

Cập nhật điều trị loãng xương

Lê Thị Hồng Vân^{1*}

(1) Bộ môn Nội - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Loãng xương là bệnh lý xương thường gặp đặc biệt ở người cao tuổi và phụ nữ sau mãn kinh. Loãng xương làm gia tăng tỉ lệ tử vong và tỉ lệ bệnh đồng mắc. Những năm gần đây dựa trên hiểu biết sâu hơn về cơ chế bệnh sinh đã góp phần tạo ra những liệu pháp điều trị hiệu quả mới trong điều trị bệnh lý loãng xương. Bên cạnh những nhóm thuốc chống hủy xương như biphosphonates đã được sử dụng từ lâu thì các nhóm thuốc tăng tạo xương như hocmon tuyến cận giáp PTH hay được chấp thuận gần đây là Romosozumab giúp cho việc điều trị bệnh lý này có nhiều thuận lợi hơn. Mục đích của bài tổng quan này nhằm trình bày những tiến bộ trong các liệu pháp điều trị loãng xương. Nội dung bao gồm đánh giá yếu tố nguy cơ, những liệu pháp không dùng thuốc và nhóm thuốc đặc hiệu trong điều trị loãng xương. Bài tổng quan cũng sẽ thảo luận về sự lựa chọn các liệu pháp điều trị bao gồm cơ chế, tính an toàn, hiệu quả trên mật độ xương, nguy cơ gãy xương và thời gian sử dụng. Sự hiểu biết một cách đầy đủ về các liệu pháp điều trị mới sẽ giúp việc điều trị bệnh lý loãng xương hiệu quả hơn.

Từ khóa: loãng xương, mãn kinh, biphosphonates.

Update on the treatment of osteoporosis

Le Thi Hong Van^{1*}

(1) Dept of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Summary

Osteoporosis is a common bone disease, especially in the elderly and post-menopausal women. Osteoporosis increases mortality and comorbidities. In recent years, a profound understanding of the pathogenesis has contributed to the development of new effective therapies in the treatment of osteoporosis. In addition to the anti-resorptive drug groups such as bisphosphonates, which have been used for a long time, the group of anabolics agents such as PTH or recently approved Romosozumab make the treatment of this disease more advantageous. The purpose of this review is to present advances in osteoporosis therapies. Content includes risk factor assessment, non-pharmacological and pharmacological therapies in the treatment of osteoporosis. The review will also discuss treatment options including their mechanism, safety profile, effectiveness on bone density and fracture risk, and duration of use. A comprehensive understanding of new therapies will make the treatment of osteoporosis more effective.

Key words: Osteoporosis, post-menopausal, bisphosphonates.

1. ĐẠI CƯƠNG

Loãng xương là bệnh lý xương thường gặp đặc biệt ở người cao tuổi và phụ nữ sau mãn kinh [1].

Loãng xương làm gia tăng tỉ lệ tử vong và tỉ lệ bệnh đồng mắc [2]. Gãy xương hông do loãng xương làm gia tăng tỉ lệ tử vong từ 8-18% sau 1 năm ở cả nam và nữ [3]. Các nghiên cứu cũng cho thấy rằng việc điều trị loãng xương đã làm giảm tỉ lệ tử vong trên bệnh nhân gãy xương.

Tuy nhiên sự giảm tỉ lệ tử vong và giảm nguy cơ gãy xương có khác biệt giữa các nhóm thuốc điều trị loãng xương. Trên một nghiên cứu tại Đài Loan trên 46 729 bệnh nhân bệnh nhân gãy xương, thì

việc điều trị loãng xương bằng biphosphonates (BPs) đường uống (alendronate hay risedronate) hay zoledronic acid truyền tĩnh mạch cho thấy giảm tỉ lệ tử vong nói chung khi so sánh với raloxifen. Và điều này cũng được ghi nhận đối với tác nhân điều trị loãng xương khác là denosumab. Đối với người trên 65 tuổi thì mối liên quan giữa các thuốc này với giảm tỉ lệ tử vong có sự khác biệt có ý nghĩa [4].

Gần đây chúng ta có thêm những liệu pháp điều trị hiệu quả mới trong điều trị bệnh lý loãng xương dựa trên những hiểu biết đầy đủ hơn về bệnh sinh của bệnh lý loãng xương.

