

## *Treat-to-target* na osteoporose: onde estamos?

BEATRIZ MOTA TIBURCIO<sup>1</sup> , FLÁVIA PATRÍCIA SENA TEIXEIRA SANTOS<sup>2</sup>, MARIA FERNANDA BRANDÃO RESENDE GUIMARÃES<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>MÉDICA REUMATOLOGISTA, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

<sup>2</sup>DOCENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL

AUTOR CORRESPONDENTE:

DRA. MARIA FERNANDA BRANDÃO RESENDE GUIMARÃES

ALAMEDA VEREADOR ÁLVARO CELSO, 175

CEP 30130-110, CENTRO, BELO HORIZONTE/MG

EMAIL: [MFBRESENDE@YAHOO.COM.BR](mailto:MFBRESENDE@YAHOO.COM.BR)

### RESUMO

A estratégia *Treat-to-target* (T2T) envolve a definição de um alvo terapêutico, a escolha da medicação adequada, a monitorização contínua da resposta do tratamento e o acompanhamento sequencial visando monitorar respostas e adequar o tratamento para atingir as metas definidas. É um conceito novo que está sendo aplicado na osteoporose, uma doença crônica, de tratamento prolongado, que ainda é subdiagnosticada e subtratada. Dever ser proposto um tratamento individualizado, levando em consideração a presença e número de fraturas clínicas ou radiográficas por meio de radiografias de coluna, o risco de novas fraturas, a densidade mineral óssea e o T-score por meio da densitometria óssea. Uma vez que o paciente tem seu risco estratificado e suas metas definidas, deve seguir pela escolha terapêutica adequada, seja com a introdução de um antirreabsortivos ou de um anabólico. A resposta ao tratamento e a busca por atingir o alvo proposto devem ser continuamente monitorizadas, com radiografias e densitometrias sequenciais para avaliar a manutenção ou a troca do tratamento conforme os resultados encontrados. O objetivo final do T2T é melhorar o tratamento da osteoporose e, consequentemente, reduzir o número de fraturas novas.

**Palavras-chave:** osteoporose, *treat-to-target*, tratamento.

### Mensagens principais:

- A osteoporose é uma doença silenciosa, crônica, subtratada e subdiagnosticada, que aumenta risco de fraturas e morbimortalidade.
- O tratamento adequado é baseado em metas pré-estabelecidas e individualizadas, medicação correta e monitorização sequencial a fim de atingir o alvo proposto.

### INTRODUÇÃO

A estratégia *treat-to-target* (T2T) é um conceito que vem sendo aplicado para diversas doenças reumatológicas, como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico, e envolve a definição de um alvo ou meta terapêutica, a monitorização contínua da resposta do tratamento instituído, com a realização de ajustes até atingir o objetivo traçado no início do tratamento<sup>1</sup>. Em caso de falha, mudanças e adaptações serão realizadas de acordo com o protocolo, para reduzir a progressão da doença e de adesão terapêutica<sup>2</sup>.

A osteoporose é uma doença crônica, de tratamento prolongado, onde o conceito T2T está sendo incorporado visando estabelecer alvos de tratamento, em uma doença que ainda é subdiagnosticada e também subtra-

tada<sup>2,3</sup>. Trata-se de uma desordem do metabolismo ósseo, caracterizada por perda de densidade mineral óssea, deterioração e desorganização da microarquitetura tecidual, com prejuízo da resistência, aumento de fragilidade óssea e de risco de fraturas. As fraturas de fragilidade, principalmente vertebral e de quadril, implicam em custos elevados de saúde e de impacto na qualidade de vida, com dor, redução de mobilidade e de qualidade de vida, aumento de hospitalização e de morbimortalidade. Para o seu diagnóstico, utiliza-se a densidade mineral óssea (DMO) com T-score  $\leq$  a 2,5 desvio-padrão em pelo menos um dos sítios avaliados, sendo os mais comuns a coluna lombar e o fêmur<sup>2</sup>.

