

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DENSITOMÉTRICA EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA TRATADAS CON RANELATO DE ESTRONCIO O DENOSUMAB

Ariel Sánchez,^{*1} Lucas R. Brun,² Helena Salerni,³ Pablo R. Costanzo,³ Laura Maffei,⁴ Valeria Premrou,⁴ Marcelo A. Sarli,⁵ Paula Rey,⁵ María S. Larroudé,⁶ María L. Brance,⁷ Ana M. Galich,⁸ Diana González,⁹ Alicia Bagur,⁹ Beatriz Oliveri,⁹ Eduardo Vega,¹⁰ María B. Zanchetta,⁵ Vanina Farías,⁵ José L. Mansur,¹¹ María S. Moggia,¹² María R. Ulla,¹³ María M. Pavlove,¹⁴ Silvia Karlsbrum.¹⁴ Grupo Argentino de Estudio de la Osteoporosis.

1) Centro de Endocrinología, Rosario. 2) Laboratorio de Biología Ósea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. 3) Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO), Buenos Aires. 4) Consultorios Asociados de Endocrinología Dra. Laura Maffei, Buenos Aires. 5) IDIM, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires. 6) Hospital Milstein, Buenos Aires. 7) Centro de Reumatología, Rosario. 8) Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires. 9) Mautalen Salud e Investigación, Buenos Aires. 10) CESAN, Buenos Aires; Instituto de la Mujer, Campana. 11) Centro de Endocrinología y Osteoporosis, La Plata. 12) Centro Tiempo, Buenos Aires. 13) Centro de Endocrinología y Osteopatías Médicas, Córdoba. 14) Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Tanto el ranelato de estroncio (RSr) como el denosumab (Dmab) son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis (OP) posmenopáusica (PM). El efecto de cada fármaco por separado sobre la densidad mineral ósea (DMO) ha sido estudiado recientemente. Con ambas drogas se observó, al año de tratamiento, un aumento significativo de la DMO en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). En este trabajo comparamos la respuesta densitométrica al año de tratamiento con una y otra droga. Utilizamos los registros de 425 pacientes PMOP tratadas con Dmab y 441 tratadas con RSr. En cada paciente analizamos el porcentaje de cambio; se clasificaron como respondedoras aquellas que mostraron un cambio $\geq 3\%$. Adicionalmente se comparó la respuesta en pacien-

tes no previamente tratadas con bifosfonatos (BF-*naïve*) en comparación con pacientes que habían recibido previamente un BF. Al analizar el grupo completo para Dmab, el porcentaje de pacientes respondedoras fue de 68,4% en CL, 63,3% en CF y 49,3% en CT. Por otro lado, en el grupo de pacientes tratadas con RSr, el porcentaje de respondedoras (53,8% en CL, 40,0% en CF y 35,6% en CT) fue estadísticamente menor. Cuando comparamos la respuesta entre las pacientes BF-*naïve* que recibieron RSr o Dmab, el Dmab indujo mayor respuesta en CL y CF que el grupo RSr, sin diferencias en CT. Cuando se analizaron los subgrupos BF-previo, las tratadas con Dmab mostraron mayor respuesta en todas las regiones. Conclusión: en pacientes con OP-PM, el tratamiento con Dmab produjo mayores incrementos densitométricos que el RSr, sien-

* Correo electrónico: asanvir@gmail.com



do el porcentaje de pacientes respondedoras mayor con Dmab que con RSr.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusicas, ranelato de estroncio, denosumab, bifosfonatos, respondedores.