2. XÁC ĐỊNH NGUY CƠ GÂY XƯƠNG

Tất cả phụ nữ sau mãn kinh và nam giới trên 50 tuổi cần được đánh giá nguy cơ gãy xương. Theo hướng dẫn của Hiệp hội Nội tiết lâm sàng Mỹ cung cấp hướng dẫn điều trị loãng xương sau mãn kinh theo nguy cơ gãy xương [5]:

Nguy cơ thấp: không có gãy xương cột sống, gãy xương hông trước đây, T-score hông hay cột sống trên -1,0 và FRAX (fracture risk assessment tool) dưới ngưỡng điều trị. Đánh giá lại nguy cơ gãy xương sau 2 - 4 năm.

Nguy cơ trung bình: không có gãy xương, T-score giữa -1,0 và -2,5 và FRAX dưới ngưỡng điều trị. Đánh giá lại sau 2 đến 4 năm.

Nguy cơ cao: gãy xương hông hay cột sống trước đó với chấn thương nhẹ, T-score < -2,5, FRAX hay FRAX điều chỉnh bằng TBS (trabecular bone score - chỉ số xương xốp) trên ngưỡng điều trị (gãy xương chính > 20% hay gãy xương hông > 3%).

Nguy cơ rất cao: gãy nhiều vị trí ở háng và cột sống, gãy xương lúc đang điều trị loãng xương, chỉ số T-score rất thấp < -3, nguy cơ cao té ngã, sử dụng lâu dài glucocorticoid, nguy cơ gãy xương FRAX (> 30% đối với gãy xương chung hay > 4,5% đối với gãy xương hông).

3. AI CẦN ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG

Cho phụ nữ sau mãn kinh và nam giới ≥ 50 tuổi

- Loãng xương hay thiếu xương có gãy xương trước đó tại xương hông, cột sống

- T-score < -2,5 tại cột sống, cổ xương đùi, toàn bộ xương hông, hay 1/3 xương quay

- T-score giữa -1,0 và -2,5 nếu FRAX ước tính nguy cơ gãy xương 10 năm đối với gãy xương chính ≥ 20% và gãy xương hông ≥ 3% hay trên ngưỡng đối với mỗi quốc gia.

Không có khuyến cáo chung cho tất cả bệnh nhân, cần cá nhân hoá điều trị dựa trên các yếu tố lâm sàng khác.

4. THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG

Hiện tại cục quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ chấp thuận những nhóm thuốc sau đây trong điều trị và dự phòng loãng xương: BPs (alendronate, alendronate plus D ibandronate, risedronate, and zoledronic acid), estrogen, chủ vận/đối kháng estrogen (raloxifene), phức hợp estrogen chọn lọc đặc hiệu mô (conjugated estrogens/bazedoxifene), hormon tuyến cận giáp (PTH, teriparatide), peptide liên quan đến hormon tuyến cận giáp dạng analog (PTHrP, abaloparatide), ức chế RANKL (denosumab),

kháng thể đơn dòng người kháng sclerostin (romosozumab), and calcitonin.

Điều trị thuốc trong điều trị loãng xương được chia thành hai nhóm dựa trên cơ chế hoạt động bao gồm chống huỷ xương và tăng tạo xương. Thuốc chống huỷ xương bao gồm BPs, denosumab, điều hoà thụ thể estrogen và thuốc tăng tạo xương bao gồm teriparatide và romosozumab [6].

4.1. Biphosphonates

Biphosphonate (BPs) là nhóm thuốc điều trị loãng xương làm giảm nguy cơ gãy xương đầu tiên được sử dụng. Alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronate là những thuốc thuộc nhóm BPs. BPs lắng đọng trên bề mặt xương sẽ ức chế farnesyl diphosphate synthase, enzyme điều hoà chức năng của tế bào huỷ xương [7]. Nghiên cứu meta analysis cho thấy BPs làm giảm nguy cơ gãy xương chung, gãy xương cột sống và gãy xương ngoài vị trí cột sống là trên bệnh nhân loãng xương [8]. Alendronate giảm nguy cơ gãy xương cột sống khoảng 50% sau điều trị 3 năm điều trị trên bệnh nhân trước có gãy xương cột sống trước đó có chỉ số T-score < -2,5 và giảm tỉ lệ gãy xương khoảng 48% trên bệnh nhân không có gãy xương trước đó [9, 10]. Ibandronate giảm tỉ lệ gãy xương cột sống khoảng 33 - 50% sau 3 năm nhưng không làm giảm nguy cơ gãy xương ngoài cột sống. Zoledronic acid giảm gãy xương cột sống 62 - 72% và giảm gãy xương hông 41% và những vị trí khác ngoài cột sống khoảng 21 - 25% sau 3 năm.

