

Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V07230432. doi: 10.61409/V07230432

Praktisk anvendelse af knoglemarkører ved behandling af osteoporose

Michael Schønemann Rand¹, Pia Agnete Eiken² & Niklas Rye Jørgensen^{1, 3}

1) Afdeling for Klinisk Biokemi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, Glostrup, 2) Endokrinologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

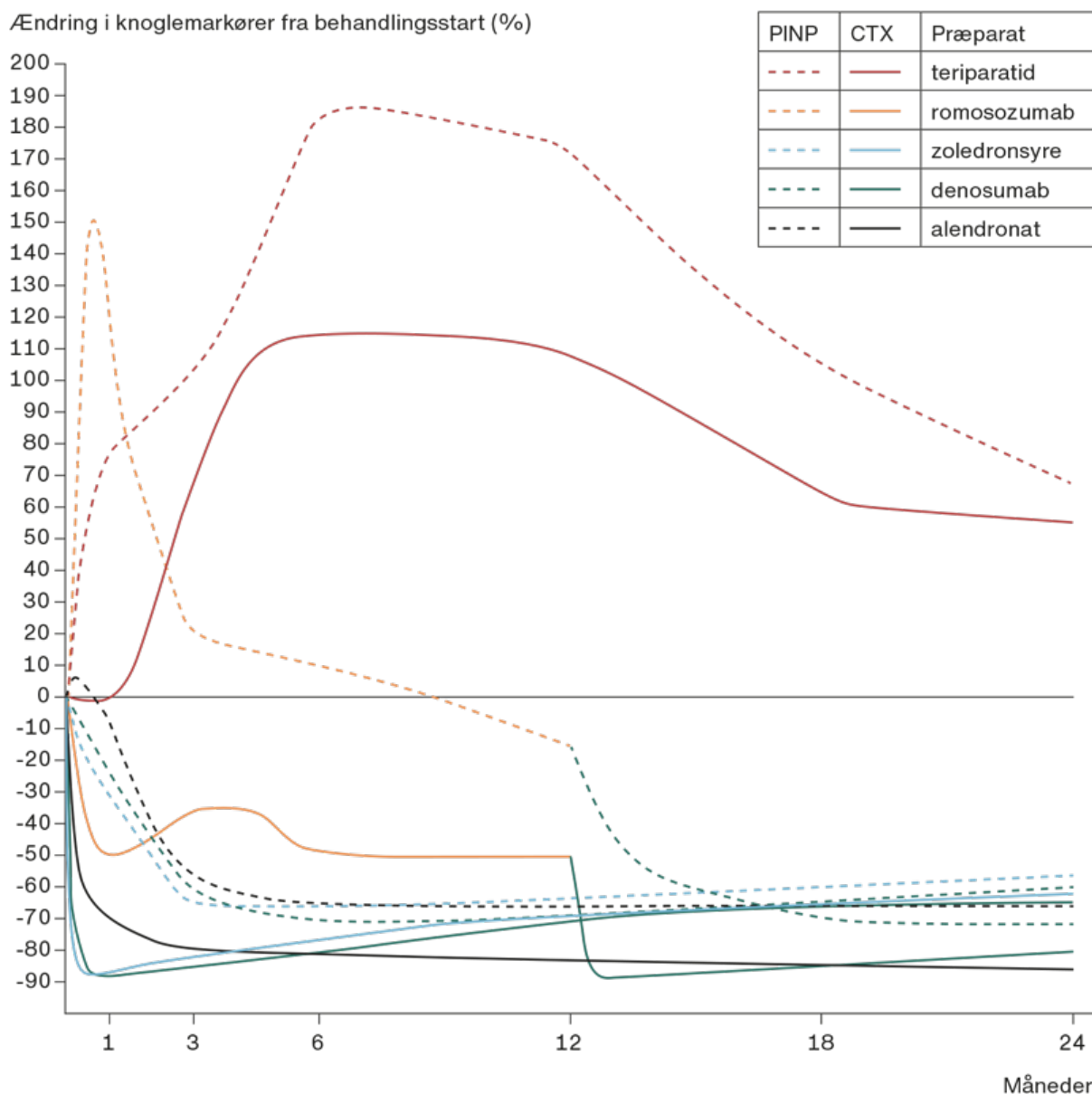
Ugeskr Læger 2024;186:V07230432. doi: 10.61409/V07230432

HOVEDBUDSKABER

- Store ændringer i knoglemarkører ses inden for få ugers antiosteoporotisk behandling.
- Knoglemarkørresponset i forbindelse med behandlingsændringer kan hjælpe klinikerne til hurtigt at tilpasse behandlingen.
- Der er studier i gang, hvor man undersøger omkostningseffektiviteten af knoglemarkørsmålinger i Danmark.

