

Neúčinnost a selhání léčby osteoporózy

Stanovisko společnosti pro metabolická onemocnění skeletu, ČLS JEP

PRACOVNÍ SKUPINA VÝBORU SPOLEČNOSTI PRO METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ SKELETU
ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ (SMOS ČLS JEP)

J. ROSA, V. PALIČKA, P. HORÁK, K. PAVELKA, R. PIKNER, F. ŠENK, V. VYSKOČIL, V. ZIKÁN

SOUHRN

Rosa J., Palička V., Horák P., Pavelka K., Pikner R., Šenk F., Vyskočil V., Zikán V.: **Neúčinnost a selhání léčby osteoporózy**

Cíl léčby osteoporózy, tj. snížení rizika zlomeniny, nelze v klinické praxi adekvátně monitorovat. Na individuální úrovni je nutné využít náhradních ukazatelů účinnosti léčby, které mají vztah k riziku zlomenin – denzity kostního minerálu (BMD) a markerů kostní remodelace (BTM).

Všechny antiosteoporotické léky riziko zlomenin snižují, ale neeliminují je úplně.

Vzestup BMD je u většiny antiresorpčních preparátů spjat se snížením rizika zlomeniny. Síla asociace však záleží na antiresorpční potenci konkrétního preparátu, druhu denzitometrické oblasti zájmu a typu hodnocené zlomeniny. Obecným problémem BMD, jako nástroje monitoringu účinnosti antiresorpční léčby osteoporózy, je skutečnost, že nejmenší významná změna (LSC) při sériovém měření je zpravidla stejná, nebo větší než předpokládaná změna BMD po roční léčbě. Pokles BTM při antiresorpční léčbě zpravidla znamená snížení rizika zlomenin, i když ani zde nemusí jít vždy o lineární závislost. Obecným problémem je chybějící standardizace používaných metod. Ideálním parametrem účinnosti léčby osteoanabolickým teriparatidem je vzestup P1NP, stanovený po 3–6 měsících léčby, u antiresorpčních metod jsou obvykle preferovány markery kostní resorpce.

Řada studií z reálné praxe používala pracovní kritéria účinnosti/neúčinnosti léčby, ale systematicky se tomuto problému věnovala až Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF).

Pracovní skupina SMOS s přihlédnutím k výše uvedeným skutečnostem doporučuje zvážit změnu léčby osteoporózy při:

- a) výskytu nové osteoporotické zlomeniny (zvláště vícečetné) nebo,
- b) nedostatečné odpovědi BMD nebo,
- c) nedostatečné odpovědi BTM na stávající léčbu.

Ponechání většího prostoru klinickému zhodnocení jednotlivých pacientů je podloženo zkušenostmi z dlouhodobé anti-resorpční léčby osteoporózy. Velký důraz je kladen na správnost provádění měření BMD a stanovení BTM.

Klíčová slova: osteoporóza, selhání léčby, bisfosfonáty, denosumab, teriparatid

SUMMARY

Rosa J., Palička V., Horák P., Pavelka K., Pikner R., Šenk F., Vyskočil V., Zikán V.: **Ineffective and failed treatment of osteoporosis**

The goal of osteoporosis treatment, that is, reducing the risk of fractures, cannot be adequately monitored in clinical practice. At an individual level, surrogate markers of treatment effectiveness must be used, that are related to the risk of fractures – bone mineral density (BMD) and bone turnover markers (BTMs). All antiosteoporotic drugs reduce the risk of fractures but do not eliminate it completely. In most antiresorptive agents, increased BMD is associated with a reduced risk of fracture. The strength of this association, however, depends on the antiresorptive potency of a particular agent, type of densitometry region of interest and type of assessed fracture. A general problem of BMD as an instrument for monitoring the effectiveness of antiresorptive therapy for osteoporosis is the fact that with serial measurements, the least significant change is usually the same or greater than the expected change in BMD after one-year treatment. A decrease in BTMs during antiresorptive therapy usually means a reduced risk of fractures but, once again, the relationship may not be linear. Another general problem is a lack of standardization of the methods used. An ideal parameter of the effectiveness of treatment with the osteoanabolic teriparatide is an increase in P1NP at 3-6 months of treatment; in antiresorptive methods, bone resorption markers are usually preferred. Many real practice studies used some working criteria for effective/ineffective treatment but only the International Osteoporosis Foundation addressed the issue systematically. With respect to the above facts, the Czech Society for Metabolic Skeletal Disease task group recommends to consider

