD, 6% and 3%, significantly decrease biochemical markers of bone turnover without histomorphometric changes of bone. There is strong patient preference for once-monthly regimen and the favourable impact on therapeutic adherence. Intravenous ibandronate formulation is indicated for all patients who are unable to take oral medicine. Adverse events are infrequent, short duration and reversible.

Key words

adherence, ibandronate, osteoporosis

Uvod

Osteoporoza (OP) je globalni javnozdravstveni problem koji u konačnici povećava morbiditet i mortalitet velikog broja žena u postmenopauzi. Prijelom je komplikacija OP koja narušava kvalitetu života oboljelih. Nakon vertebralnog prijeloma 80-90% bolesnica ima kroničnu bol, a 70% poteškoće u dnevnim aktivnostima (1). Prijelom kuka najteža je posljedica OP s mogućim fatalnim ishodom.

Nakon godinu dana 50% bolesnika ograničeno je u aktivnostima svakodnevnog života, a 40% nesposobno za kretanje (2). Unatoč brojnih alarmantnih epidemioloških podataka gotovo 80% žena u postmenopauzi s nekim OP prijelomom nije evaluirano niti liječeno u prvoj godi-

ni nakon prijeloma (3). U prvoj godini nakon prijeloma kuka na kontralateralnom kuku kost se gubi 12 puta brže i to najviše u prva 2 mjeseca, kod osoba starijih od 65 godina (4). Kasna dijagnoza i terapija osteoporoze rezultira većim skeletnim komplikacijama, a čak i žene s pravovremenim terapijskim pristupom ne percipiraju ozbiljnost problema pa izostaje konzistentni tretman jer se liječenjem ne ublažavaju nikakvi simptomi. Oko 20% bolesnica prekida liječenje nakon 6 mjeseci (5), nakon godinu dana oko 50% prestaje uzimati lijek neovisno o obliku (dnevni/tjedni) (6,7), a nakon 2 godine više od 2/3 napušta dnevnu primjenu bisfosfonata (8). Ishod liječenja sva-

ke kronične bolesti ovisi o preferenciji, adherenciji i perzistenciji bolesnika za neki terapijski program, a prvenstveno o nuspojavama, učestalosti i jednostavnosti primjene, edukaciji i uključivanju bolesnika u terapijske odluke.

Cilj liječenja OP je prevencija prijeloma, a mineralna gustoća kosti (BMD) jedan je od važnijih pokazatelja rizika prijeloma. Rezultati mnogih kliničkih istraživanja primjene antiresorptivne farmakoterapije govore da i malo povećanje BMD (2-8%) smanjuje rizik prijeloma za oko 50%. Na temelju metaanalize kliničkih istraživanja i stvaranja matematičkog modela smatra se da povećanje BMD kralježnice za 6% kroz godinu dana smanjuje rizik nevertebralnog prijeloma oko 39%, a povećanje BMD kuka za 3% smanjuje rizik nevertebralnog prijeloma oko 46% (9).

Više je preporuka za inicijaciju diferentnih terapija OP koje se razlikuju u detaljima, ali sve obuhvaćaju najugroženiju populaciju žena. Prema smjernicama Američkog nacionalnog društva za osteoporozu (National Osteoporosis Foundation) temeljenih na BMD vrijednostima kuka i kliničkim rizicima, liječenje OP valja započeti u žena s: 1. $T < -2,0$ bez faktora rizika; 2. $T < -1,5$ i nekim rizikom za prijelom; 3. žena s prethodnim vertebralnim ili prijelomom kuka (10,11). Tretman OP zahtijeva praktično doživotno provođenje neke aktivne intervencije jer o tome ovisi ishod bolesti. Poticanje svrhovite fizičke aktivnosti, respektiranje rizika pada, dovoljan unos kalcija i D vitamina početak su i konstanta svake preventivne i terapijske strategije. Bisfosfonati su često propisivana skupina antiresorptivnih lijekova. Za prevenciju i liječenje OP odobreni su amino-bisfosfonati: alendronat, ibandronat i rizedronat.