Standarden for monitorering af osteoporosebehandling i Danmark er gentagne målinger af knoglemineraltæthed (BMD) via dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). De behandlingsinducerede ændringer i BMD forklarer en væsentlig andel af behandlingens frakturrisikonedsættende effekt [1]. Ændringerne i BMD efter behandlingsstart, under behandlingspause og efter behandlingsskift sker dog så langsomt, at der typisk skal gå mindst to år mellem DXA'erne, før ændringen i BMD kan forventes at være større end usikkerheden på målingen [2]. Derimod sker ændringerne i knoglemarkører (KM) inden for uger til måneder i relation til behandlingsændringer [3-9] (**Figur 1**). Anvendelsen af KM til monitorering af osteoporosebehandling er derfor blevet mere udbredt. De internationalt anbefalede KM for knogleresorption og knogleformation er hhv. C-terminalt telopeptid af type I-kollagen (P-CTX) og prokollagen type I-N-propeptid (P-PINP) målt i plasma eller serum [13]. I denne artikel vil vi med udgangspunkt i den nyeste litteratur beskrive, hvordan KM kan anvendes til behandlingsmonitorering, monitorering ved omlægning af behandling fra denosumab til bisfosfonat (BF) og ved behandlingspauser.

FIGUR 1 Skitsering af ændringer i C-terminalt telopeptid af type I-kollagen (CTX) og prokollagen type I-N-propeptid (PINP) under antiosteoporotisk behandling [3, 4, 6, 10-12]. For romosozumab behandles et år og skiftes til denosumab.