A presença de fratura de fragilidade maior (fratura de quadril, coluna ou úmero), independente da densitometria, também já é suficiente para o diagnóstico<sup>4</sup>. Dados Europeus mostram que quase 50% dos pacientes com fratura de quadril têm uma fratura de fragilidade prévia e muitos desconhecem o diagnóstico de osteoporose, e a expectativa é de um aumento das mesmas conforme o envelhecimento populacional<sup>3</sup>. Atualmente, há diversos agentes terapêuticos disponíveis, cujo objetivo visa benefícios a longo prazo de prevenção de fratura, evitar a perda de independência, melhorar qualidade de vida e reduzir a mortalidade<sup>2,3</sup>. Todas estas medicações foram aprovadas e reduzem o risco de fratura vertebral e não vertebral em estudos clínicos controlados e randomizados realizados em mulheres na pós menopausa. No entanto, elas não são todas iguais e têm mecanismos distintos de ação, seja por redução da reabsorção óssea (antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabe) quanto por estímulo de formação óssea (anabólicos, como teriparatida) ou duais (como o romosozumabe)<sup>2,5</sup>. Sendo assim, a estratégia T2T poderia auxiliar no manejo destes pacientes, buscando um alvo terapêutico e individualizando a escolha do tratamento baseando-se no risco individual de fratura e nas opções disponíveis, visando também aumentar sua adesão.

## CONCEITOS GERAIS NO TREAT-TO-TARGET NA OSTEOPOROSE

Em discussões de T2T na osteoporose, já foram avaliadas diferentes possibilidades de alvos, utilizando-se ferramentas como o FRAX<sup>®</sup> (Fracture Risk Assessment Tool), marcadores de turnover ósseo, presença ou não de fratura osteoporótica e dados de DXA<sup>2</sup>.

Em 2020, foi publicado um artigo com um painel de experts de 8 países da Europa e 13 declarações. No artigo, foi definido como objetivo principal no tratamento de osteoporose a recuperação de níveis de funcionalidade pré-fratura e a redução do risco de fraturas subsequentes ou de novas fraturas naqueles sem lesões prévias<sup>3</sup>. Para tal, o maior alvo é a avaliação da densidade mineral óssea pela densitometria (DXA) principalmente no sítio femoral; não houve definição dos níveis de DMO, que seriam individualizados, porém buscava-se atingir um T-score de valores que não aumentassem o risco de fratura<sup>3</sup>. A redução do risco de fratura pelo FRAX<sup>®</sup> também é uma ferramenta que pode ser utilizada na avaliação destes pacientes. Para que o T2T seja efetivo, deve haver participação do paciente e de um médico especialista que irá definir a melhor estratégia, de forma individualizada, visando reduzir fraturas de fragilidade, preservando a independência do paciente e tendo um objetivo bem estabelecido com ajustes terapêuticos conforme necessidade<sup>3</sup>. A meta de tempo para atingir tal alvo deverá ser definida no início do tratamento, que deve fornecer pelo menos 50% de probabilidade de atingir a meta do T-score ao longo de 3 anos, dependendo da DMO inicial<sup>3,6</sup>. O seguimento longitudinal deverá ser feito com monitorização subsequente de DMO, com realização de DXA seriadas (o intervalo entre as mesmas deverá ser avaliado de acordo com o tratamento escolhido, anabólico ou antirreabsortivo)<sup>3</sup>.

Um estudo Japonês publicado em 2024, chamado JOINT-05, comparou o efeito do alendronato (ALN)

isolado ou associado à terapia sequencial após uso de teriparatida (TPTD)<sup>2</sup>. De forma randomizada, tentou-se avaliar se atingir  $DMO > -2,5$  desvio padrão poderia ser utilizado como alvo no tratamento da osteoporose, a diferença desta medida em diferentes sítios corporais e a relação da mudança de DMO na incidência de fraturas. Dos 559 participantes, 202 estavam no grupo TPTD-ALN e 357 na monoterapia com ALN. A idade média foi de 81 anos e, em ambos grupos, quase 70% tinham fratura vertebral prévia. O aumento da  $DMO > -2,5$  desvio padrão foi atingido em 20% dos participantes, porém sem significado estatístico do achado da maior prevalência no grupo utilizando terapia com TPTD-ALN (23,1%) do que ALN (11,7%)<sup>2</sup>.