Bisfosfonati kao kemijski spojevi poznati su još od početka 19. stoljeća, u industriji se koriste kao antikorozivna sredstva, a biološki efekti bisfosfonata opaženi su 60-ih godina prošlog stoljeća (12). Od tada datiraju

Peroralni oblik ibandronata

Ibandronat je amino-bisfosfonat treće generacije koji ne podliježe biotransformaciji u jetri, ne metabolizira se u organizmu, snažno se veže za hidroksiapatit i to osobito na mjesta aktivne koštane pregradnje. Veći afinitet vezanja za kost dozvoljava rjeđe doziranje lijeka. Amino-struktura ibandronata komplementarna je kemijskoj strukturi aktivnog džepa na enzimu FPPS i inhibira završnu sintezu malih signalnih proteina odgovornih za nazubljenost membrane osteoklasta. Antiresorptivno djelovanje na kost potvrđeno je analizama markera koštane pregradnje. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 30-120 minuta nakon peroralne primjene na prazan želudac odakle difuzijom ulazi u cirkulaciju. Oralna biovaljanost ibandronata je oko 0,6% u usporedbi s intravenskom primjenom, a hrana umanjuje stopu apsorpcije za 90%. U zdravih žena u postmenopauzi poluživot cirkulirajućeg ibandronata od 150 mg varira od 37 do 157 sati ovisno o metodi mjerenja.

istraživanja primjene bisfosfonata u humanoj medicini, a zadnjih 15-ak godina veliki interes farmaceutske industrije iznjedrio je mnoštvo različitih pripravaka. Kemijski, bisfosfonati su stabilni analozi pirofosfata otporni na enzimsku razgradnju s velikim afinitetom nakupljanja na mineralne površine kosti. Mehanizmom endocitoze ulaze u osteoklaste gdje moduliraju celularne procese. Na tkivnoj razini usporavaju koštanu pregradnju, na celularnoj razini inhibiraju migraciju i aktivnost osteoklasta, stimuliraju apoptozu, a na molekularnoj razini amino-bisfosfonati inhibiraju enzim farnezil pirofosfatnu sintetazu (FPPS) odgovornu za funkciju malih regulatornih proteina osteoklasta dok ne-amino-bisfosfonati (klodronat, etidronat) stvaraju citotoksične analoge adenozintrifosfata (ATP). Nedavno je otkrivena kristalna struktura FPPS, mjesto i način na koji se amino-skupina veže na aktivno mjesto enzima (13). Ako se bisfosfonati promatraju kao klasa lijekova s jednakim farmakodinamskim svojstvima tada se razlikuju po kemijskoj strukturi, afinitetu vezanja za mineralnu površinu kosti, stupnju inhibicije FPPS ili ATP, obliku/načinu/učestalosti primjene i adherenciji bolesnika dok je klinički učinak podjednak za većinu amino-bisfosfonata. Usporedbe afiniteta vezanja i antiresorptivne aktivnosti pojedinih pripravaka na eksperimentalnim modelima in vitro pokazuju da amino-bisfosfonati imaju oko 3x jači afinitet vezanja za kost, da alendronat ima relativno snažniji antiresorptivni efekt za 100-1000x, rizedronat i ibandronat 1000-10000x, a zolendronat više od 10.000x u odnosu na etidronat (14,15). Ovi podaci su u korelaciji s koncentracijama (IC_{50}) potrebnim za 50% inhibiciju FPPS (alendronat $0,05\mu M$, ibandronat $0,02\mu M$, rizedronat $0,01\mu M$, zolendronat $0,003\mu M$) (16). Koncentracija bisfosfonata u kosti ovisi o kumulativnoj dozi, a ne učestalosti primjene što je omogućilo stvaranje oblika za tjednu i mjesečnu primjenu.

Prema animalnim studijama eliminacija dijela ugrađenog u kost ovisi o koštanoj pregradnji s poluživotom oko godinu dana. Pretkliničke studije ukazuju da se opetovanom primjenom ibandronat akumulira u kosti gdje se zadržava nekoliko godina. Ibandronat se ne metabolizira u jetri nego nakon apsorpcije ulazi u cirkulaciju, 40-50% cirkulirajućeg ibandronata veže se za kost, a nevezani višak izlučuje bubrezima. Osobe s oštećenom glomerularnom funkcijom (klirens kreatinina $<30\text{ml/min}$) imaju dvostruki porast koncentracije u krvi. Neapsorbirani dio nepromijenjen izlazi kroz probavni trakt. Istodobna primjena preparata kalcija, drugih elemenata (magnezij, aluminij, željezo) i hrane interferira s apsorpcijom ibandronata iz probavnog trakta.