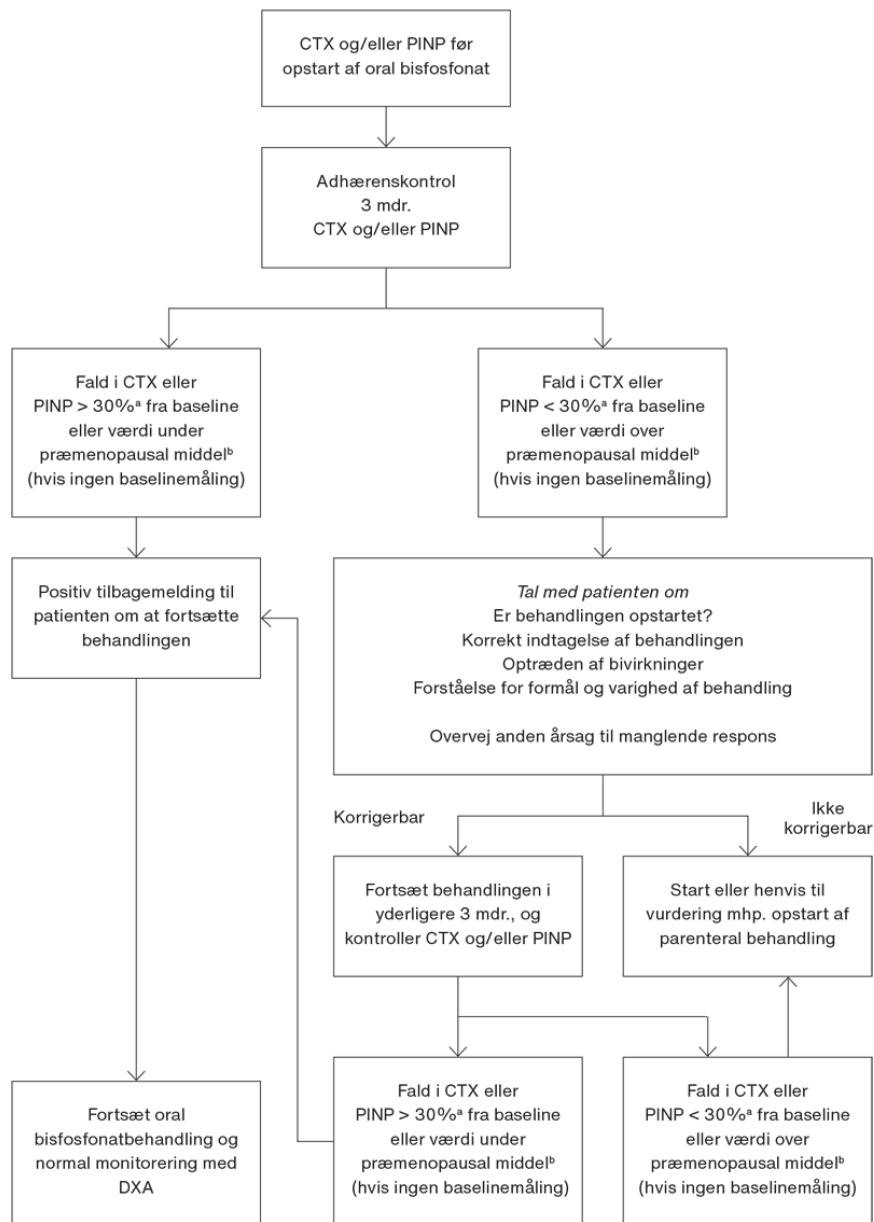
KNOGLEMARKØRMONITORERING AF ANTIRESORPTIV BEHANDLING

Antiresorptiv behandling som BF og denosumab hæmmer hurtigt og effektivt knogleresorptionen, hvorfor der allerede inden for få ugers behandling ses en stor reduktion i knogleresorptionsmarkøren P-CTX [3, 4, 10]. Da knogleresorption og knogleformation er koblede processer, vil der sekundært ses en reduktion i knogleformationsmarkøren P-PINP [3, 4] (Figur 1).

I et nyligt publiceret studie blev effekten af tre forskellige oralt givne BF'er på KM hos postmenopausale kvinder med osteoporose undersøgt. I studiet havde 98% og 82% af kvinderne efter 12 ugers alendronatbehandling et fald

i hhv. P-CTX og P-PINP, som var større end least significant change (LSC), hvilket er en ændring, som med 95% sandsynlighed er reel biologisk og ikke betinget af måleusikkerhed [4]. Der ses således tidligt i behandlingsforløbet et fald over LSC hos langt størstedelen af de patienter, som kommer i behandling med oralt givet BF, hvilket har dannet baggrund for The International Osteoporosis Foundation og European Calcified Tissue Societys (ECTS) anbefaling om at anvende KM til at monitorere adhærens til oral BF-behandling [14]. Inspireret heraf foreslår vi anvendelsen af en monitoreringsalgoritme (**Figur 2**), hvor P-CTX og/eller P-PINP måles før påbegyndelse af oralt givet BF og efter tre mdr.s behandling. Hvis P-CTX og/eller P-PINP reduceres mere end LSC, som typisk er omkring 30%, informeres patienten om, at dette indikerer effekt af behandlingen, og patienten opmuntres til at fortsætte behandlingen. Hvis ingen af de to KM reduceres mere end LSC, skyldes det hyppigst adhærensproblemer (se **Tabel 1** for øvrige årsager). Patienten skal her på individuel basis vejledes og støttes ift. medicinadhærens samt håndtering af eventuelle udløsende faktorer, f.eks. bivirkninger.

FIGUR 2 Algoritme til monitorering af oral bisfosfonatbehandling med knoglemarkører.



CTX = C-terminal telopeptid af type I-kollagen; DXA = dual-energy X-ray absorptiometry; IDS-iSYS = immunodiagnostic systems-iSYS; P1NP = prokollagen type I-N-propeptid.

a) Least significant change – typisk omkring 30% (laboratorieafhængig).

b) Præmenopausal geometrisk middelværdi: IDS-iSYS assay: P-CTX 264 ng/l, P-P1NP 41 µg/l; Roche Elecsys assay: P-CTX 306 ng/l, P-P1NP 43 µg/l.

TABEL 1 Væsentlige faktorer som bidrager til knoglemarkørernes præanalytiske varians [13, 15, 16].