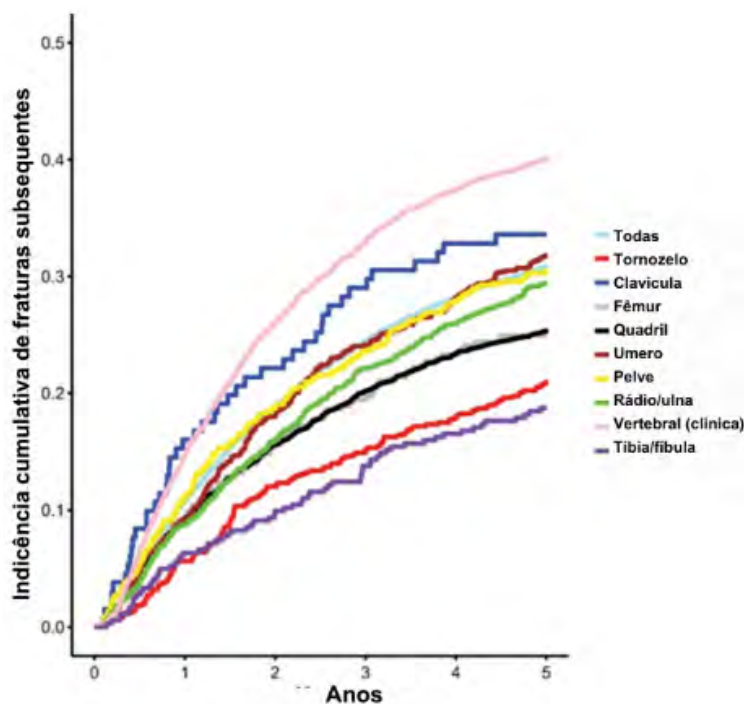
A Sociedade de Endocrinologia também fez uma publicação em 2021 considerando que o alvo para o T2T na osteoporose seria de individualizar o tratamento da osteoporose focado em atingir níveis aceitáveis de risco de fratura, visto que alguns pacientes têm uma boa resposta ao tratamento, porém permanecem em alto risco de fratura. Como não existe, por enquanto, medição direta da força óssea, a DMO é a forma mais amplamente utilizada para selecionar os pacientes que deverão receber tratamento e também acompanhar a sua resposta<sup>5</sup>.

Há estudos que demonstram correlação forte entre aumento de DMO e redução de risco de fratura, portanto este seria um dos alvos a serem atingidos. Dentre os sítios estudados na DXA, a DMO do fêmur total parece ser o mais útil pois prediz risco de fratura vertebral e não vertebral. O T-score do colo também reflete o risco subsequente de fraturas vertebrais e não vertebrais, mas a reprodutibilidade é pior. Já a DMO da coluna após o tratamento prevê o risco de fratura vertebral, mas não prevê o risco de fraturas não vertebrais<sup>6</sup>.

A recomendação mais recente que foi publicada em 2024 pela ASBMR/BHOF (American Society for Bone and Mineral Research e Bone Health and Osteoporosis Foundation) visa realizar uma abordagem direcionada a objetivos claros e pré-estabelecidos para o manejo de longo prazo do risco de fratura, com medidas adaptadas ao perfil de risco individual considerando tempo, local, gravidade e número de fraturas prévias e análise de DXA, para garantir que o tratamento inicial e sequencial sejam instituídos<sup>6</sup>. A recomendação lista alguns princípios para o T2T na osteoporose, definindo alvos individualizados com base em grande parte na indicação específica para o início do tratamento, incluindo fratura atual, o número e o local das fraturas anteriores, a gravidade da(s) fratura(s) vertebral(is), a DMO no fêmur ou coluna, idade e outros fatores de risco para fratura<sup>6</sup>.

O risco iminente de fratura é definido como o risco de uma fratura subsequente após 12 a 24 meses da fratura inicial. Um artigo publicado em 2019 demonstrou dados de uma coorte retrospectiva que fez uma análise de 377.561 pacientes mulheres  $\geq 65$  anos com fratura e observou um risco cumulativo de fratura de 10% após 1 ano, 18% em 2 anos e 31% em 5 anos. A fratura prévia, portanto, é um forte preditor de fraturas subsequentes. Pacientes com múltiplas fraturas anteriores (mesmo que há mais de 2 anos) também têm risco iminente de fratura, mas, para este grupo, não há um alvo claro de T-score (Figura 1)<sup>7</sup>.