Abstract

DENSITOMETRIC RESPONSE IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATED WITH STRONTIUM RANELATE OR DENOSUMAB

Both strontium ranelate (SrR) and denosumab (Dmab) are effective in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). The effect of each drug on bone mineral density (BMD) has been studied separately by us. With both treatments, there was a significant increase after one year of treatment at the lumbar spine (LS) and hip. In this paper we compared the densitometric response after one year of treatment with both drugs used separately. We used the clinical records of 425 PM patients treated with Dmab and 441 treated with SrR. For each patient we analyzed the percentage of change; those who showed a change $\geq 3\%$ were classified as

responders. Additionally, the response was compared in patients not previously treated with bisphosphonates (BP-naïve) compared to patients who had previously received a BP. When analyzing the complete group for Dmab, the percentage of "responders" was 65.2% at the LS, 62.9% at the femoral neck (FN) and 47.4% at the total hip (TH). On the other hand, in the group of patients treated with SrR the percentage of responders (53.8% at the LS, 40.0% at the FN and 35.6% at the TH) was statistically lower. When comparing the response between in BF-naïve patients receiving RSr or Dmab, Dmab induced a greater response at the LS and FN than the RSr group, with no statistical differences at the TH. When the subgroups with prior BP treatment were analyzed, those treated with Dmab showed greater response in all regions. Conclusion: in patients with PMOP treatment with Dmab produced greater densitometric increments than SrR, and the percentage of responders was higher with Dmab than with SrR.

Key words: postmenopausal osteoporosis, strontium ranelate, denosumab, bisphosphonates, responders.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad crónica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura ósea que compromete la resistencia ósea y predispone a fracturas por fragilidad. Entre los tratamientos disponibles para la osteoporosis podemos mencionar los medicamentos antirresortivos que incluyen a los bifosfonatos (BF) y al denosumab (Dmab), los agentes formadores de hueso como la hormona paratiroidea (PTH₁₋₈₄ o PTH₁₋₃₄) y el ranelato de estroncio (RSr), el cual ha sido descrito con acción dual.^{1,2}

Varios estudios previos han demostrado que tanto el RSr³⁻⁶ como el Dmab⁷⁻¹¹ son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas ya que reducen la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. El efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) ha sido estudiado en forma reciente en nuestra población para cada fármaco en forma individual. En las dos investigaciones se observó un aumento significativo al año de tratamiento en todas las regiones estudiadas, aunque los porcentajes de cambio son diferentes.^{12,13} Asimismo, en ambos trabajos se evaluó la DMO en pacientes no tratadas previamente con

bifosfonatos (BF-*naïve*) en comparación con pacientes que fueron tratadas previamente con bifosfonatos (BF-previo). En el tratamiento con RSr, los incrementos en la DMO en CL, CF y CT se observaron tanto en las pacientes BF-*naïve* como en aquellas BF-previo; sin embargo, el aumento fue mayor en el grupo de pacientes BF-*naïve*.¹² Por otro lado, en el estudio realizado con Dmab, también se hallaron incrementos en la DMO en CL, CF y CT tanto en las pacientes BF-*naïve* como en las pacientes con BF-previo. Sin embargo, en este estudio no se hallaron diferencias entre las pacientes BF-*naïve* y BF-previo.¹³

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar en forma comparativa la respuesta densitométrica al año de tratamiento con RSr y Dmab.

Materiales y métodos

Se utilizaron los registros de DMO de 441 pacientes posmenopáusicas tratadas con RSr (2 g/día vía oral) por 1 año y 425 pacientes tratadas con Dmab (60 mg vía subcutánea, cada 6 meses) por igual lapso. Todas las pacientes tenían T-score inferior a -2,5 en cadera o columna vertebral o T-score inferior a -2,0 y factores de riesgo de fractura. Todas las pacientes incluidas habían recibido calcio (1000 mg/día) y vitamina D (800 U/día) concomitantemente. Se excluyeron pacientes que presentaran patologías o tomaran otros medicamentos que pudieran modificar el tejido óseo. Se compararon datos antropométricos y valores de laboratorio basales entre ambos grupos. La DMO (g/cm²) se midió por absorciometría dual de rayos X (DXA) en equipos Lunar Prodigy® (GE Lunar, Madison, WI, USA) en la CL (L2-L4), CF y CT. De cada paciente se analizó el porcentaje de cambio en la DMO al año de tratamiento y se clasificaron como “respondedoras” aquellas que mostraron un cambio porcentual $\geq 3\%$, mientras que se clasificaron como “no respondedoras” las pacientes en las que se observó un cambio porcentual inferior al 3%. Se tomó este punto de corte dado que el coeficiente de variación

fue menor que 3% en todos los centros donde se realizaron los estudios densitométricos.