Djelotvornost i sigurnost primjene ibandronata u žena u postmenopauzi (N=5210) u različitim dozama (2,5 mg dnevno do 150 mg mjesečno) evaluirani su u više dvostruko slijepih randomiziranih istraživanja trajanja do 3

godine (17,18,19,20,21,22,23). U trogodišnjem randomiziranom placebo kontroliranom kliničkim istraživanju III faze, BONE studiji (iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) ispitivana je djelotvornost dnevne i intermitentne primjene (incidencija prijeloma, BMD, markeri koštane pregradnje, histomorfometrijske promjene) te podnošljivost peroralnog oblika ibandronata kod 2946 žena u postmenopauzi u komparaciji s placebom. Bolesnice su randomizirane u placebo i 2 terapijske skupine, onu u kojoj se uzimalo 2,5 mg ibandronata svaki dan i onu u kojoj se ibandronat primjenio intermitentno, svaka 3 mjeseca/12 doza po 20 mg svaki drugi dan. Sve ispitanice su prije spavanja uzete 500 mg kalcija i 400 i.j. D vitamina. U studiju su uključene žene životne dobi 55-80 godina koje su bile najmanje 5 godina u menopauzi, s BMD kralježnice mjereno na L1-L4 i T vrijednostima između -2,0 i -5,0 na najmanje jednom kralješku i 1-4 vertebralnih prijeloma. Primarni cilj praćenja bila je incidencija novonastalih prijeloma, a sekundarni incidencija novih i pogoršanje vertebralnih prijeloma, kliničkih vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, promjena BMD vrijednosti i markera koštane pregradnje te promjena visine ispitanice. U usporedbi s placebom nakon 3 godine primjene relativni rizik morfometrijskog prijeloma reduciran je za 62% u "dnevnoj" skupini ($p=0,0001$) i za 50% u "intermitentnoj" skupini ($p=0,0006$) što govori da se s oba načina postiže antifraktorna zaštita. U obje terapijske skupine postignut je statistički značajan pad rizika kliničkog vertebralnog prijeloma, povećanje BMD na kralježnici (6%) i kuku, normalizacija markera koštane pregradnje i manji pad tjelesne visine. Povećanje BMD zabilježeno je već nakon 6 mjeseci tretmana i kontinuiran rast tijekom trajanja studije. Niti jedna terapijska opcija nije statistički značajno mijenjala incidenciju nevertebralnih prijeloma jer je cijela populacija imala mali ukupni rizik nevertebralnog prijeloma. Izdvajanjem podataka žena s većim rizikom za nevertebralne frakture ($T < -3,0$ na vratu femura) utvrđeno je da dnevna primjena 2,5 mg ibandronata kroz 3 godine smanjuje rizik nevertebralnog prijeloma za 69% ($p=0,01$) za razliku od intermitentne aplikacije kod koje nije postignuta statistički značajna razlika ($p=0,22$) (17). Razina razgradnih produkata kolagena (C-telopeptid, N-telopeptid) u urinu reducirana je za 50-60% u svim terapijskim podskupinama u odnosu na placebo ($p < 0,0001$) i najvećim padom kroz prva 3 mjeseca s kontinuiranim održavanjem učinka tijekom 3 godine (18). U svim terapijskim podskupinama su vrijednosti osteokalcina, markera koštane izgradnje bile snižene za 35-40% u odnosu na placebo ($p < 0,0001$) (14). Histomorfometrijske analize bioptata kosti randomizirano odabranih 110 žena iz BONE studije pokazuju poboljšanje mikroarhitekture i

normalnu novostvorenu trabekularnu kost bez mineralizacijskih defekata (24).

MOBILE (Monthly Oral iBandronate In Ladies) je dvogodišnja studija licenciranog pripravka ibandronata s ciljem titriranja doze u odnosu na promjenu vrijednosti BMD kralježnice i kuka. Provedena je na skupini 1609 žena u postmenopauzi, a u kojoj su komparirani različiti režimi doziranja (2,5 mg dnevno, 100 mg mjesečno podijeljeno u 2 doze /1x50 mg 2 uzastopna dana/, 100 mg mjesečno, 150 mg mjesečno). Odvojena analiza rezultata nakon prve i druge godine govori da svi načini primjene signifikantno povećavaju BMD kralježnice (6%) i kuka (3%). U usporedbi s dnevnom i mjesečnom dozom od 100 mg, mjesečna doza od 150 mg ibandronata najviše povećava BMD kralježnice ($p < 0,001$) (21,22).

