

Adherencija prema lijekovima za liječenje osteoporoze

Medication Adherence in the Treatment of Osteoporosis

SREĆKO MARUŠIĆ

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; KB Dubrava, Zagreb

SAŽETAK ____ Da bi se terapijski učinak lijekova ostvario u kliničkoj praksi, nužna je dobra adherencija pacijenata. Niz istraživanja pokazao je da je adherencija u liječenju osteoporoze niska. Na nju mogu utjecati brojni čimbenici, kako od strane pacijenta tako i od liječnika, odnosno zdravstvenog sustava. Kako bismo unaprijedili adherenciju, ključno je u postupke odlučivanja uključiti pacijente, njihove želje i očekivanja. Svaki problem adherencije koji se pojavi tijekom liječenja potrebno je što prije prepoznati i otkloniti. Za postizanje tog cilja nužna je dobra komunikacija i povjerenje između liječnika i pacijenta.

KLJUČNE RIJEČI: adherencija, osteoporoza, farmakoterapija

SUMMARY ____ A patient's medication adherence is of great importance if the proven efficacy of drugs is to be reproduced in clinical practice. It has been demonstrated that there is a lack of adherence in the pharmacological treatment of osteoporosis. The factors that influence drug adherence are highly complex, with some dependent on patients, while the others are dependent on physicians and the healthcare system. To improve adherence, patients should be involved in clinical decision-making to reveal their preferences. Any adherence problem that might emerge should be recognized and addressed as soon as possible. To achieve this goal, appropriate doctor-patient relationship is essential.

KEY WORDS: adherence, osteoporosis, pharmacotherapy

→ Uvod

Jedan od osnovnih uzroka izostanka terapijskog učinka lijekova je što ih pacijenti ne uzimaju na način kako je propisano. Već je desetljećima poznato da pacijenti uzimaju tek polovinu propisanih doza lijekova, a problem je posebno izražen u kroničnim asimptomatskim bolestima kakva je nekomplikirana osteoporoza (1). Adherencija se obično definira kao opseg u kojem pacijent postupa u skladu s preporukom liječnika, a izražava se kao postotak propisanih doza lijekova koje pacijent uzme u određenome vremenskom periodu (2). Adherentnima se smatraju oni pacijenti koji uzimaju između 80 i 100 % propisanih doza. Loša adherencija dovodi do porasta mortaliteta i morbiditeta te se procjenjuje da u SAD-u godišnje uzrokuje 125 000 slučajeva smrti i 10 % od ukupnog broja hospitalizacija (3).

Adherencija se može mjeriti na različite načine. U kliničkom radu najčešće se koristi metoda brojenja uzetih doza lijekova ili podignutih recepata, mogu se koristiti različiti elektronički sustavi brojenja doza ili se može odrediti koncentracija lijeka u plazmi (4). Međutim, u najboljoj korelaciji s kliničkim ishodima je adherencija koju pacijenti sami procijene. Gehi i suradnici proveli su istraživanje u kojem su adherenciju procjenjivali postavljanjem samo jednog pitanja pacijentima: „Koliko ste često u posljednjih mjesec dana

uzeli lijekove kako vam je propisano?“ (5). Pacijenti čija je adherencija bila 75 % ili niža imali su 2,3 puta veći rizik od neželjenih kliničkih ishoda.

U slučaju osteoporoze za procjenu adherencije mogu se koristiti i biološki markeri. Naime, tijekom terapije antiresorptivnim lijekovima dolazi do sniženja koncentracije faktora koštane pregradnje. Preporuka stručnih društava je da se faktori koštane pregradnje odrede tri mjeseca nakon početka terapije. Ako ne dođe do njihovog sniženja za više od najmanje značajne promjene, to ukazuje na lošu adherenciju (6).

Ponašanje pacijenata u vezi s uzimanjem lijekova je složeno, a na njega mogu utjecati različiti čimbenici. Oni se mogu podijeliti u tri skupine: čimbenici od strane pacijenta, liječnika i zdravstvenog sustava (4). U postizanju dobre adherencije ključno je educirati pacijenta i aktivno ga uključiti u proces donošenja odluke o odabiru načina liječenja. Na taj način mogu se razumjeti i po potrebi modificirati pacijentova očekivanja u pogledu liječenja, što će svakako povoljno utjecati na adherenciju. Strah od nuspojava i loša iskustva s prethodnom terapijom mogu dovesti do odbijanja liječenja (7). U svakodnevnom radu veoma je važno da liječnik prepozna pacijente koji nisu adherentni te da im ukaže na moguće posljedice neuzimanja lijekova. Loša komunikacija

između bolničkog i obiteljskog liječnika također može loše utjecati na adherenciju. Dodatno je mogu smanjiti elementi funkcioniranja zdravstvenog sustava kao što su nadoplata za lijekove ili nedostatak lijekova na tržištu (8). Kada u obzir uzmemo sve čimbenike koji utječu na adherenciju, postaje jasno koliko je problem složen i izazovan.