changes to the treatment of osteoporosis in cases of (a) a new osteoporotic fracture (in particular multiple fractures) or (b) inadequate BMD response or (c) inadequate BTM response to the existing therapy. Leaving more space to clinical assessment of individual patients is supported by experience from many years of antiresorptive treatment of osteoporosis. Great stress is placed on proper measurements of BMD and determination of BTMs.

Keywords: osteoporosis, treatment failure, bisphosphonates, denosumab, teriparatide

Osteologický bulletin 2017; 22(2):51–55

Došlo do redakce: 8. 8. 2017

Přijato k tisku: 15. 8. 2017

Úvod

Pracovní skupina Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) byla ustanovena s cílem definovat a publikovat stanovisko k hodnocení účinnosti/neúčinnosti léčby osteoporózy, resp. jejího selhání.

Cíle léčby osteoporózy

Cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomeniny. Terapeutické ovlivnění rizika zlomenin lze spolehlivě posuzovat v rámci randomizovaných, kontrolovaných klinických studií (RCT), které mají dostatečnou statistickou sílu k průkazu významného rozdílu incidence zlomenin mezi léčenou a kontrolní skupinou. Pozitivní výstup z tohoto typu studií je nezbytnou podmínkou pro registraci přípravku pro léčbu osteoporózy. Méně přesně lze posuzovat vliv na incidenci zlomenin longitudinálním sledováním velkých souborů léčených pacientů, buď samostatnými observačními studii, nebo v rámci otevřených extenzí RCT. Na individuální úrovni se musíme spoléhat na náhradní ukazatele účinnosti, jejichž vývoj při léčbě prokazatelně koreluje se snížením rizika zlomeniny a které jsou zároveň široce dostupné.

V určitých situacích akceptují lékové agentury odvození účinnosti léku ve smyslu snížení rizika zlomenin od vlivu na densitu kostního minerálu (BMD), např. u mužů, či u pacientů užívajících glukokortikoidy. Předpokladem je obdobná účinnost preparátu na hodnoty BMD v populaci, v níž bylo prokázáno snížení rizika zlomeniny (postmenopauzální ženy) [1–3].

Markery kostní remodelace (BTM) se v klinickém hodnocení uplatňují ve studiích fáze 2 (hledání dávky) i v subanalýzách registračních studií, v nichž, stejně jako BMD, plní roli sekundárního cíle.

Zlomenina jako kritérium selhání léčby

Zlomenina je zpravidla podmíněna multifaktoriálně. Na jejím vzniku se podílejí skeletální i neskeletální rizikové faktory. Všechny registrované léky osteoporózy

riziko zlomenin snižují, ale nedokáží je zcela eliminovat. Relativní riziko zlomenin obratlových těl bývá dostupnými léky sníženo o 30–70 %. Relativní riziko zlomeniny proximálního femuru při léčbě některými preparáty je redukováno až o 50 % a relativní riziko nevertebrálních zlomenin při užívání některých léků do 20 %. Lze proto předpokládat, že nová osteoporotická fraktura, prodělaná během léčby, nemusí nutně znamenat selhání léčby. Stejně tak nepřítomnost nové zlomeniny automaticky neznamená, že terapie je účinná [4]. Protože antiresorpční léčba v řadě klinických studií snižuje riziko vícečetných zlomenin o 80–90 % [5–8], výskyt dvou a více nových osteoporotických zlomenin znamená podstatně vyšší pravděpodobnost, že léčba je u konkrétního pacienta nedostatečně účinná.