Dado que muchas mujeres con osteoporosis tratadas previamente con BF son tratadas luego con otro fármaco –ya sea por efectos adversos de los BF, porque mantienen alto riesgo de fractura, o tienen mala respuesta al tratamiento con BF– se comparó también la respuesta densitométrica en pacientes tratadas durante un año con RSr o Dmab en pacientes BF-*naïve* en comparación con pacientes BF-previo. Quienes recibieron RSr (n=441) se dividieron en BF-*naïve* (n=87) y BF-previo (n=350); 4 pacientes no fueron incluidas en este análisis porque usaron otros fármacos además de BF. Mientras que las pacientes que recibieron Dmab (n=425) se dividieron en BF-*naïve* (n=61) y BF-previo (n=269), 95 pacientes no fueron incluidas en este análisis porque habían usado teriparatida o RSr previamente (n=68) o no se contaba con el dato de tratamiento previo (n=27).

Análisis de datos

La comparación de las características basales se realizó con la prueba de Mann-Whitney o Wilcoxon, según correspondiese. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. El análisis de los porcentajes de cambio de la DMO de los pacientes tratados con RSr o Dmab se analizó a través de la prueba de χ^2 . Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism 2.0® (GraphPad, San Diego, USA).

Resultados

Las características basales de ambas poblaciones en estudio se muestran en la Tabla 1. Mientras que la mayoría de las variables no mostraron diferencias significativas, sí se observaron diferencias estadísticas en el calcio sérico, el fosfato sérico, la fosfatasa alcalina total y la osteocalcina, aunque se destaca que ambos grupos se encontraban dentro de los parámetros normales.



Tabla 1. Características basales de ambos grupos de pacientes (media±DS).

	RSr (n=441)	Dmab (n=425)
Edad (años)	67,20±0,50	67,72±0,48
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,55±0,18	24,23±0,25
Calcio sérico (mg/dl)	9,36±0,02	9,46±0,02*
Calcio urinario (mg/24 h)	171,30±5,20	169,00±6,48
Fosfato sérico (mg/dl)	3,97±0,03	3,84±0,03*
25(OH)vitamina D (ng/ml) [VR= >30]	32,04±1,00	33,98±0,73
PTHi (pg/ml) [VR= 15-65]	51,00±3,11	46,80±1,01
Fosfatasa alcalina total (UI/L) [VR= <270]	59,70±1,36	149,40±5,65*
BGP (ng/ml) [VR= 11-43]	17,02±0,98	19,33±0,75*
s-CTX (ng/l) [VR= 40-590]	331,10±16,03	332,40±14,39
DMO columna lumbar (g/cm ² ; T-score)	0,859±0,005; -2,75±0,04	0,864±0,006; -2,70±0,06
DMO cuello femoral (g/cm ² ; T-score)	0,718±0,004; -2,29±0,04	0,742±0,006; -2,38±0,05
DMO cadera total (g/cm ² ; T-score)	0,747±0,005; -2,17±0,05	0,747±0,006; -2,17±0,05

RSr: ranelato de estroncio, Dmab: denosumab, PTHi: hormona paratiroidea, BGP: osteocalcina; s-CTX: telopéptido carboxiterminal sérico del colágeno tipo I. * Indica diferencias significativas vs. RSr (prueba de Mann-Whitney, p<0,05).

Al analizar el grupo completo (n=425) luego de un año de tratamiento con Dmab, el porcentaje de pacientes “respondedoras” –consideradas como aquellas en quienes la DMO se incrementó $\geq 3\%$ – fue de 68,4% en CL, 63,3% en CF y 49,3% en CT. Por otro lado, en el grupo de pacientes tratadas un año con RSr (n=441), el porcentaje de “respondedoras” (53,8% en CL, 40,0% en CF y 35,6%

en CT) fue estadísticamente menor en comparación con el grupo de pacientes tratadas con Dmab (Tabla 2, prueba de χ^2 p=0,0002, p<0,0001 y p=0,0027, respectivamente).