Tất cả các thuốc nhóm BPs đều có thể ảnh hưởng chức năng thận và chống chỉ định trên bệnh nhân giảm mức lọc cầu thận dưới 30 - 35 ml/phút. BPs có thể gây ra hay làm nặng tình trạng giảm canxi máu, do đó cần kiểm tra canxi máu trước khi sử dụng. Tác dụng phụ của nhóm BPs đường uống là viêm thực quản, khó nuốt, đau dạ dày và hiếm hơn là hoại tử xương hàm hay gãy xương hông không điển hình.

BPs đường uống cần được uống khi dạ dày rỗng, uống cốc nước lớn (xấp xỉ 200 ml), sau khi uống cần giữ tư thế thẳng khoảng 30 phút. Riêng đối với viên uống phóng thích chậm risedronate thì có thể uống sau ăn.

Zoledronic acid là nhóm thuốc sử dụng đường tĩnh mạch với 5mg mỗi năm cho điều trị loãng xương và mỗi 2 năm cho dự phòng dự loãng xương. Sử dụng đường truyền tĩnh mạch cải thiện vấn đề tuân thủ điều trị. Hội chứng giả cúm (sốt, đau đầu, đau cơ, đau khớp) khoảng 32% sau lần truyền đầu tiên và giảm dần với những liều sau. Để giảm triệu chứng giả cúm bệnh nhân phải ở tình trạng đủ nước và sử dụng paracetamol sớm sau khi truyền zoledronic

acid. Zoledronic acid được xem là lựa chọn đầu tiên cho bệnh nhân gãy xương hông. Theo các khuyến cáo tình trạng thiếu hụt vitamin D nên được điều chỉnh nếu có trước khi điều trị thuốc loãng xương.

4.2. Raloxifene

Raloxifene giảm tỉ lệ gãy xương cột sống khoảng 30 - 40% bệnh nhân gãy xương cột sống trước đó và giảm 55% bệnh nhân chưa gãy xương cột sống. Raloxifene gia tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu [6].

4.3. Chất tương tự hormone tuyến giáp (teriparatide, abaloparatide)

Chỉ định cho loãng xương do glucocorticoid ở nam giới và phụ nữ loãng xương nguy cơ cao. Giảm nguy cơ gãy xương cột sống 65 - 77% và gãy xương ngoài cột sống khoảng 35 - 53% trên bệnh nhân loãng xương, sau thời gian điều trị trung bình 18 tháng [11]. Thời gian sử dụng giới hạn là 2 năm do sự lo ngại gia tăng nguy cơ ung thư xương. Do đó tránh sử dụng trên bệnh nhân bệnh Paget, trước đó có xạ trị liên quan đến xương, ung thư di căn xương hay ung thư hay sự gia tăng nồng độ alkaline phosphatase hay các rối loạn di truyền gia tăng nguy cơ ung thư xương [12].

4.4. Ức chế Sclerostin (Romosozumab)

Romosozumab là kháng thể đơn dòng người kháng sclerostin. FDA được chỉ định điều trị cho phụ nữ sau mãn kinh có nguy cơ gãy xương cao, tiền sử gãy xương nhiều yếu tố nguy cơ gãy xương, kém đáp ứng hay kém dung nạp với các liệu pháp điều trị loãng xương sẵn có khác. Tiêm dưới da mỗi 2 tuần với liều 210 mg. Romosozumab giảm gãy xương và gia tăng mật độ xương (bone mineral density-BMD) tại cột sống và cổ xương đùi khi so sánh với placebo, alendronate, teriparatide trên phụ nữ sau mãn kinh có mật độ xương thấp [13, 14]. Khi so sánh placebo sau 12 tháng thì giảm nguy cơ gãy xương mới 73% và gãy xương lâm sàng 36% [14]. Romosozumab dùng mỗi tháng trong vòng 12 tháng. Romosozumab có thể làm gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, tử vong do tim mạch. Tình trạng canxi máu hạ cần được điều chỉnh trước khi sử dụng. Romosozumab liên quan đến những trường hợp hiếm của hoại tử xương hàm và gãy xương hông không điển hình.