U svim istraživanjima nuspojave su rijetke i reverzibilne, blažeg do srednjeg intenziteta, a najčešće su od strane gornjeg gastrointestinalnog (GI) trakta zabilježene u oko 20% bolesnica (17,18) neovisno o dozi i učestalosti primjene. Incidencija GI nuspojava podjednaka je kod placeba i aktivnog tretmana ibandronatom i često povezana s koterapijom nesteroidnim antireumaticima, aspirinom i prethodnim gastričkim tegobama (17). Nakon prve doze mjesečnog oblika ibandronata u malog broja bolesnika (8%) zabilježeno je stanje slično gripu (mijalgije, mučnina, febrilitet) koje spontano prolazi, kratkog je trajanja i ne javlja se po opetovanoj ekspoziciji ibandronatu (21,22).

Kontraindikacije za primjenu su preosjetljivost na preparat, nekorrigirana hipokalcemija i nesposobnost bolesnika za uspravan stav/sjedenje, stajanje, hodanje/ kroz 60 minuta, a mjere opreza potrebne su kod ulkusne bolesti i oštećenja bubrežne funkcije. Za razliku od ostalih bisfosfonata kod ibandronata je potrebno zadržati uspravan stav 60 minuta nakon peroralnog uzimanja lijeka.

Prema velikim epidemiološkim istraživanjima manje od 45% bolesnica redovito uzima tjedne oblike bisfosfonata (25,26). Razumljivo je da će rjeđa potreba uzimanja lijeka rezultirati boljim prihvaćanjem tretmana. U usporedbi mjesečne primjene ibandronata s tjednom alendronata ($N=342$) utvrđeno je da 71% žena preferira mjesečni oblik liječenja ($p < 0,0001$) (27) što je potvrđeno i drugim istraživanjima (28). Kombinacijom farmakoterapije mjesečnim oblikom ibandronata i edukativno-poticajnog programa (pisani materijal, mjesečni telefonski kontakt) ostvaruje se značajno bolja adherencija i perzistencija provođenja sustavnog tretmana osteoporoze (29). Izgleda da je učestalost uzimanja lijeka presudan parametar preferencije lijeka jer unatoč potrebi dužeg uspravnog stava (60 minuta) kod uzimanja ibandronata od drugih bisfosfonata (30 minuta) većina bolesnica ipak se izjašnjava za mjesečni pripravak.

Intravenski oblik ibandronata

Peroralna primjena bisfosfonata nije prikladna za bolesnike s bolestima i poremećajima gornjeg GI, koji

ne mogu uzeti lijek na preporučeni način iz bilo kojih razloga, one s polifarmakoterapijom ili nakon operativ-

nih zahvata GI trakta. Kao vrlo potentan bisfosfonat ibandronat se može primijeniti intravenski svaka 3 mjeseca. Intermitentna parenteralna primjena lijeka omogućava sigurni unos u cirkulaciju i bolju perzistenciju, što u konačnici rezultira većim povećanjem BMD i boljim anti-frakturiranim učinkom.

U dvostruko-slijepoj IRIS studiji nakon 1 godine ibandronat je pokazao o dozi-ovisno povišenje BMD-a slabinske kralježnice i proksimalnog dijela femura (30). U randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, dvostruko skrivenoj studiji ne-inferiornosti (DIVA) na uzorku od skoro 1400 postmenopausalnih žena uspoređena je učinkovitost intravenski primijenjenog ibandronata 2 mg jednom dvomjesečno i 3 mg jednom tromjesečno s peroralno primijenjenim ibandronatom 2,5 mg dnevno, čija je učinko-

vitost ranije potvrđena (31). Nakon 2 godine dvije terapijske doze intravenskog ibandronata povećavaju BMD lumbalne kralježnice za 6,3%, a kuka za 3,1%. Parenteralne doze imaju konzistentnu superiornost prema dnevnom obliku lijeka, a bez značajnih razlika između dvije intravenske doze lijeka. Sniženje biljega koštane pregradnje (CTX) postignuto je nakon 3-4 mjeseca liječenja (43,3%), a nakon godinu dana povećano je na 58,6% s održavanjem učinka kroz 2 godine primjene (53,4%) unatoč intermitentnoj primjeni lijeka. Nije bilo razlike u nuspojavama povezanim s liječenjem ili ozbiljnim nuspojavama između tri režima liječenja (dvije intravenske doze i peroralni dnevni oblik). Najčešće nuspojave su bile one gastrointestinalnog i mišićnokoštanog sustava: dispepsija, bol gornjeg dijela trbuha, artralgije i sindrom sličan gripi.