Faktor	Betydning	Håndtering
<i>Kontrollerbare faktorer</i>		
Døgnrytme	P-CTX er højest den sidste halvdel af natten/tidlig morgen og lavest om eftermiddagen Ikke vigtig for P-PINP	Mål P-CTX kl. 07.30-10.00, eller anvend P-PINP
Fødeindtag	P-CTX falder efter fødeindtag Ikke vigtig for P-PINP	Mål fastende P-CTX, eller anvend P-PINP
Motion	Akutte og kroniske effekter. Effekten afhænger af typen af motion og patientens alder	Undgå træning 24 t. op til blodprøvetagning
<i>Ukontrollerbare faktorer</i>		
Menopausal status	KM stiger inden for få mdr. efter den sidste menstruation	Anvendelsen af KM til monitorering bør undgås hos kvinder i klimakteriet
Frakturer	KM kan være eleveret et år efter en fraktur. P-CTX og P-PINP er typisk nær udgangspunktet 6 mdr. efter frakturen	Ved frakturer inden for 6 mdr. op til behandlingsopstart: Mål KM ét år efter frakturen Behandlingsmålet er et KM-niveau < den geometriske præmenopausale middelværdi
Medicin (udvalgte)	Betydende effekt af bl.a. glukokortikoid- (↓ P-CTX, ↓ P-PINP), antiepileptika- (↑ KM), antiøstrogen- (aromataseinhibitor ↑ KM, østrogenreceptormodulerende stoffer ↓ KM) og antiandrogenbehandling (↑ KM) på KM	Opmærksomhed på indvirkning af andet medicin på KM (specielt ved start eller dosisændring) Hvis glukokortikoiddosis er uændret, kan P-CTX og P-PINP anvendes
Sygdomme	Betydende effekt ved f.eks. stofskiftelidelse, svær D-vitaminmangel og svær nyreinsufficiens, hvor KM typisk er eleverede	Opmærksomhed på ubehandlet/dysreguleret sygdomseffekt på KM Ved svær nyreinsufficiens (eGFR: < 30 ml/min/1,73): Anvend ikke P-CTX, og anvend et assay, som måler intakt PINP
Immobilitet	P-CTX stiger, og P-PINP falder	Opmærksomhed på (nyopstået) immobilitets effekt på KM

CTX = C-terminalt telopeptid af type I-kollagen; eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed; KM = knoglemarkør; PINP = prokollagen type I-N-propeptid. ↓ = fald i; ↑ = stigning i.

Hvis det vurderes, at adhærensens kan forbedres, eller hvis adhærensens vurderes at have været god, fortsættes med peroral behandling i yderligere tre mdr., hvorefter måling af KM gentages. Hvis der her fortsat ses et insufficient respons, anbefales skift til parenteral behandling (denosumab eller zoledronsyre). Dette kan også gøres ved tremånederskontrollen, hvis det vurderes, at adhærensens til peroral behandling ikke kan forbedres. I tilfælde, hvor KM ikke er blevet målt forud for behandlingsstart, kan behandlingsmålet efter tre/seks mdr.s behandling for både mænd og kvinder være et P-CTX- eller P-PINP-niveau under den geometriske middelværdi for præmenopausale kvinder [14], dvs. P-CTX under 264 ng/l og 306 ng/l ved brug af hhv. immunodiagnostic systems (IDS)-iSYS og Roche Elecsys-assay og P-PINP under 41 µg/l og 43 µg/l ved brug af hhv. IDS-iSYS og Roche Elecsys-assay [17].