Náhradní markery účinnosti jako kritérium selhání léčby

Vztah míry změny BMD i BTM a míry snížení rizika zlomeniny ovšem není ve všech případech lineární; řada preparátů snižuje riziko, např. zlomenin obratlů srovnatelně, přestože indukované nárůsty BMD, resp. suprese BTM jsou rozdílné. Síla asociace však záleží na antiresorpční potenci konkrétního preparátu, druhu denzitometrické oblasti zájmu a typu hodnocené zlomeniny. V některých případech je prokazatelné snížení rizika zlomeniny i u pacientů, u nichž dochází k poklesu BMD [9–10].

Denzita kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)

Univerzálně platnou závislost poklesu rizika zlomeniny na změně BMD při antiresorpční léčbě nelze postulovat: vztah se liší podle užitého preparátu, jeho farmakologického profilu, denzitometrické oblasti zájmu a typu zlomeniny. Například při léčbě raloxifenem je asociace změny BMD krčku femuru a snížení rizika zlomeniny obratle volná (změna BMD bederní páteře

je prakticky nepřínosná) a BMD není ideálním nástrojem monitoringu léčby osteoporózy tímto preparátem [11]. Naproti tomu, např. při léčbě denosumabem je pokles rizika nevertebrální zlomeniny těsně spjat se vzestupem BMD krčku kosti stehenní, což umožňuje konstatovat, že vzestup BMD této oblasti je indikátorem účinnosti této léčby i na individuální úrovni [12]. Obecným problémem parametru BMD, jako nástroje monitoringu účinnosti antiresorpční léčby osteoporózy, je skutečnost, že jeho nejmenší významná změna (LSC) při sériovém měření je zpravidla stejná, nebo větší než předpokládaná změna po jednorroční léčbě.

Markery kostní remodelace (Bone Turnover Markers, BTM)

Pokles markerů kostní remodelace (BTM) při léčbě antiresorpčními přípravky zpravidla doprovází snížení rizika zlomenin. Starší metaanalýza klinických studií s antiresorpční léčbou ukázala těsnou korelaci mezi redukcí markerů kostní resorpce a snížením relativního rizika nevertebrálních zlomenin (70% snížení bylo spjato se snížením rizika zlomenin o 40 %) [13]. Ovšem stejně jako u změny BMD, ani zde nelze hovořit o univerzálně platné lineární závislosti. Například při léčbě risedronátem se pokles křivky incidence zlomenin obratlových těl při hodnotách suprese parametru kostní resorpce sNTX o 40 % a hlubších zřetelně oplošťuje; tj. v tomto případě není hlubší suprese spojena s dalším snížením rizika zlomeniny [14]. Přestože LSC při longitudinálním sledování BTM je 5–10× vyšší než v případě BMD, nebývá problém dosáhnout změny vyšší než LSC, protože změny BTM indukované antiresorpční léčbou se pohybují v řádu desítek procent. Za komplikaci, která brání širšímu uznání BTM jako nástroje diagnostiky a monitoringu osteoporózy, lze považovat chybějící standardizaci používaných metod stanovení BTM. I zde však dochází k určitému posunu, jehož výstupem je např. společné doporučení pracovní skupiny Mezinárodní nadace pro osteoporózu (International Osteoporosis Foundation, IOF) a Mezinárodní federace klinické biochemie a laboratorní medicíny (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) užívat jako marker kostní novotvorby sérový P1NP a jako marker kostní resorpce sérový CTX [15].

Monitoring osteoanabolické léčby

Časné vzestupy markeru kostní novotvorby P1NP v průběhu léčby teriparatidem dobře korelují s nárůstem BMD po dlouhodobé léčbě, vzestupem metabolické aktivity skeletu, zjištěné scintigrafií kosti a parametry kvantitativní kostní histomorfometrie. Panuje shoda, že ideálním parametrem účinnosti léčby osteoanabolickým teriparatidem je vzestup P1NP, stanovený už po 3–6 měsících léčby [16].