Zaključak

Ibandronat je prvi antiresorptivni lijek za liječenje OP s jednomjesečnim doziranjem per os (150 mg) i tromjesečnim parenteralnim oblikom (3 mg), ekvivalentnim učinkom i podnošljivošću kao ostali antiresorptivni lijekovi. Ibandronat smanjuje rizik vertebralnog prijeloma za 50-60%, povećava BMD kralježnice za 6% i kuka za 3%, uspo-

rava koštanu razgradnju za 50-70% i održava mikrostrukturu kosti. Rjeđe doziranje poboljšava adherenciju bolesnika za sustavno dugotrajno liječenje OP. Tromjesečne intravenske injekcije (3mg) predstavljaju novu terapijsku opciju za bolesnike u kojih nije prikladan peroralni oblik, što u konačnici daje veće mogućnosti izbora liječniku i bolesniku.

Literatura

1. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD. i sur. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:750-756.
2. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM. i sur. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990;45:M101-7.
3. Andrade SE, Majumdar SR, Chan KA. i sur. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. *Arch Intern Med* 2003;22;163:2052-2057.
4. Magaziner J, Wehren L, Hawkes WG. i sur. Women with hip fracture have a greater rate of decline in bone mineral density than expected: another significant consequence of a common geriatric problem. *Osteoporos Int* 2006;17:971-977.
5. Reginster JY, Rabenda V. Adherence to anti-osteoporotic treatment: Does it really matter? *Future Rheumatol* 2006;1:37-40.
6. Cramer J, Amonkar MM, Hebborn A. i sur. Does dosing regimen impact persistence with bisphosphonate therapy among postmenopausal osteoporotic women? *J Bone Miner Res* 2004;19: Suppl 1:S448.
7. Ettinger MP, Gallagher R, Amonkar M. i sur. Medication persistence is improved with less frequent dosing of bisphosphonates but remains inadequate. *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl 1):S513.
8. Fardellone P, Gaudin AF, Cotte FE. i sur. *Comparison of the persistence of daily and weekly bisphos-*

phonates in French female patients treated for osteoporosis. 27th Ann Meeting Am Soc Bone Miner Res 2005; Abstr. SU 416.

9. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD. i sur. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-1592.

10. *Physician guide to prevention and treatment of osteoporosis.* NOF. 2003.

11. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP. i sur. *Endocrinol Pract* 2003;9:544-564.

12. Fleisch H, Neuman WF. Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates and phosphatase. *Am J Physiol* 1961;200:1296-1300.

13. Russell RGG. Bisphosphonates. From bench to bedside. *Ann NY Acad Sci* 2006;1068:367-401.

14. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100;

15. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ. i sur. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxiapatite. *Bone* 2006;38:617-627.

16. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP. i sur. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-242.

17. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen i sur. Effects of oral ibandronate administered daily or inter-

mittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.

18. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH. i sur. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792-798.

19. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ. i sur. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996;19:527-533.

20. Riis BJ, Ise J, von Stein T. i sur. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1871-1878.

21. Miller PD, McClung MR, Macovei L. i sur. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315-1322.

22. Reginster JY, Adami S, Lakatos P. i sur. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-661.

23. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH. i sur. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4609-4615.

24. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut III CH. i sur. Histomorphometric evaluation of daily and inter-

mittent oral ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:231-237.

25. Recker RR, Gallagher R, Amonkar M. i sur. Medication persistence is better with weekly bisphosphonates but it remains suboptimal. *J Bone Miner Res* 2004;19(suppl 1):S172.

26. Bartl R, Goette H, Hadji P. i sur. *Persistence and compliance with daily and weekly administered bisphosphonates in German women with osteoporosis*. ECCEO 2005:poster P195.

27. Emkey R, Koltun W, Beusterein K. i sur. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895-1903.

28. Seidman LS, Kornowski A, Devas V. i sur. Patient Preference for Once-Monthly Ibandronate Compared With Weekly Alendronate in Postmenopausal Osteoporosis. *Obstet Gynecol* 2006;107:24S-25S.

29. Cooper A, Drake J, Brankin E. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60:896-905.

30. Adami S, Felsenberg D, Christiansen C. i sur. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3-months. *Bone* 2004;34:881-889.

31. Delmas PD, Adami S, Strugala C i sur. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-1846.