Asimismo, la comparación entre los porcentajes de cambio de la DMO indica que el RSr produjo menos incremento porcentual que el Dmab en todas las regiones evaluadas (Tabla 2, prueba de Mann-Whitney, p<0,0001).

Tabla 2. Porcentaje de cambio de la DMO y de pacientes respondedoras luego de 1 año de tratamiento con RSr o Dmab.

	Porcentaje de cambio		Respondedoras (%)	
	RSr (n=441)	Dmab (n=425)	RSr (n=441)	Dmab (n=425)
Columna lumbar (%)	3,73	5,21*	53,8	68,4#
Cuello femoral (%)	2,00	3,50*	40,0	63,3#
Cadera total (%)	1,54	2,54*	35,6	49,3#

RSr: ranelato de estroncio, Dmab: denosumab. * y # Indican diferencia significativa vs. RSr.

Cuando se comparó la respuesta densitométrica entre las pacientes que recibieron RSr o Dmab en los subgrupos BF-naïve, el grupo Dmab BF-naïve mostró mejor porcentaje de respuesta en CL y CF que el grupo RSr BF-naïve sin diferencias estadísticas a nivel de la CT (Tabla 3, prueba de χ^2). Cuando se

comparó la respuesta densitométrica entre las pacientes que recibieron RSr o Dmab en los subgrupos BF-previo, el grupo Dmab BF-previo mostró mejor porcentaje de respuesta en todas las regiones estudiadas (CL, CF y CT) que el grupo RSr BF-previo (Tabla 3, prueba de χ^2).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes respondedoras según utilización previa de BF luego de 1 año de tratamiento con RSr o Dmab.

	RSr		Dmab	
	BF-naïve (n=87)	BF-previo (n=350)	BF-naïve (n=61)	BF-previo (n=269)
Columna lumbar (%)	60,24	52,17	80,36*	65,20#
Cuello femoral (%)	46,15	38,51	64,81*	62,90#
Cadera total (%)	58,18	29,67	57,89	47,37#

RSr: ranelato de estroncio, Dmab: denosumab, BF: bifosfonatos.

* indica diferencia significativa vs. RSr BF-naïve; # indica diferencia significativa vs. RSr BF-previo.

Discusión

Debido a la ausencia de trabajos comparativos entre el RSr y el Dmab, este trabajo pretende evaluar en forma comparativa la respuesta densitométrica luego de un año de tratamiento con el RSr y el Dmab en condiciones de práctica clínica en centros especializados de la Argentina.

Tanto con el RSr como con el Dmab se observó un incremento significativo de la DMO al año de tratamiento en todas las regiones estudiadas: columna lumbar, cuello femoral y cadera total.^{12,13}

En las características basales de ambos grupos se observó mayor fosfatasa alcalina total y osteocalcina en el grupo tratado con Dmab. Dado que se trata de un trabajo retrospectivo, es posible que esto se deba a la presencia de fracturas o a un estado de mayor remodelado óseo, que indujera al médico tratante a considerar el Dmab como tratamiento. En ese caso es probable que no se optara por el RSr como tratamiento de primera línea y es *a priori* esperable que respondan mejor al Dmab.

Al analizar la respuesta densitométrica en función de respondedoras o no respondedoras, las pacientes tratadas con Dmab mostraron mejor porcentaje de “respondedoras” que el grupo tratado con RSr. Coincidentemente, Kamimura y col. han demostrado en forma reciente la eficacia del Dmab luego de un año de tratamiento en pacientes no respondedoras a BF.¹⁴ El mencionado trabajo incluyó 98 pacientes, 68 de las cuales no habían mostrado mejoría en la DMO en los últimos 2 años de tratamiento con BF, por lo cual fueron consideradas como no respondedoras. Las restantes 30 pacientes se consideraron respondedoras a BF, y en ellas el Dmab también mostró efecto positivo luego de un año de tratamiento.