Monitoring a selhání léčby osteoporózy – publikovaná data

Řada analýz používala pracovní kritéria účinnosti/neúčinnosti léčby [17–24], ale systematicky se tomuto problému věnovala až IOF ve svém návrhu z roku 2008 [25], resp. stanovisku publikovaném v roce 2012 [26]. Zmíněné stanovisko IOF předpokládá, že při antiresorpční léčbě osteoporózy by se neměly objevit nové zlomeniny a v míře závislé na užití léčby by mělo docházet k vzestupu BMD a poklesu BTM. V takovém případě pravděpodobně dochází ke snížení rizika zlomeniny a léčba by měla pokračovat. Podle IOF lze změnu léčby doporučit, pokud po alespoň 12ti měsíční léčbě s prokazatelně dobrou adherencí nastane alespoň jeden z následujících 3 scénářů:

- 1) 2 a více nových osteoporotických zlomenin,
- 2) 1 nová osteoporotická zlomenina a jedno z následujících: pokles BMD o více než LSC, nebo pokles BTM méně než o LSC,
- 3) pokles BMD o více než LSC a zároveň pokles BTM méně než o LSC.

Je-li pacient nedostatečně léčen perorálním antiresorpčním preparátem, měl by být vyzkoušen potentnější preparát z téže lékové skupiny. Po selhání vysoce účinného, orálně aplikovaného antiresorpčního preparátu přichází v úvahu změna na parenterální antiresorptivum. Při jeho selhání je na místě zvážit aplikaci léku s osteoanabolickým účinkem.

Po roce 2012 byla na téma průkazu (ne)účinnosti či selhání léčby osteoporózy publikována řada prací. Žádná z nich ovšem netestovala výkonnost IOF kritérií v celém rozsahu. Práce se navíc liší nejen v uvažovaných kritériích selhání léčby, ale i skladbou populací, mírou adherence k léčbě, délkou sledování i typem sledované léčby. Jako kritérium selhání léčby byly použity ≥ 1 incidentní zlomenina [27], ≥ 2 incidentní zlomeniny [28–29], ≥ 2 incidentní zlomeniny a/nebo pokles BMD o $>$ LSC [30], ≥ 2 incidentní zlomeniny a/nebo pokles BMD o $>$ LSC a/nebo pokles BTM o $<$ LSC [31]. Populace představovaly převážně postmenopauzální ženy s osteoporózou, jedna ze studií zařazovala i osteoporotické muže [29], další ze studií pracovala s pacienty s revmatoidní artritidou [31] a v jednom případě bylo vyšší riziko zlomeniny doloženo vyšším FRAX skóre nebo prevalentní zlomeninou [30]. Jen v některých studiích byla mezi vstupními kritérii dobrá adherence k léčbě [27,29]. Podíl pacientů, u nichž bylo konstatováno „selhání léčby“, se lišil skutečně dramaticky. Od nejnižších výsledků z kombinovaného dánsko-katalánského registru (0,6–0,7 %) [29] až po 64,1 % u pacientů s revmatoidní artritidou [31]. I přes naprostou inkonzistenci výsledků (lišících se o dva řády!), lze na základě zmíněných analýz přistoupit k některým zevšeobecněním. Spolehlivost odhadu „selhání léčby“ je vyšší úměrně počtu použitých kritérií, tíži osteoporózy, závažnosti rizikových faktorů

poklesu BMD/zlomenin a trvání sledování. Hodnocení účinnosti léčby osteoporózy podle IOF kritérií nepochybně přinese „lepší“ výsledky u krátkodobé než u dlouhodobé léčby osteoporózy, mj. proto, že věk je významným nezávislým rizikovým faktorem zlomenin, změny BMD jsou nejvýraznější na počátku léčby a kostní remodelace bývá léčbou bisfosfonáty ovlivněna i po přerušení léčby.

Doporučení pro posuzování účinnosti léčby osteoporózy SMOS

Úvodní setkání Pracovní skupiny SMOS uskutečněné dne 10. 5. 2017 sloužilo ke shrnutí základních informací, vč. uvedeného stanoviska IOF a dat publikovaných od roku 2012 až do současnosti. Na setkání navázala série konzultací, jejímž vyústěním bylo zpracování tohoto rukopisu. Rukopis byl předmětem vnitřního recenzního řízení v rámci Pracovní skupiny SMOS. Jeho publikace je výsledkem popsaného procesu.