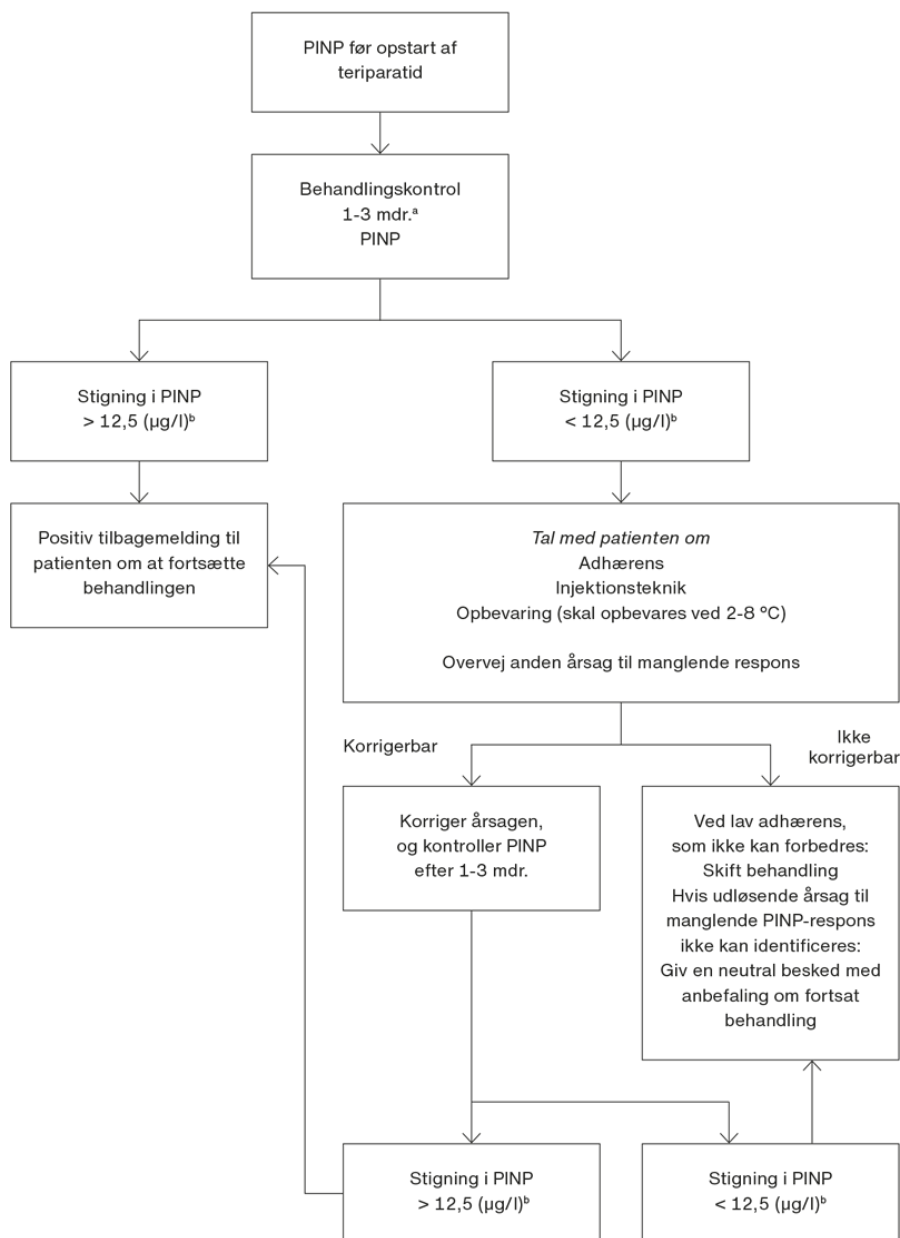
Det er endnu ikke fuldt afklaret, hvorvidt de tidlige behandlingsinducerede ændringer i KM kan prædiktere, hos hvilke personer BMD ændrer sig signifikant under behandlingen, eller om årlige kontroller af KM i hele behandlingsforløbet bør anvendes. Derfor bør en kontrol-DXA fortsat udføres hvert andet til tredje år. Zoledronsyre og denosumab administreres af sundhedspersonale og her burde som udgangspunkt ikke være komplianceproblemer, hvorfor monitorering heraf ikke er relevant. Zoledronsyre gives normalt én gang årligt, men da længere intervaller (op til tre år) imellem infusionerne fortsat nedsætter frakturrisikoen [18], er det blevet foreslået at måle KM årligt efter en infusion og først readministrere behandlingen, når KM overstiger en tærskelværdi, f.eks. den geometriske middelværdi for præmenopausale kvinder, eller BMD falder signifikant [19]. P-PINP-guidet readministration af zoledronsyre har i et studie resulteret i stabil BMD efter den initiale stigning samt suppression af P-PINP over en otteårs behandlingsperiode [20].