Figura 1. Risco de fratura ao longo dos anos após fratura inicial



Adaptado de Osteoporos Int. 2019; 30(1): 79–92.

## IMPLEMENTANDO O TREAT-TO-TARGET NA OSTEOPOROSE

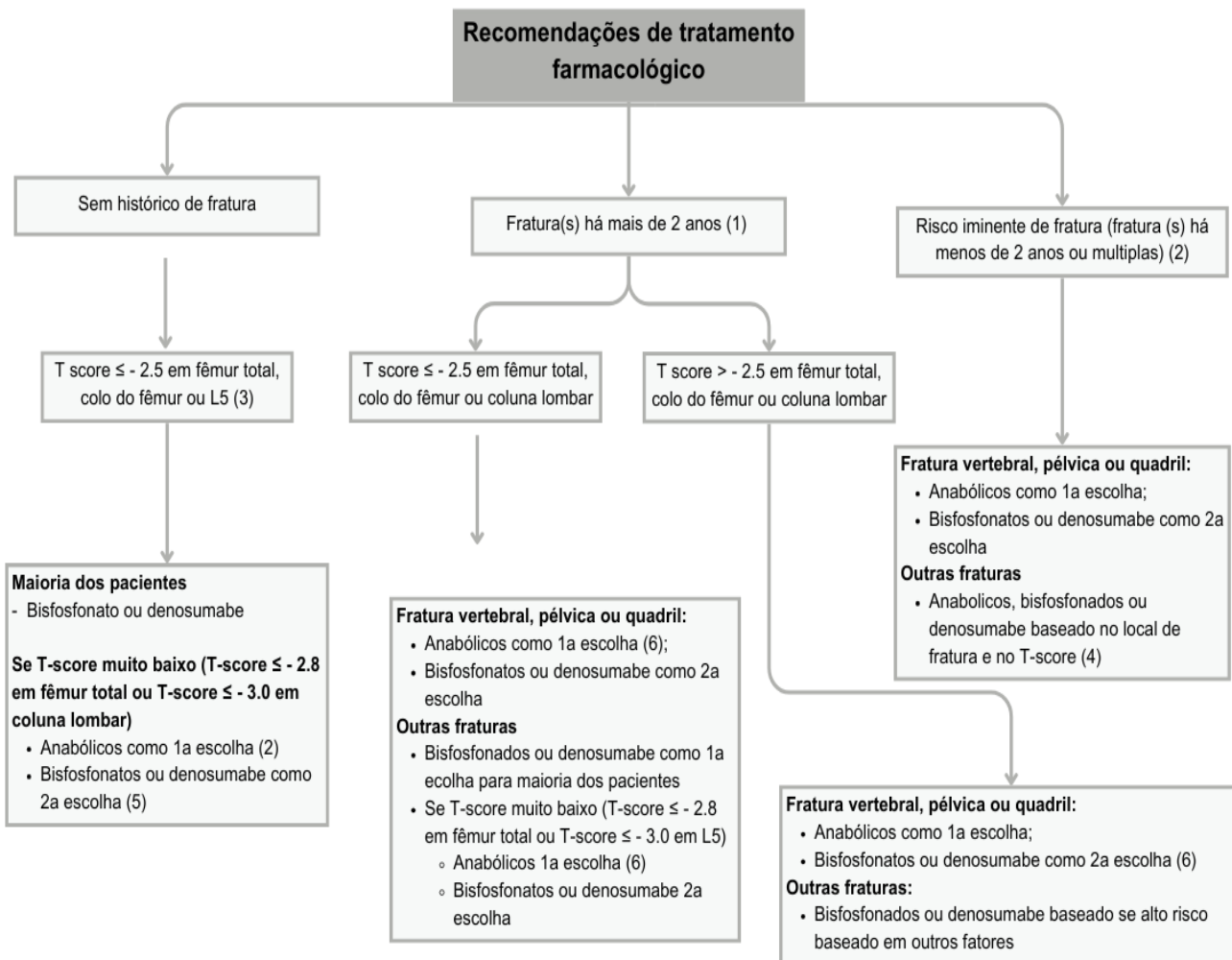
Uma vez determinado quais os riscos dos pacientes, deveremos definir o alvo de seu tratamento<sup>6</sup>.