4.5. Denosumab

Denosumab là kháng thể đơn dòng người kháng RANKL được chỉ định trên bệnh nhân nam và nữ nguy cơ gãy xương nguy cơ cao, thất bại hay không dung nạp với những liệu pháp điều trị loãng xương khác. Denosumab là kháng thể đơn dòng đầu tiên sử dụng trong điều trị loãng xương. RANKL là protein xuyên màng đóng vai trò trong sự sống, sự hình thành và

chức năng của hủy cốt bào. Denosumab giảm gãy xương cột sống khoảng 68% sau 1 năm và gãy xương hông khoảng 20% sau 3 năm và nguy cơ gãy xương tiếp tục giảm kéo dài đến 5 năm. Denosumab được dùng dạng tiêm dưới da với liều 60 mg mỗi 6 tháng. Tình trạng hạ canxi máu cần được điều chỉnh trước khi điều trị. Denosumab liên quan đến tình trạng gia tăng nhạy cảm, nguy cơ nhiễm trùng. Denosumab liên quan đến những trường hợp rất hiếm các case gãy xương hông không điển hình và hoại tử xương hàm. Sau khi dừng thuốc thì tình trạng gãy xương xảy ra nhanh có thể dẫn đến gãy nhiều đốt sống nếu trước đó có gãy xương. Khoảng thời gian nghỉ điều trị là không thích hợp cho denosumab [15] trong khi BPs thì có thể duy trì mật độ xương ít nhất 2 năm sau khi ngừng thuốc. BPs có thể là lựa chọn tiếp sau điều trị denosumab để bảo toàn mật độ xương trong khi nếu tiếp sau là teriparatide là thì lại cho thấy có sự mất xương ở một vài vị trí tại cột sống [16].

4.6. Calcitonin

Calcitonin được chỉ định trong điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh ít nhất 5 năm. Calcitonin cho thấy gia tăng mật độ xương ở cột sống và giảm nguy cơ gãy xương cột sống trên bệnh nhân gãy xương cột sống trước đó nhưng không giảm nguy cơ gãy xương ngoài cột sống [17]. Calcitonin giảm đau đáng kể có thể sử dụng trong thời gian ngắn để giảm đau cấp liên quan đến gãy thân đốt sống [18].

4.7. Liệu pháp điều trị triển vọng

Ức chế đồng thời Dickkopf (Dkk1) và sclerostin. Dkk1 là một chất đối kháng con đường tín hiệu Wnt, con đường đóng vai trò quan trọng trong sự tạo xương. Khi ức chế sclerostin thì ghi nhận sự gia tăng sự biểu hiện của Dkk1. Gần đây người ta ghi nhận rằng kháng thể kháng đồng thời sclerostin và Dkk1 thì cho hiệu quả cao hơn trong sự hình thành xương trên động vật. Hiệu quả hiệp đồng còn cải thiện khả năng liền xương sau gãy xương [19]. Cần tiếp tục chờ những nghiên cứu tiếp theo.

4.8. Liệu pháp kết hợp và nối tiếp

Liệu pháp kết hợp các nhóm thuốc không được khuyến cáo vì sự gia tăng tác dụng phụ và chi phí điều trị trong khi sự cải thiện mật độ xương là không đáng kể. Tuy nhiên trong một số trường hợp loãng xương nguy cơ rất cao thì liệu pháp nối tiếp đã được nghiên cứu đồng thời hoặc phức hợp được khoảng thời gian sử dụng hạn chế đối với một số nhóm thuốc tăng tạo xương [6]. Bệnh nhân có gãy xương gần đây và/hay BMD rất thấp (T-score < -3,0) có nguy cơ gãy xương đặc biệt cao trong tương lai. Đơn trị liệu bằng thuốc chống hủy xương là không đủ làm giảm nguy