KNOGLEMARKEØRMONITORERING AF ANABOL BEHANDLING

Teriparatid øger hurtigt knogleformationen, hvorfor der inden for få ugers behandling ses en stigning i knogleformationsmarkøren P-PINP [6]. Sekundært ses en mindre stigning i knogleresorptionen og dermed P-CTX [5] (Figur 1). De personer, som forud for start af teriparatidbehandling har været i anti-resorptiv behandling, vil forventeligt have supprimerede KM. Det er her problematisk at anvende ændringer større end en procentangivet LSC til at skelne adhærente fra nonadhærente, da selv små klinisk ubetydende absolutte ændringer i KM vil kunne overstige LSC ved en lav udgangsværdi. Til monitorering af teriparatidbehandling anbefales det i stedet at anvende en absolut værdi for LSC, som udregnes ved at multiplicere den geometriske præmenopausale middelværdi for KM med den procentangivne LSC [21]. For de P-PINP assays, som p.t. anvendes i Danmark, dvs. IDS-iSYS- og Roche Elecsys-assay, vil den absolutte LSC (aLSC) være omkring 12,5 µg/l.

I kliniske studier har andelen af deltagere med stigninger større end aLSC i P-PINP efter tre mdr.s teriparatidbehandling været på 77-97%, dog generelt > 85% [22]. På baggrund heraf har *Eastell et al* [22] foreslået en algoritme til monitorering af teriparatidbehandling, hvor P-PINP måles før behandlingsstart og efter 1-3 mdr.s behandling (Figur 3). Hvis P-PINP stiger mere end aLSC, informeres patienten om, at dette indikerer effekt af behandlingen, og patienten opmuntres til at fortsætte behandlingen. Hvis P-PINP stiger mindre end aLSC, bør adhærens, herunder injektionsteknik, medicinopbevaring og øvrige medicinske tilstande kontrolleres. Hvis der er fundet en korrigerbar årsag til det manglende respons, som er blevet afhjulpet, skal P-PINP kontrolleres efter yderligere 1-3 mdr.s behandling. Til patienter, hvis P-PINP stiger mindre end aLSC, hvor en udløsende årsag ikke kan identificeres, skal der gives en neutral besked om anbefaling af fortsat behandling, da stigninger i BMD, om end suboptimale, fortsat kan forventes [22]. Under behandling med romosozumab ses initialt en stigning i knogleformationen kombineret med et fald i knogleresorptionen, hvilket afspejles ved en stigning i P-PINP og et fald i P-CTX [11] (Figur 1). KM's rolle ift. monitorering af romosozumabbehandling er ikke velundersøgt.

FIGUR 3 Algoritme til monitorering af teriparatidbehandling med prokollagen type I-N-propeptid (PINP) [13, 15, 16].



a) Hos patienter, som er skiftet fra anti-resorptiv behandling til teriparatid, bør PINP først kontrolleres efter 3 mdr.s behandling.

b) Den absolutte least significant change-værdi – typisk omkring 12,5 µg/l (laboratorieafhængig).

KNOGLEMARKEØRMONITORERING VED OMLÆGNING FRA DENOSUMAB- TIL BISFOSFONATBEHANDLING

Hos patienter, som ikke længere betragtes som værende i høj risiko for lavenergifrakture, eller som har bivirkninger til denosumabbehandling, kan ophør hermed overvejes [24]. I modsætning til BF akkumuleres denosumab ikke i knoglevævet, og ved behandlingsophør ses en hurtig stigning i knogleresorptionen, rebound-effekt, et hurtigt fald i BMD og en øget risiko for multiple vertebrale frakturer [7, 25]. Stigningen i knogleresorptionen og faldet i BMD kan mindskes ved behandlingsskifte til BF seks mdr. efter den sidste denosumabinjektion [24]. Ved kortvarig denosumabbehandling (< 2,5 år) anbefaler ECTS skift til alendronat eller

zoledronsyre, mens der ved langvarig denosumabbehandling (> 2,5 år) kun anbefales skift til zoledronsyre [24]. Det anbefales at måle P-CTX og/eller P-PINP tre og seks mdr. efter påbegyndelse af BF og derefter hver sjette md., hvis KM er stabilt supprimerede. Hvis KM overstiger den geometriske præmenopausale middelværdi hos en patient med god adhærens til alendronat, skal behandlingen omlægges til zoledronsyrebehandling. Hvis KM overstiger den geometriske præmenopausale middelværdi hos en patient, som får zoledronsyre, skal zoledronsyre readministreres [24]. Normalt vil der forud for omlægningen til BF og efter 1-2 års behandling, når rebound-effekten er aftaget, udføres en DXA.