Osobitosti liječenja osteoporoze

U liječenju osteoporoze koristimo nekoliko skupina lijekova, a za većinu pacijenata bisfosfonati su lijekovi prvog izbora. Rezultati brojnih kliničkih istraživanja pokazali su da ti lijekovi učinkovito povećavaju gustoću kosti i smanjuju rizik od prijeloma. Međutim, dobar klinički učinak lijekova koji zabilježimo u kliničkim istraživanjima često puta teško je dobiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Naime, dobar terapijski učinak lijekova za liječenje osteoporoze može se ostvariti samo onda ako je adherencija visoka, što je puno lakše postići u kliničkim istraživanjima u kojima intenzivno nadziremo pacijente. Veliko opservacijsko istraživanje ukazalo je da su rizici od prijeloma i hospitalizacije kao i troškovi liječenja značajno veći u pacijenata čija je adherencija manja od 50 % u odnosu na one čija je adherencija bila između 80 % i 90 % (9). U drugom istraživanju u koje su uključene žene u postmenopauzi, nakon dvije godine liječenja bisfosfonatima rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma bio je 21 % manji u pacijentica koje su bile adherentne u uzimanju terapije (10). Ako uz te podatke uzmemo u obzir da oralni bisfosfonati smanjuju rizik prijeloma kosti za 40 do 50 %, onda lako možemo zaključiti da će u pacijenata koji imaju adherenciju manju od 50 % terapijski učinak bisfosfonata biti vrlo nizak (11).

Bisfosfonati su možda najbolji primjer kako možemo precijeniti terapijsku učinkovitost lijekova ako pri donošenju kliničkih odluka uzimamo u obzir samo rezultate kontroliranih kliničkih istraživanja, a zanemarimo adherenciju kod primjene lijekova u svakodnevnoj praksi. Primjerice, ako adherenciju tijekom terapije tjednim bisfosfonatima povećamo samo za 10 %, možemo spriječiti dodatnih 1,4 prijeloma na 1000 pacijenata tijekom 3 godine. Ili ako postignemo 100 % adherenciju tijekom godine dana, možemo spriječiti dodatnih 6,8 prijeloma kuka na 1000 pacijenata (12).

Kao što je ranije napisano, adherencija može ovisiti o nizu čimbenika. U slučaju bisfosfonata jedan od ključnih parametara koji utječe na adherenciju je režim doziranja. Niz istraživanja je potvrdio da što je režim doziranja jednostavniji i što je lijek potrebno rjeđe uzimati, adherencija će biti bolja (13). Upravo zbog toga je bitno što se na tržištu osim oralnih bisfosfonata za dnevnu primjenu nalaze i bisfosfonati koji se doziraju jednom tjedno, odnosno jednom mjesečno. U velikom istraživanju u koje je uključeno više od 200 000 pacijentica s osteoporozom, adherencija je nakon godinu dana bila 56,7 % u pacijentica koje su uzimale bisfo-

sfonate tjedno u odnosu na 39 % u slučaju dnevne primjene bisfosfonata (14). U drugom istraživanju uspoređivana je adherencija u pacijentica koje su uzimale bisfosfonate jednom mjesečno u odnosu na tjednu promjenu. Nakon 6 mjeseci liječenja adherencija je u prvoj skupini bila 56,6 %, a u drugoj 38,6 % (15).