Pracovní skupina SMOS doporučuje zvážit změnu farmakoterapie osteoporózy, dojde-li alespoň k jedné z následujících situací:

- výskyt nové osteoporotické zlomeniny¹, zvláště pak vícečetné,
- výskyt nové atypické zlomeniny²,
- významný pokles denzity kostního minerálu (BMD)³,
- nedostatečná odpověď markerů kostní remodelace (BTM)⁴.

Vždy je nezbytné podrobně ověřit správnost diagnózy osteoporózy a její etiologii, posoudit saturaci vitamínem D, příjem vápníku a vyloučit poruchy jeho vstřebávání (např. celiakii) a zhodnotit dosavadní compliance a perzistenci na léčbě osteoporózy. Zejména v případě léčby p.o. bisfosfonáty je vhodné zkontrolovat podmínky podávání léku. Je nezbytné uvažovat i tíži osteoporózy, celkový stav pacienta vč. jeho mobility, komorbidit, konkomitantní léčbu a v neposlední řadě trvání dosavadní antiresorpční léčby osteoporózy.

Případnou změnu farmakoterapie osteoporózy je nezbytné vždy zvažovat v uvedeném kontextu.

Potvrzená atypická zlomenina je důvodem k okamžitému přerušení antiresorpční léčby, úpravě, léčbě či eliminaci dalších rizikových faktorů (deficit vitamínu D, revmatoidní artritida, užívání glukokortikoidů a inhibitorů protonové pumpy) [32], konzultaci s ortopedy a případně zvážení off-label aplikace teriparatidu [33–39].

Předkládané Stanovisko SMOS se od Stanoviska IOF liší. Práce publikované v letech 2012–2017 ukázaly, že ani stanovení přesných limitů nevede ke konzistentním výsledkům incidence selhání léčby napříč různými populacemi pacientů. Proto jsou formulace užití ve Stanovisku SMOS uvedeny v obecnější rovině. Je ponechán větší prostor klinickému zhodnocení individuálního pacienta, což je podloženo zkušenostmi z dlouhodobé antiresorpční léčby osteoporózy, v jejíchž pozdějších fázích se měřitelný efekt snižuje, do hry vstupují plánované pauzy ve farmakoterapii („drug holiday“) a zároveň se může více uplatňovat tlak silných rizikových faktorů poklesu BMD a/nebo zlomenin. Nově je jako důvod k revizi léčby zmíněna atypická zlomenina a je položen důraz na správnost provádění měření BMD a stanovení BTM.

Literatura

1. Food and Drug Administration (1994) Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Division of Metabolism and Endocrine Drug Products, Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1994.
2. Colman EG. The Food and Drug Administration's Osteoporosis Guidance Document: Past, Present, and Future. *J Bone Miner Res* 2003;18:1125–1128.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Ref CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. CHMP, London 2006.
4. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254–262.
5. Levis S, Quandt SA, Thompson D et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2012;50:409–415.

¹ Osteoporotickou zlomeninou se rozumí atraumatická nebo nízkotraumatická zlomenina

- klinická (symptomatická) nebo morfometrická zlomenina obratlového těla,
- periferní zlomenina s výjimkou zlomenin kostí lebky, hlezna a článků prstů.

² Atypickou zlomeninou se rozumí zlomenina diafýzy dlouhé kosti dolní končetiny, typicky atraumatická, nebo jako následek minimálního traumatu, příčné nebo krátké šikmé konfigurace, netříštivá, často předznamenaná prodromálními příznaky a RTG/DXA detekovatelnou periostální reakcí a ztlustěním kortikalis, vč. tzv. znamení zobáku (beaking) [32].

³ BMD bederní páteře nebo celkové oblasti proximálního femuru, příp. krčku femuru. Kontrolní vyšetření má být vždy provedeno na identickém DXA přístroji, pokud možno stejným operátorem, za dodržení všech vyšetřovacích standardů a interpretováno s ohledem na LSC.