Si bien no se registró la adherencia al tratamiento en los grupos evaluados como factor de comparación, hay que destacar que Dmab presenta ventajas en este sentido dada su frecuencia de administración. En un trabajo comparativo con alendronato semanal, el Dmab tuvo una adherencia significativamente mayor (92,5



vs. 63,5%).¹⁵ Considerando el efecto positivo sobre la DMO se puede especular que la adherencia fue alta en ambos grupos evaluados. Sin embargo, no se puede comparar la adherencia entre los grupos y, por lo tanto, no se puede inferir si el mayor efecto del Dmab es, al menos en parte, por una mejor adherencia respecto del RSr.

Cuando comparamos la respuesta densitométrica entre las pacientes que recibieron RSr o Dmab en los subgrupos BF-*naïve*, el grupo Dmab BF-*naïve* mostró mejor porcentaje de respuesta en CL y CF que el grupo RSr BF-*naïve* sin diferencias estadísticas a nivel de la CT, mientras que –cuando se analizaron los subgrupos BF-previo– el grupo Dmab BF-previo mostró mejor porcentaje de respuesta en todas las regiones estudiadas.

Varios estudios previos habían demostrado una mejor respuesta del RSr en pacientes BF-*naïve* en comparación con pacientes que habían recibido BF previamente.^{12,16} Middleton y col.¹⁷ publicaron también datos después de 2 años de tratamiento con RSr, según los cuales la DMO aumentó significativamente desde el inicio en ambos grupos, BF-*naïve* (CL = 8,9%; CT= 6,0%) y BF-previo (CL=4,0%; CT=2,5%). Cuando compararon los grupos BP-*naïve* vs. BF-previo encontraron incrementos más altos en el grupo BF-*naïve* a los 6 meses de tratamiento con RSr, que persistieron después de 24 meses.¹⁶

Por su parte, el Dmab también ha sido evaluado según el consumo previo de BF. El tratamiento con Dmab mostró inhibición marcada de los marcadores de resorción ósea, mientras que un efecto inhibitor leve se observó sobre los marcadores de formación ósea tanto en las pacientes con BF-previo como en aquellas que recibieron Dmab como primer fármaco.¹⁸ Este mismo trabajo mostró que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la PTH se incrementaron significativamente en la primera semana, con posterior reducción gradual en el grupo que solo recibió Dmab, pero no se observaron cambios significativos en el grupo tratado previamente con BF. Otro trabajo mos-

tró que el tratamiento con Dmab incrementó la DMO tanto en un grupo que solo recibió Dmab como en el grupo que previamente había sido tratado con ácido zoledrónico. Los marcadores óseos disminuyeron en ambos grupos a pesar de los niveles basales más bajos en pacientes tratadas antes con ácido zoledrónico.¹⁹ En mujeres posmenopáusicas con adhesión subóptima al tratamiento con alendronato, el cambio a Dmab fue bien tolerado y mostró mayor eficacia que el risedronato en aumentar la DMO y reducir los marcadores de remodelado óseo.²⁰ También se demostró que algunas mujeres con baja adherencia a los BF orales mostraron una mayor respuesta cuando fueron rotadas a Dmab en comparación con el grupo que fue rotado a un BF oral mensual (ibandronato o risedronato).²¹ Asimismo, Dmab mostró ganancias significativamente mayores en la DMO y mayor reducción en los marcadores de remodelado en comparación con el alendronato²² y la transición a Dmab produjo mayores aumentos de la DMO de cadera y columna lumbar y una mayor reducción en el remodelado óseo que el alendronato.²³

La bibliografía indica que el Dmab es eficaz aun en pacientes previamente tratadas con BF. En cambio, los agentes con efecto anabólico predominante como el RSr y la teriparatida tienen una acción más retardada y de menor magnitud sobre la DMO en pacientes previamente tratadas con BF.²⁴ Sin embargo, en el estudio STAND que compara pacientes con tratamiento previo con alendronato que cambian a Dmab versus pacientes que venían recibiendo alendronato y continuaron con él, se observó un aumento superior de la DMO en la rama que cambió a Dmab pero, si se comparan los resultados de esta rama con el estudio FREEDOM (Dmab en pacientes *naïve*), el aumento de la DMO fue menor.^{7,25} Por lo tanto, el Dmab según estos estudios también tendría menor magnitud de respuesta en pacientes tratadas previamente con BF.