Kada analiziramo rezultate navedenih studija, razvidno je da bez obzira o kakvom se režimu doziranja radi, kod oralnih bisfosfonata adherencija rijetko prelazi 50 %. S obzirom na tako nisku adherenciju možemo zaključiti da će oralni bisfosfonati imati i slab terapijski učinak. Osim što intravenski bisfosfonati imaju manje gastrointestinalnih nuspojava, imaju i bolju adherenciju te snažniji terapijski učinak. Parenteralni oblik ibandronatne kiseline u liječenju osteoporoze primjenjuje se svaka tri mjeseca. U istraživanju koje je uspoređivalo adherenciju kod liječenja intravenskom ibandronatnom kiselinom u odnosu na peroralnu mjesečnu terapiju istim lijekom, adherencija je bila 82,9 % u odnosu na 69,7 % (16). Zolendronatna kiselina je bisfosfonat registriran za liječenje osteoporoze u Sjedinjenim Američkim Državama, koji se primjenjuje intravenski jednom godišnje. Na taj se način ostvaruje siguran terapijski učinak tijekom barem godine dana, a upravo je taj period ključan u liječenju osteoporoze (17). Naime, rizik od novih prijeloma u pacijenata s teškom osteoporozom najveći je u prvoj godini liječenja, a niz istraživanja potvrdio je da se upravo u tom periodu adherencija na oralne bisfosfonate najviše smanjuje (18). Vjerojatno je to jedan od razloga zbog čega se kod liječenja zolendronatnom kiselinom postiže veća redukcija rizika od vertebralnih prijeloma u odnosu na druge bisfosfonate (19). Teriparatid je anabolički lijek koji aktivacijom osteoblasta povećava stvaranje trabekularne i kortikalne kosti te u konačnici smanjuje rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u pacijenata s osteoporozom (20). Nedostatak lijeka je što se mora primjenjivati svakodnevno u obliku supkutanih injekcija što predstavlja problem u postizanju i održavanju dobre adherencije. Prema različitim istraživanjima adherencija tijekom terapije teriparatidom kreće se između 57 i 77 % (21). Postizanje dobre adherencije ključno je za ostvarenje dobrih terapijskih učinaka ovog lijeka. Naime, rezultati istraživanja provedenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi ukazuju da rizik od svih prijeloma, uključujući i prijelom kuka, raste gotovo linearno kako se smanjuje adherencija tijekom liječenja teriparatidom (22). Zanimljivo je da loša adherencija više povećava rizik od prijeloma tijekom liječenja teriparatidom u odnosu na bisfosfonate, vjerojatno zbog toga što je početni rizik veći u toj skupini pacijenata (23).

Denosumab je monoklonsko protutijelo koje blokira RANK ligand, inhibira resorpciju kosti, povećava njezinu gustoću i smanjuje rizik od prijeloma povezanih s osteoporozom (24). U liječenju osteoporoze lijek se primjenjuje supkutano svakih 6 mjeseci i najčešće pod nadzorom zdravstvenog

osoblja. Takav način primjene i povoljan sigurnosni profil denosumaba dobro utječu na adherenciju. Tijekom liječenja denosumabom adherencija je veća u odnosu na druge lijekove za liječenje osteoporoze i prema pojedinim istraživanjima iznosi više od 90 % (25).

Međutim, kod denosumaba postoji jedan poseban problem povezan s adherencijom. Naime, ubrzo nakon prekida terapije denosumabom dolazi do ubrzanja resorpcije i smanjenja gustoće kosti koja se u roku 1 – 2 godine vraća na vrijednosti koje su bile prije početka liječenja (26). To je praćeno porastom rizika od prijeloma i ti pacijenti značajno češće razvijaju multiple vertebralne frakture (27). Takav *rebound* učinak može se pojaviti nakon samo dvije doze denosumaba. Da bi se spriječio porast rizika od prijeloma, šest mjeseci nakon posljednje doze denosumaba potrebno je započeti terapiju drugim antiresorptivnim lijekom (28).

Aktualna pandemija uzrokovana virusom SARS-CoV-2 izložila je zdravstveni sustav brojnim izazovima. Brojne protuepidemijske mjere, a posebno *lockdown* otežali su kontinuirano i nesmetano pružanje zdravstvene zaštite. Dio pacijenata koji je liječen denosumabom nije dobio sve potrebne doze zbog čega je nastao opisani *rebound* efekt i rizik od fraktura se povećao. Prema pojedinim izvješćima broj pacijenata koji su zbog prekida terapije denosumabom razvili vertebralne frakture dramatično se povećao tijekom 2020. i 2021. u odnosu na prethodne godine (29).