- Pacientes **com** risco iminente de fratura: devem ser tratados objetivando uma redução máxima e rápida de fratura; também entram nesta recomendação os pacientes com risco muito alto de fratura e/ou paciente com fratura(s) recente(s).
- Pacientes **sem** risco iminente de fratura devem ter seu tratamento guiado com base no T-score, histórico de fratura e outros fatores de risco e podem ser agrupados da seguinte forma:

- Pacientes com T-score  $\leq -2,5$  em qualquer sítio (fêmur total, colo do fêmur e/ou coluna), o alvo é atingir, no mínimo, um T-score  $> -2,5$  nestes respectivos locais. O melhor sítio para avaliação é o fêmur total. Em alguns pacientes, este alvo mínimo deve ser elevado para maiores valores de T-score, baseado em outros fatores de risco individualizado, como: histórico de fratura, idade avançada, histórico recente de quedas e função física deficiente. Os pacientes nos quais um intervalo terapêutico está sendo considerado também podem se beneficiar do alcance de um T-score mais elevado; isso pode permitir a manutenção do T-score acima de  $-2,5$ , mesmo após a suspensão medicamentosa e a perda óssea esperada.
- Pacientes com T score  $> -2,5$  que têm seu tratamento considerado por risco de fratura: o aumento dos níveis de DMO, e também de T-score, não são bem definidos. Importante ressaltar que o aumento da DMO se associa à redução do risco de fratura. Um alvo sugerido seria aumento de 1 unidade de T-score ou o aumento da DMO da coluna em  $0,5\text{g}/\text{cm}^2$  ou de  $0,2\text{g}/\text{cm}^2$  no fêmur total.

Para atingir todos estes alvos e objetivos, é necessária a escolha correta do tratamento inicial e sequencial. Estudos demonstram que o uso inicial de anabólicos seguidos de antirreabsortivos é capaz de elevar de forma mais rápida e efetiva a densidade mineral óssea na coluna e fêmur, quando comparados com a ordem inversa, ou seja, antirreabsortivos seguidos de anabólicos (Figura 2)<sup>6</sup>.

Figura 2. Recomendação de tratamento farmacológico de acordo com o perfil do paciente.



Legenda: alvo de tratamento e sua escolha deverão ser guiado por histórico de fratura (local, numero e quando ocorreu) e densidade mineral óssea. (1) Risco pode ser diferente se fratura ocorreu recente ou não. (2) Muitos pacientes com múltiplas fraturas estão em risco iminente de nova fratura, baseado no local e tempo que ocorreu as fraturas. (3) Em alguns pais, os valores de intervenção baseados no T-score são menores e os alvos de T-score devem ser ajustado de acordo. (4) Não há consenso sobre qual local de fratura recente deve ser recomendado o anabólico versus bisfosfonatos versus denosumabe, ou qual nível de T-score devera ser prontamente indicado anabólico em pacientes com fraturas de outros locais (além de vertebral, pélvica e quadril). Bisfosfonados ou denosumabe pode ser 1a escolha em alguns pacientes sem outros fatores de risco, especialmente em países cuja intervenção baseada em um T-score mais baixo. A escolha de anabolícos gera uma maior probabilidade de obter o alvo terapêutico, de forma mais rápida e com um maior T-score.

Adaptado de J Bone Miner Res. 2024 Oct; 39(10): 1393–1405.



A diferença da terapia escalonada, previamente utilizada, para a terapia T2T varia não só na escolha do tratamento, mas também na definição de resposta e de falha. A resposta na terapia escalonada é definida como estabilidade ou aumento de DMO e/ou uma alteração apropriada de um marcador de remodelação óssea. O tratamento inicial é feito com o uso de antirreabsortivo oral de baixo custo; na presença de contraindicação, efeito adverso ou falha deste tratamento inicial, deverá ser modificado para outro antirreabsortivo e, só em uma segunda falha, deverá ser considerado anabólico ou denosumabe (Tabela 1)<sup>5</sup>.

Já no T2T, além de definir a meta de forma individualizada e na avaliação inicial, a escolha terapêutica é feita com terapias mais agressivas naqueles paciente com maior risco de fratura. Nessa estratégia, devemos monitorar periodicamente o paciente, com decisões de parar, continuar ou mudar a terapia com base no progresso em direção ou cumprimento da meta<sup>6</sup>.