cơ trên những nhóm bệnh nhân này. Xem xét những liệu pháp tích cực hơn với sự nổi tiếp các thuốc chống loãng xương có thể sử dụng. Theo nghiên cứu ARCH thì so sánh hai nhóm loãng xương sau mãn kinh giữa một nhóm điều trị alendronate 24 tháng và 1 nhóm điều trị Romosozumab trong 12 tháng và theo sau alendronate 12 tháng thì kết quả cho thấy nhóm Romosozumab-Alendronate có nguy cơ gãy xương mới thấp hơn 48% ($p < 0,001$) và thấp hơn 27% nguy cơ gãy xương lâm sàng ($p < 0,001$). Nguy cơ gãy xương ngoài cột sống thấp hơn 19% và nguy cơ gãy xương hông thấp hơn 38% và quan trọng là không làm gia tăng đáng kể nguy cơ biến chứng tim mạch nghiêm trọng [20].

4.9. Các khuyến cáo chung cho bảo vệ sức khoẻ xương

- Cung cấp đầy đủ canxi 1000 mg/ngày cho nam từ 50 - 70 tuổi, 1200 mg/ngày cho phụ nữ trên 51 tuổi và nam > 71 tuổi cung cấp bổ sung canxi nếu chế độ ăn không đủ, vitamin D 800 - 1000IU/ngày cho người trên 50 tuổi và cần đạt nồng độ 25-hydroxyvitamin D 30 - 50 ng/ml.

- Ngừng hút thuốc lá và tránh uống rượu quá mức.

- Tăng cường các hoạt động thể chất tăng cường sức mạnh của cơ, thể thao chịu tải.

- Ngăn ngừa té ngã.

5. THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

Bệnh loãng xương có thể quản lý điều trị thành công nhờ các liệu pháp điều trị đặc hiệu và theo dõi sau điều trị. Lợi ích của các liệu pháp điều trị sẽ giảm nhanh trong trường hợp BPs. Khi bệnh nhân đã giảm nguy cơ gãy xương, cải thiện mật độ xương thậm chí bình thường thì bệnh nhân vẫn là bệnh nhân loãng xương vì các tổn thương vi cấu trúc vẫn còn. Tuy nhiên việc sử dụng kéo dài làm gia tăng các tác dụng phụ hiểm như tăng gãy xương không điển hình khi sử dụng các tác nhân chống huỷ xương [21]. Xem xét lợi ích và nguy cơ là cần thiết.

Khoảng nghỉ thuốc “BPs holiday”: trên những bệnh nhân điều trị với BPs có nguy cơ gãy xương thấp (T-score > 2,5 và không có gãy xương gần đây thì có thể tạm thời ngưng sau 3 năm điều trị với liệu pháp tĩnh mạch và 5 năm với liệu pháp đường uống. Khoảng nghỉ thuốc được định nghĩa là tạm thời ngưng liệu pháp BPs (đến trên 5 năm). Liệu pháp BPs hay liệu pháp thay ít nhất đến 10 năm với BPs uống

và 6 năm đối với zoledronic acid truyền tĩnh mạch trên 1 số đối tượng: trên 70 tuổi, gãy xương hông hay đốt sống, điều trị với glucocorticoid $\geq 7,5$ mg prednisolone/ngày hay tương đương. Cá nhân hoá thời gian điều trị cụ thể là cần thiết [22-24].

Nếu gãy xương xảy ra sau khi ngưng BPs thì cần đánh giá lại FRAX và bắt đầu điều trị lại. Nếu không có gãy xương mới xảy ra sau khi ngưng thuốc thì đánh giá lại FRAX sau 18 tháng đối với risedronate và ibandronate, 2 năm đối với alendronate, 3 năm đối với zoledronate để xác định khi nào cần bắt đầu điều trị lại. Thời điểm kết thúc ngưng điều trị BPs nên dựa vào từng cá nhân bệnh nhân như sự gia tăng nguy cơ gãy xương, giảm mật độ xương hay sự gia tăng các marker chu chuyển xương.