⁴ S-CTX nebo S-PINP, přičemž u parenterálně aplikovaných preparátů a p.o. ibandronátu by odběr měl být proveden ke konci dávkovacího intervalu. Odběr důsledně na lačno, ve stejnou ranní hodinu, okamžité laboratorní zpracování.

6. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542–549.
7. Barrett-Connor E, Nielson CM, Orwoll E, Bauer DC, Cauley JA. Epidemiology of rib fractures in older men: osteoporotic Fractures in Men (MrOS) prospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c1069.
8. vanStaa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002;13:624–629.
9. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int* 2005;16:842–848.
10. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:2097–2104.
11. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene Therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1–10.
12. Austin M, Yang X-C, Vittinghoff E et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012;27:687–693.
13. Hochberg MC, Grenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586–1592.
14. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051–1056.
15. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2017;467:34–41.
16. Kregge JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. P1NP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2159–2171.
17. Del Puente A, Scognamiglio A, Ito E et al. Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 2000;27:1980–1983.
18. Heckman GA, Papaioannou A, Seibaldt RJ et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:1–6.
19. Sawka AM, Adachi JD, Ioannidis G et al. What predicts early fracture or bone loss on bisphosphonate therapy. *J Clin Densitom* 2003;6:315–322.
20. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom* 2003;6:307–314.
21. National Institute for Clinical Excellence. Final appraisal determination—secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (2004) <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=115560>.
22. Jakob F, Marin F, Martin-Mola E et al. Characterization of patients with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *QJM* 2006;99:531–543.
23. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1565–1570.
24. Obermayer-Pietsch BM, Nickelsen T, Marin F et al. Response of BMD to 24 months of teriparatide (rhPTH 1–34) in patients with and without prior antiresorptive treatment: final results from the EUROFOR Study. *J Bone Miner Res* 2006;21[Suppl1]:S43.
25. Díez-Pérez A, González-Macías J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int* 2008;19:1511–1516.
26. Díez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2769–2774.
27. Díez-Pérez A, Olmos JM, Nogué X et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012;27:817–824.
28. Díez-Pérez A, Adachi J, Adami S. Risk factors for treatment failure with antiosteoporosis medication: the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014;29:260–267.
29. Hawley S, Javaid MK, Rubin KH et al. Incidence and predictors of multiple fractures despite high adherence to oral bisphosphonates: a binational population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2016;31:234–244.
30. Cairoli E, Eller-Vainicher V, Ulivieri FM et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:1401–1410.
31. Wen L, Kang J-H, Yim Y-R et al. Risk factors for treatment failure in osteoporotic patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26:194–199.
32. Shane E, Burr D, Abrahames B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a Task force of the American society for Bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.
33. Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N et al. Teriparatide, Vitamin D, and Calcium Healed Bilateral Subtrochanteric Stress Fractures in a Postmenopausal Woman with a 13-Year History of Continuous Alendronate Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1627–1632.
34. Huang HT, Kang L, Huang PJ et al. Successful teriparatide treatment of atypical fracture after long-term use of alendronate without surgical procedure in a postmenopausal woman: a case report. *Menopause* 2012;19:1360–1363.
35. Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A et al. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone* 2013;52:360–365.
36. Tarazona-Santabalbina FJ, Aguilera-Fernández L. Bisphosphonate long-term treatment related bilateral subtrochanteric femoral fracture. Can teriparatide be useful? *Aging Clin Exp Res* 2013;25:605–609.
37. Holm J, Eiken P, Hyldstrup L et al. Atypical femoral fracture in an osteogenesis imperfecta patient successfully treated with teriparatide. *Endocrine Pract* 2014; DOI:10.4158/EP14141.CR.
38. Miller PD, McCarthy EF. Bisphosphonate-associated atypical subtrochanteric femur fractures: Paired bone biopsy quantitative histomorphometry before and after teriparatide administration. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:477–482.
39. Mastaglia S, Aguilar G, Oliveiri B. Teriparatide for the rapid resolution of delayed healing of atypical fractures associated with long-term bisphosphonate use. *Eur J Rheumatol* 2016;3:87–90.