Após determinar o alvo e instituir o tratamento adequado, é necessária a monitorização do paciente. São utilizados parâmetros radiográficos com uma radiografia de coluna vertebral de base para identificar fratura (que, se presente, irá impactar na escolha e no alvo do tratamento) e radiografias sequenciais para avaliar novas fraturas. A ocorrência de Uma ou mais fraturas durante o tratamento indicam que o alvo não foi atingido, independente de valores de T score alcançados. É importante também realizar de forma sequencial a DXA para acompanhar níveis de DMO e T-score, pois, como já foi pontuado, a DMO é um importante preditor de fratura <sup>6</sup>.

Acompanhar se o alvo foi atingido é distinto de acompanhar se houve resposta ao tratamento<sup>6</sup>. Anteriormente, a resposta ao tratamento baseava-se apenas nos critérios de falha de tratamento<sup>8</sup>:

**Tabela 1. Diferenças entre a terapia escalonada e o treat-to-target na osteoporose.**

| <b>Terapia Escalonada</b>                                                                                             | <b>Treat-to-target</b>                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Início com mesmo tratamento para todos                                                                                | Direcionado por objetivos avaliados no início do tratamento                          |
| Habitualmente bisfosfonatos                                                                                           | Decisões de tratamento com base no risco de fratura individual                       |
| Escalona conforme falha terapêutica                                                                                   | Leva em consideração o histórico de fraturas, a DMO e outros fatores de risco        |
| Não avalia riscos individualmente                                                                                     | Visa metas de tratamento individualizadas pré-especificadas                          |
| Não proporciona o tratamento mais eficaz para todos os pacientes de alto e muito alto risco.                          | Alguns pacientes beneficiarão do uso de drogas mais potentes como tratamento inicial |
| Resposta definida como estabilidade ou aumento DMO e/ou uma alteração apropriada de um marcador de remodelação óssea. | Resposta definida como alcance do alvo, representando um risco aceitável de fratura  |

- 2 ou mais fraturas de fragilidade (excluindo os sítios de mão, crânio, dedos, pés e tornozelos);
- 1 fratura associada à marcadores (CTX ou PINP) elevados sem redução com o tratamento;
- 1 fratura com redução de DMO ( $\geq 5\%$  em duas DXA sequenciais);
- Ausência de redução de CTX ou PINP associado a queda significativa da DMO;

O risco de queda é um importante risco de fratura e também deve ser considerado ao analisar a resposta ao tratamento.

Porém, o conceito novo entende que, para atingir o alvo, é necessário ter tido resposta ao tratamento, porém nem toda resposta irá atingir o alvo e, nestes casos, pode ser necessário trocar a estratégia utilizada. Quando o alvo foi atingido, a manutenção dos níveis de DMO torna-se o principal foco e, para isso, pode ser necessário manter, modificar, pausar ou ajustar o tratamento sequencial. A resposta ao tratamento pode ser avaliada pela medição dos marcadores de renovação óssea, depende da adesão do paciente e do tipo e duração da medicação anterior para osteoporose<sup>6</sup>.

- Quando o alvo não foi atingido, o que fazer?  
Pacientes com novas fraturas clínicas ou radiográficas em uso de tratamento estão em falha e em risco iminente de novas fraturas. Nesse caso, é preciso revisar causas de osteoporose secundária, medidas para reduzir riscos de queda, objetivar maior adesão terapêutica e deve ser iniciado uma medicação sequencial mais potente por, no mínimo, 2 anos. Pacientes em uso de antirreabsortivos devem prosseguir para anabólicos e, quem já está em uso de anabólico, deve ser trocado por um mais potente ou manter o agente anabólico mais potente. Naqueles pacientes que já fizeram uso prévio de anabólicos pode ser considerado, em momento adequado e de forma individualizada, um segundo curso da medicação<sup>6</sup>.