Theo AACE/ACE các nhóm thuốc ức chế huỷ xương không phải BPs thì không khuyến cáo khoảng nghỉ thuốc theo khuyến cáo [5]. Đối với denosumab thì thời gian điều trị là 5 - 10 năm tùy thuộc vào nguy cơ gãy xương theo một số hướng dẫn. Sau khi ngưng denosumab có thể chuyển sang tác nhân chống huỷ xương khác. Tránh ngưng sử dụng thuốc denosumab nếu không có kế hoạch cho liệu pháp thay thế vì việc ngưng thuốc có thể làm gia tăng nguy cơ gãy xương và sự giảm BMD. Liệu pháp dùng thuốc nên được đánh giá lại trong suốt quá trình điều trị.

6. THEO DÕI

Bệnh nhân chưa đòi hỏi điều trị tại thời gian đánh giá ban đầu cần được đánh giá lại.

Bệnh nhân sử dụng thuốc được phê chuẩn bởi FDA nên được làm xét nghiệm và đánh giá lại mật độ xương sau 2 năm hay thường xuyên hơn nếu cần.

Xác nhận bất kì gãy xương cột sống mới nên được lặp lại nếu ghi nhận có chiều cao giảm, đau lưng mới, thay đổi tư thế hay những dấu hiệu nghi ngờ trên X quang ngực, theo dõi sự thay đổi hình ảnh trên phim.

Thường xuyên đánh giá sự tuân thủ điều trị.

7. KẾT LUẬN

Cá nhân hoá điều trị loãng xương là cần thiết. Sự ra đời của các tác nhân điều trị mới cho phép các thầy thuốc lâm sàng có thêm sự lựa chọn đặc biệt trên đối tượng nguy cơ gãy xương rất cao. Sự lựa chọn tác nhân điều trị nên được dựa trên nguy cơ gãy xương, những yếu tố khác về lâm sàng, chi phí điều trị và sự lựa chọn bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Händel, M.N., et al., Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *bmj*, 2023. 381.
2. Adler, R.A., Osteoporosis Treatment: Decreased Mortality Too? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2023. 108(4): p. e48-e49.
3. Haentjens, P., et al., Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Annals of internal medicine*, 2010. 152(6): p. 380-390.
4. Wu, C.-H., et al., Comparisons between different anti-osteoporosis medications on postfracture mortality: a Population-Based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2023. 108(4): p. 827-833.
5. Camacho, P.M., et al., American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*, 2020. 26: p. 1-46.
6. LeBoff, M., et al., The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*, 2022. 33(10): p. 2049-2102.
7. Macías, J.G. and J.M.O. Martínez, Aminobisphosphonates: Reconsideration 25 years after their approval for the treatment of osteoporosis. *Medicina Clínica (English Edition)*, 2022.
8. Byun, J.-H., et al., The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis. *Journal of bone metabolism*, 2017. 24(1): p. 37-49.
9. Black, D.M., et al., Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*, 1996. 348(9041): p. 1535-1541.
10. Cummings, S.R., et al., Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, 1998. 280(24): p. 2077-2082.
11. Neer, R.M., et al., Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine*, 2001. 344(19): p. 1434-1441.
12. Lilly, E., Company. FORTEO—teriparatide injection, solution. Highlights of prescribing information. Revised: 4/2021. 2021.
13. Keaveny, T.M., et al., Greater gains in spine and hip strength for romosozumab compared with teriparatide in postmenopausal women with low bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2017. 32(9): p. 1956-1962.
14. Cosman, F., et al., Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(16): p. 1532-1543.
15. Cummings, S.R., et al., Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2018. 33(2): p. 190-198.
16. Leder, B.Z., et al., Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2015. 386(9999): p. 1147-1155.
17. Chesnut III, C.H., et al., A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *The American journal of medicine*, 2000. 109(4): p. 267-276.
18. Lyritis, G., et al., Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *The Clinical journal of pain*, 1999. 15(4): p. 284-289.
19. Florio, M., et al., A bispecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair. *Nature communications*, 2016. 7(1): p. 11505.
20. Saag, K.G., et al., Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(15): p. 1417-1427.
21. Black, D.M., et al., Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(8): p. 743-753.
22. Eastell, R., et al., Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2019. 104(5): p. 1595-1622.
23. Black, D.M., et al., Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis—for whom and for how long? *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(22): p. 2051-2053.
24. Boonen, S., et al., Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *Journal of bone and mineral research*, 2012. 27(5): p. 963-974.