KNOGLEMARKEØRMONITORERING VED BEHANDLINGSPAUSE

Efter fem og tre års behandling med oralt givet BF hhv. zoledronsyre kan en behandlingspause overvejes hos patienter, som ikke er i høj risiko for lavenergifrakturet (T-score > -2,5 i hofte, fravær af lavenergifrakturet i columna og hofte og fravær af andre lavenergifrakturet i behandlingsperioden) [26]. Behandlingspausen nedsætter formodentlig risikoen for sjældne bivirkninger til BF som osteonekrose i kæben og atypiske femurfrakturet, og da BF akkumuleres i knoglevævet, vil den frakturrisikonedsættende effekt fortsætte under behandlingspausen [27].

Det er endnu ikke fuldt afklaret, hvordan behandlingspauser bør monitoreres, og hvornår behandling bør genoptages, men Dansk Endokrinologisk Selskab anbefaler, at BMD kontrolleres 1-2 år efter behandlingsophør [26]. I enkelte studier har man undersøgt, om ændringen i KM efter behandlingsophør er associeret til ændringen i BMD under behandlingspausen [8, 9]. F.eks. viste et dansk studie [9] af patienter, der holdt behandlingspause fra alendronat, at de patienter, hvis P-CTX var steget mere end LSC (30%) efter tre mdr.s behandlingspause, havde et større fald i total hofte-BMD efter 12 mdr.s behandlingspause end de patienter, hvis P-CTX ikke var steget mere end LSC (1,3% vs. 0,8% fald i total hofte-BMD, $p = 0,038$). Associationen imellem ændringer i KM og den efterfølgende ændring i BMD under en behandlingspause er dog svag, og det var i studiet ikke muligt at identificere en KM-cut-off-værdi, som kunne prædikere, hos hvilke patienter BMD faldt signifikant. En strategi, hvor KM måles tre og seks mdr. efter behandlingsophør, og hvor genoptagelse af behandling bør overvejes, hvis KM stiger mere end LSC eller overstiger den geometriske præmenopausale middelværdi, er blevet foreslået [9]. Strategien mangler dog at blive valideret i klinisk praksis ift. effekt på BMD og frakturrisikoreduktion.

FEJLKILDER VED BRUG AF KNOGLEMARKEØRER

For at kunne anvende KM korrekt er det vigtigt at have kendskab til de faktorer, som foruden osteoporosebehandling har betydning for KM-niveauet. Faktorerne, som bidrager til præanalytisk variation, opdeles i kontrollerbare og ukontrollerbare og er præsenteret i Tabel 1. Det skal fremhæves, at der skal tages særlige forholdsregler, når KM-monitorering anvendes hos personer med svær nyreinsufficiens, patienter i binyrebarkhormonbehandling og hos patienter, som har haft en nylig fraktur (se Tabel 1). Desuden skal CTX tages fastende inden kl. 10, hvorimod PINP kan tages på et vilkårligt tidspunkt på dagen uden hensyn til fødeindtag [15].

KONKLUSION

Adhærensproblemer er den hyppigste årsag til behandlingssvigt inden for osteoporose [28], og det hurtige KM-respons på behandling kan hjælpe klinikerne til at tilpasse behandlingen til den enkelte patient. KM-monitorering muliggør, i modsætning til BMD-monitorering, opsporing af adhærensproblemer inden for de første mdr. af behandlingen, hvilket er perioden, hvor adhærensproblemer hyppigst opstår [29]. Der mangler

fortsat studier, som viser, om KM-monitorering bidrager til at nedsætte frakturrisikoen hos patienter med osteoporose, og om brugen af KM er omkostningseffektivt. Med udgangspunkt i den tilstedeværende evidens kan anvendelsen af KM-monitorering dog allerede nu anbefales som et supplement til BMD-monitorering. Der afventes fortsat studier, der viser, om KM-monitorering i nogle tilfælde kan erstatte BMD-monitorering.