- Quando o alvo foi atingido, o que fazer<sup>6</sup>?  
Devemos considerar que há uma queda rápida de DMO após a interrupção do tratamento quando alguns medicamentos estão sendo utilizados. No denosumabe, há risco de fraturas vertebrais múltiplas após sua descontinuação; portanto, esta medida é contraindicada, sendo necessário fazer o uso sequencial de bisfosfonato naqueles pacientes que fizeram uso por um período menor que 3 anos<sup>6</sup>. A ECT (European Calcified Tissue Society) publicou em 2017 as recomendações para o uso do denosumabe, onde médicos e pacientes precisam ter ciência deste risco e reavaliar a indicação após 5 anos do tratamento<sup>9</sup>. Se o paciente permanecer em alto risco de fratura, deve ser mantido o denosumabe por até 10 anos ou trocado por outra medicação. Em pacientes com baixo risco, o denosumabe poderá ser descontinuado, porém a terapia sequencial com bisfosfonato deverá ser instituída a fim de reduzir e prevenir o efeito rebote de aumento de turnover ósseo e o risco de fratura após sua cessação<sup>9</sup>. A ASBMR sugere que após 3 anos de uso de ácido zoledrônico ou 5 anos de bisfosfonato oral poderá ser realizado o ‘drug holiday’ que é a interrupção parcial do tratamento, exceto se o paciente tiver alto risco de fratura. O NOGG (UK National Osteoporosis Guideline Group) e o EMAS (European Menopause and Andropause Society) fazem recomendações similares de ‘drug holiday’ para o uso de bisfosfonatos.

Nas terapias com anabólicos também é recomendada a introdução sequencial de um agente antirreabsortivo. Já naqueles que estão em uso de bisfosfonatos, um efeito residual desta medicação pode persistir por anos após sua descontinuação, principalmente com o ácido zoledrônico, sendo então possível a suspensão e instituição do intervalo terapêutico<sup>6</sup>. Desta forma concluímos que a implementação da estratégia T2T tem o potencial

de melhorar o tratamento da osteoporose e reduzir as fraturas osteoporóticas, porém ainda é um conceito relativamente novo, em evolução e não é possível de ser aplicado em todos os pacientes. A DXA tem um papel importante não só para diagnóstico, mas para o seguimento, já que os valores de DMO estão relacionados ao tratamento e ao risco atual de fratura. O T2T só será bem sucedido se for individualizado, se as metas forem possíveis de serem atingidas para a maioria dos pacientes e diante da comprovação de que estas estratégias propostas resultam em melhora de desfecho clínico.

## REFERÊNCIAS

- Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, Ehlers L, Abril A, Appenzeller S, Cid MC, Dasgupta B, Duftner C, Grayson PC, Hellmich B, Hočevár A, Kermani TA, Matteson EL, Mollan SP, Neill L, Ponte C, Salvarani C, Sattui SE, Schmidt WA, Seo P, Smolen JS, Thiel J, Toro-Gutiérrez CE, Whitlock M, Buttgerit F. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429. PMID: 36828585; PMCID: PMC10803996.
- Hagino H, Tanaka S, Kuroda T, Mori S, Soen S. Achieving osteoporosis treat-to-target goals with teriparatide or alendronate: sub-analysis of Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05 (JOINT-05). *J Bone Miner Metab*. 2024 May;42(3):382-388. doi: 10.1007/s00774-024-01515-5. Epub 2024 May 16. PMID: 38755328; PMCID: PMC11147828.
3. Thomas T, Casado E, Geusens P, Lems WF, Timoshanko J, Taylor D, Hofbauer LC. Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts. *Osteoporos Int*. 2020 Dec;31(12):2303-2311. doi: 10.1007/s00198-020-05569-9. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767094; PMCID: PMC7661407.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL
- Lewiecki EM. Operationalizing Treat-to-Target for Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Apr;36(2):270-278. doi: 10.3803/EnM.2021.970. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761232; PMCID: PMC8090476.
- Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, Ebeling PR, Jan De Beur S, Langdahl B, Rhee Y, Fuleihan GE, Kiel DP, Schousboe JT, Borges JL, Cheung AM, Diez-Perez A, Hadji P, Tanaka S, Thomasius F, Xia W, Cummings SR. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. *J Bone Miner Res*. 2024 Sep 26;39(10):1393-1405. doi: 10.1093/jbmr/zjae119. PMID: 39073912; PMCID: PMC11425703.
- Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, Curtis JR. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):79-92. doi: 10.1007/s00198-018-4732-1. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30456571; PMCID: PMC6332293.
- 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; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769-74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8. Epub 2012 Jul 27. PMID: 22836278.
- Tsourd E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guánabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017 Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789921.