Intervencije za unaprijeđenje adherencije

Adherencija se može unaprijediti različitim intervencijama. Ako je moguće, najbolje je za svakoga pojedinog pacijenta prepoznati uzrok loše adherencije i na njega ciljano djelovati (primjerice, zamijeniti lijek za koji je potrebna nadopлата drugim lijekom bez nadoplate). Danas postoje različiti načini kako se pacijenti mogu podsjetiti na uzimanje lijekova, primjerice, s pomoću aplikacija, poruka ili telefonskih poziva. U pojedinim skupinama pacijenata kognitivna bihevioralna terapija bila je učinkovita u poboljšanju adherencije (30). Međutim, kada se uspoređuju različite intervencije za poboljšanje adherencije, onda je edukacija i savjetovanje pacijenata o farmakoterapiji svakako najučinkovitija. Takvom intervencijom adherencija se može povećati za 35 %, što će svakako povoljno utjecati na ishode liječenja (31). Postupak edukacije mora biti prilagođen svakome pojedinom pacijentu i potrebno ga je periodički ponavljati. U edukaciji je ključno pacijenta upoznati s važnošću uzimanja lijekova,

ali isto tako i s mogućim nuspojavama, načinom njihovog sprječavanja i ranog otkrivanja. Najbolji učinak postiže se ako edukaciju provodi liječnik u osobnom kontaktu s pacijentom. Ako to nije moguće, edukaciju mogu provesti drugi zdravstveni djelatnici, osobno ili telefonom.

Za postizanje dobre adherencije ključno je pojednostaviti doziranje lijekova, kao što je opisano na primjeru bisfosfonata. Adherencija će biti tim lošija što je pacijentu propisan veći broj lijekova i što je složeniji režim doziranja (4). Pacijenti koji boluju od osteoporoze često uzimaju dodatke prehrani ili biljne lijekove nedokazane djelotvornosti čime se bespotrebno komplicira liječenje i smanjuje adherencija. Niz istraživanja pokazao je da se primjenom fiksni kombinacija lijekova može pojednostavniti doziranje i unaprijediti adherencija (32). Na tržištu postoje fiksne kombinacije bisfosfonata, kalcija i vitamina D, koje mogu biti prikladne za pojedine pacijente.

U unaprijeđenju kvalitete farmakoterapije sve veću ulogu imaju farmaceuti, posebno specijalisti kliničke farmacije. Veliki broj istraživanja potvrdio je da uključivanje farmaceuta u bilo koju fazu liječenja (postavljanje indikacije, odabir lijeka, primjena i nadzora nad terapijom) poboljšava kliničke ishode i smanjuje troškove liječenja (33). Isto tako, uključivanje farmaceuta u pružanje medicinske skrbi oboljelima od osteoporoze ne samo da poboljšava adherenciju već poboljšava ukupnu kvalitetu i ishode liječenja (34). Farmaceuti dolaze u kontakt s pacijentima češće nego liječnici, posebno specijalisti jer su specijalističke kontrole oboljelih od osteoporoze najčešće svake dvije godine. Posjet ljekarni zbog izdavanja recepta vrijeme je koje se može iskoristiti za provjeru i poboljšanje adherencije.

Zaključak

Unatoč brojnim i učinkovitim lijekovima dostupnim na tržištu, u kliničkoj praksi često izostaju željeni rezultati liječenja osteoporoze. Velikim dijelom to je posljedica loše adherencije pacijenata. Da bismo postigli što bolje rezultate, ključno je u postupku odlučivanja u središte pozornosti staviti pacijenta. Pri odabiru terapije trebamo uzeti u obzir njegove želje i očekivanja, pokušati ih razumjeti i njima udovoljiti ili, ako to nije moguće, pokušati ih modificirati (35). Tijekom terapije nužno je provjeravati adherenciju i prepoznati rizične pacijente te poduzeti mjere kojima bi se adherencija unaprijedila. U tom procesu svakako je najvažnija dobra komunikacija te povjerenje između liječnika i pacijenta.