Korrespondance *Michael Schönemann Rand*. E-mail: michael.schoenemann.rand@regionh.dk

Antaget 13. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 29. januar 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V07230432.

doi 10.61409/V07230432

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Clinical application of bone turnover markers in osteoporosis

Bone turnover markers (BTM) are highly responsive to initiation and changes in anti-osteoporotic therapy. In contrast to the slow treatment-induced changes in bone mineral density, the fast changes in BTM enable the clinician to adjust treatment management within a short timeframe. This review describes how BTM can be used for treatment monitoring, including monitoring during discontinuation of alendronate and denosumab therapy. In addition, sources of errors and pitfalls when using BTM monitoring will be described.

REFERENCER

1. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):672-82. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30159-5.
2. Pedersen SB, Rand MS, Eiken PA, Jørgensen NR. Knogletæthedsmåling og biomarkører til monitorering af osteoporosebehandling. *Ugeskr Læger.* 2018;180:V123170926.
3. 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(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
4. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):21-31. doi: 10.1007/s00198-015-3145-7.
5. Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A et al. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone.* 2011;48(4):798-803. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.006.
6. McClung MR, San Martin J, Miller PD et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1762-8. doi: 10.1001/archinte.165.15.1762.
7. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972-80. doi: 10.1210/jc.2010-1502.
8. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019;30(4):917-22. doi: 10.1007/s00198-018-04823-5.

9. Sølling AS, Harslof T, Bruun NH, Langdahl B. The predictive value of bone turnover markers during discontinuation of alendronate: the PROSA study. *Osteoporos Int.* 2021;32(8):1557-66. doi: 10.1007/s00198-021-05835-4.
10. Shiraki M, Kuroda T, Takeuchi Y et al. Acute phase reactions after intravenous infusion of zoledronic acid in Japanese patients with osteoporosis: sub-analyses of the phase III ZONE study. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(6):666-674. doi: 10.1007/s00223-021-00884-7.
11. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948.
12. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV et al. Two years of denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440.
13. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
14. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society working group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):767-774. doi: 10.1007/s00198-017-3906-6.
15. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int.* 2017;28(9):2541-2556. doi: 10.1007/s00198-017-4082-4.
16. Schini M, Vilaca T, Gossiel F et al. Bone turnover markers: basic biology to clinical applications. *Endocr Rev.* 2023;44(3):417-473. doi: 10.1210/endrev/bnac031.
17. Jørgensen NR, Møllehave LT, Hansen YBL et al. Comparison of two automated assays of BTM (CTX and P1NP) and reference intervals in a Danish population. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2103-2113. doi: 10.1007/s00198-017-4026-z.
18. Reid IR, Black DM, Eastell R et al. Reduction in the risk of clinical fractures after a single dose of zoledronic Acid 5 milligrams. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):557-63. doi: 10.1210/jc.2012-2868.
19. Borgen TT, Eriksen EF. Benmarkører ved behandling av osteoporose. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141(17). doi: 10.4045/tidsskr.21.0119.
20. Borgen TT, Eriksen EF, Eriksen BF. Dosing of iv zoledronic acid based on bone turnover marker assessment preserves bone mineral density over 8 years, 2023. https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ECTS2023/aula/-P_264_ECTS2023.pdf (1. jul 2023).
21. Krege JH, Lane NE, Harris JM, Miller PD. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2159-71. doi: 10.1007/s00198-014-2646-0.
22. Eastell R, Krege JH, Chen P et al. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(1):61-6. doi: 10.1185/030079905X75096.
23. Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020:dga756. doi: 10.1210/clinem/dga756.
24. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337.
25. Dansk Endokrinologisk Selskab. Postmenopausal osteoporose, 2021. <https://endocrinology.dk/nbv/calcium-og-knoglemetabolisme/postmenopausal-osteoporose/> (1. jul 2023).
26. Eastell R, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
27. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2769-74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8.
28. Carbonell-Abella C, Pages-Castella A, Javaid MK et al. Early (1-year) discontinuation of different anti-osteoporosis medications compared: a population-based cohort study. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(6):535-41. doi: 10.1007/s00223-015-0040-3.