Como limitaciones de este trabajo se puede mencionar que es una comparación retrospectiva, que no se trata de un estudio longitudinal

“cabeza a cabeza” de dos medicamentos, que se evaluó el efecto solamente luego de 12 meses de tratamiento y no se cuenta con registros de fracturas previas al tratamiento ni el tiempo desde que se produjo la fractura hasta que se les indicó el tratamiento evaluado. Además, dada la diferencia basal de FAL y BPG, se podría considerar que el grupo que recibió Dmab tenía mayor remodelado óseo (a pesar de que los s-CTX son comparables entre los grupos) y por lo tanto el RSr no sería un tratamiento de primera línea y es *a priori* esperable que respondan mejor al Dmab. El punto de corte para definir pacientes respondedoras es arbitrario y relativamente alto. Se eligió porque había muchos centros participantes y se quiso poner una cifra que englobara las posibles diferencias técnicas en las evaluaciones densitométricas de los sitios esqueléticos axiales considerados. Puede haber habido pacientes con incrementos menores en su DMO, y por eso las tasas de respondedoras están quizás por debajo de lo esperado.

En síntesis, este trabajo nos permite concluir que, en pacientes con osteoporosis posmeno-

páusica, el tratamiento con Dmab produjo mayores incrementos densitométricos que el RSr, siendo el porcentaje de pacientes respondedoras mayor con Dmab que con RSr.

Conflicto de intereses

Los siguientes autores han recibido honorarios como oradores de compañías farmacéuticas: A. Sánchez (GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Servier, Gador, Spedrog-Caillon); J. L. Mansur (TRB Pharma); M. S. Larroudé (Genzyme, Shire, Eli Lilly, Abbie, Bristol Squibb Myers, Pfizer); H. Salerni (GlaxoSmithKline); M. B. Zanchetta (GlaxoSmithKline); B. Oliveri (GlaxoSmithKline), P. Rey (Servier, Eli Lilly, Raffo), M. L. Brance (Servier), A. M. Galich (Servier, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Shire, Bristol Squibb Myers), E. Vega (Servier); P. R. Costanzo (Eli Lilly), A. Bagur (GlaxoSmithKline). Los autores restantes declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: diciembre 2016

Aceptado: abril 2017

Referencias

1. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
2. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42:129-38.
3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
4. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
5. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-73.
6. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1113-20.
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
8. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27:694-701.



9. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4483-92.
10. Brown JP, Reid IR, Wagman RB, et al. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2051-6.
11. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26:2773-83.
12. Brun LR, Galich AM, Vega E, et al. Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment. *SpringerPlus* 2014; 3:676.
13. Sánchez A, Brun LR, Salerni H, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and markers of bone turnover among postmenopausal women with osteoporosis. *J Osteoporos* 2016; 8738959.
14. Kamimura M, Nakamura Y, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H, Taguchi A. Significant improvement of bone mineral density and bone turnover markers by denosumab therapy in bisphosphonate-unresponsive patients. *Osteoporos Int* 2017; 28:559-66.
15. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23:317-26.
16. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2010; 25:455-62.
17. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int* 2012; 23:295-303.
18. Nakamura Y, Kamimura M, Ikegami S, et al. Changes in serum vitamin D and PTH values using denosumab with or without bisphosphonate pretreatment in osteoporotic patients: a short-term study. *BMC Endocr Disord* 2015; 15:81.
19. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou ZA, et al. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism* 2015; 64:1291-7.
20. Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 2014; 58:48-5.
21. Palacios S, Agodoa I, Bonnicks S, Van den Bergh JP, Ferreira I, Ho PR, Brown JP. Treatment satisfaction in postmenopausal women suboptimally adherent to bisphosphonates who transitioned to denosumab compared with risedronate or ibandronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E487-92.
22. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24:153-61.
23. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25:72-81.
24. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al; EUROFORS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1591-600.
25. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25:72-81.