LITERATURA

- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A i sur. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health.* 2008 Jan-Feb;11(1):44-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.
- Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy.* 2014 Feb 20;7:35-44. doi: 10.2147/RMHP.S19801.
- Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA.* 2018 Dec 18;320(23):2461-2473. doi: 10.1001/jama.2018.19271.
- Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1798-803. doi: 10.1001/archinte.167.16.1798.
- Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B i sur; Adherence Working Group of the International Osteoporosis Foundation and the European Calcified Tissue Society. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):767-774. doi: 10.1007/s00198-017-3906-6.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMra050100.
- Kvarnström K, Airaksinen M, Liira H. Barriers and facilitators to medication adherence: a qualitative study with general practitioners. *BMJ Open.* 2018 Jan 23;8(1):e015332. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015332.
- Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone.* 2006 Jun;38(6):922-8. doi: 10.1016/j.bone.2005.10.022.
- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ i sur. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug;81(8):1013-22. doi: 10.4065/81.8.1013.
- Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, Jönsson B, Pols H, Cramer JA. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int.* 2007 Jun;18(6):711-9. doi: 10.1007/s00198-006-0294-8.
- Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. The potential effects on fracture outcomes of improvements in persistence and compliance with bisphosphonates. *QJM.* 2009 Jan;102(1):35-42. doi: 10.1093/qjmed/hcn130.
- Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, Milisen K, Delforge M, Haentjens P. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med.* 2008 Oct;264(4):315-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02010.x.
- Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract.* 2006 Sep-Oct;12(5):522-8. doi: 10.4158/EP.12.5.522.
- Cooper A, Drake J, Brankin E; PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* 2006 Aug;60(8):896-905. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01059.x.
- Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK, Ozturk ZE, Bone HG. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: a 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther.* 2008 Apr;30(4):605-21. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.04.009.
- Ringe JD. Development of clinical utility of zoledronic acid and patient considerations in the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence.* 2010 Jul 21;4:231-45. doi: 10.2147/ppa.s10917.
- Fatoye F, Smith P, Gebrye T, Yeowell G. Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open.* 2019 Apr 14;9(4):e027049. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027049.
- Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of bisphosphonate therapies. *Curr Med Res Opin.* 2009 Aug;25(8):1861-8. doi: 10.1185/03007990903035281.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
- Foster SA, Foley KA, Meadows ES, Johnston JA, Wang SS, Pohl GM, Long SR. Adherence and persistence with teriparatide among patients with commercial, Medicare, and Medicaid insurance. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):551-7. doi: 10.1007/s00198-010-1297-z.
- Burge RT, Disch DP, Gelwicks S, Zhang X, Krege JH. Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):799-809. doi: 10.1007/s00198-016-3888-9.
- Yu S, Burge RT, Foster SA, Gelwicks S, Meadows ES. The impact of teriparatide adherence and persistence on fracture outcomes. *Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):1103-13. doi: 10.1007/s00198-011-1843-3.
- Bone HG, Wagman RB, Brandi ML i sur. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label ex-

- tension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
25. Fuksa L, Vytrisalova M. Adherence to denosumab in the treatment of osteoporosis and its utilization in the Czech Republic. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(9):1645-53. doi: 10.1185/03007995.2015.1065241.
26. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):41-47. doi: 10.1007/s00198-017-4242-6.
27. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R i sur. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res.* 2018 Feb;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337.
28. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C i sur. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 26:dga756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756.
29. Minisola S, Cipriani C, Vigna E i sur. COVID pandemic and denosumab adherence. *Osteoporos Int.* 2022 Apr;33(4):943-944. doi: 10.1007/s00198-021-06274-x.
30. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing Improves Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2016 Aug;31(8):929-40. doi: 10.1007/s11606-016-3685-3.
31. Marusic S, Gojo-Tomic N, Erdeljic V i sur. The effect of pharmacotherapeutic counseling on readmissions and emergency department visits. *Int J Clin Pharm.* 2013 Feb;35(1):37-44. doi: 10.1007/s11096-012-9700-9.
32. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL i sur. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Nov 18-25;64(20):2071-82. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.021.
33. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD010398. doi: 10.1002/14651858.CD010398.
34. Bowers BL, Drew AM, Verry C. Impact of Pharmacist-Physician Collaboration on Osteoporosis Treatment Rates. *Ann Pharmacother.* 2018 Sep;52(9):876-883. doi: 10.1177/1060028018770622.
35. Cornelissen D, Boonen A, Bours S, Evers S, Dirksen C, Hiligsmann M. Understanding patients' preferences for osteoporosis treatment: the impact of patients' characteristics on subgroups and latent classes. *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):85-96. doi: 10.1007/s00198-019-05154-9.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 3, 10 000 Zagreb
KB Dubrava
Avenija Gojka Šuška 6, 10 000 Zagreb
e-mail: marusic.srecko@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

13. srpnja 2022./July 13, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. kolovoza 2022./August 16, 2022

