

Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

TERIPARATID - NOVA VRIJEDNOST U LIJEČENJU OSTEOPOROZE: SMJERNICE U LIJEČENJU

TERIPARATIDE - NEW VALUE IN OSTEOPOROSIS TREATMENT: TREATMENT GUIDELINES

Mirko Koršić ♦ Darko Kaštelan

Sažetak

Osteoporoza je postala globalni zdravstveni problem, zbog produljenja životnog vijeka i sve veće zastupljenosti ljudi starije dobi u populaciji. Veliki napredak je učinjen u liječenju postmenopauzalne osteoporoze. Lijekovi za liječenje osteoporoze se prema mehaniz-

mu djelovanja dijele na antiresorptive i anaboličke. Teriparatid je osteoanabolički lijek koji stimulira koštano pregradnju i stvaranje nove kosti, namijenjen je liječenju žena u postmenopauzi s multiplim osteoporotičnim prijelomima.

Ključne riječi

osteoporoza, antiresorptivi, osteoanabolici, teriparatid

Summary

Osteoporosis has become global health issue due to the longer life-cycle and increased percentage of older people in population. The great improvement was done in the treatment of postmenopausal osteoporosis. By the mechanism of action, drugs for osteoporosis

treatment are antiresorptives and osteoanabolics. Teriparatide is an osteoanabolic drug that stimulates bone turnover and building of a new bone, indicated for treatment of women in postmenopause with multiple osteoporotic fractures.

Key words

osteoporosis, antiresorptives, osteoanabolics, teriparatid

Uvod

Osteoporoza je jedna od pet najčešćih kroničnih bolesti moderne civilizacije. To je kliničko stanje kod kojeg je smanjena čvrstoća kosti te povećan rizik prijeloma. Koštano čvrstoću određuju mineralna gustoća i kvaliteta kosti pod kojom se podrazumijeva mikroarhitektura kosti, koštana pregradnja, stupanj mineralizacije, materijalna svojstva kolagena i mineralnog matriksa kao i prisustvo mikropukotina u koštanom tkivu zbog "umora" materijala. Osteoporoza pogađa oko 75 milijuna ljudi ukupno u Europi, USA i Japanu (1). Produljenje trajanja života i sve veća zastupljenost ljudi starije životne dobi u populaciji dovodi do naglog porasta broja ljudi s osteoporotičnim prijelomima (2). 15-30% neliječenih žena s osteoporozom doživjet će osteoporotični prijelom u periodu od 3 godine (3,4,5). Prema procjeni Hrvatskog društva za osteoporozu u Hrvatskoj 250.000 žena boluje od osteoporoze, a oko 400.000 žena od osteopenije. Prema

prospektivnoj europskoj studiji u osteoporozu (EVOS) tešku osteoporozu (definiranu s dva ili više prelomljenih kralježaka) ima oko 3,8% europske populacije žena u postmenopauzi (6). U Hrvatskoj bi, uzevši u obzir proporciju teške osteoporoze europske populacije, trebalo očekivati 30.800 žena s teškom uznapredovalom osteoporozom.

Zadnjih desetak godina svjedočimo velikom napretku u liječenju osteoporoze. Lijekovi za liječenje osteoporoze razlikuju se po mehanizmu djelovanja i načinu primjene, a dijele se u dvije grupe: antiresorptivi i osteoanabolici. Antiresorptivi su estrogeni, selektivni modulatori estrogenih receptora (engl. selective estrogen-receptor modulator-SERM) i bisfosfonati (alendronat, risedronat, ibandronat). Antiresorptivi inhibiraju osteoklastičnu aktivnost pa se usporava pregradnja kosti. Time je omogućena bolja mineralizacija koštanog matriksa i poboljšanje

mikroarhitekture kosti. Antiresorptivi povećavaju mineralnu gustoću kostiju i smanjuju rizik od prijeloma žena u postmenopauzi. Osteoanabolici (teriparatid) stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost. Teriparatid (rhPTH (1-34)) biološki je djelotvorni dio endogenog humanog paratiroidnog hormona. Endogeni paratiroidni hormon (PTH) se sastoji od 84 aminokiseline i glavni je regulator metabolizma kalcija i fosfora u kostima i bubrezima (7,8). Fiziološko djelovanje PTH je stimulacija stvaranja kosti izravnim djelovanjem na osteoblaste, ali i neizravnim djelovanjem putem povećanja apsorpcije kalcija iz crijeva i povećanja tubularne reapsorpcije kalcija. Primjena teriparatida jednom dnevno povećava apoziciju nove kosti na trabekularnim i kortikalnim površinama kao i koštanu masu jedinice pregradnje kosti zbog anaboličkog djelovanja. Teriparatid prvenstveno stimulira osteoblastičnu aktivnosti i jedini je danas osteoanabolički agens namijenjen bolesnicima s osteoporozom.

Klinički podaci

U najvažnijem kliničkom istraživanju koje je obuhvatilo 1.673 postmenopauzalnih žena s već doživljenim prijelomom kralješka zbog osteoporoze, dokazana je djelotvornost teriparatida na prevenciju prijeloma (10). Studija ima osobitost dvostruko slijepog, randomiziranog, placebo kontroliranog, multinacionalnog istraživanja. Ispitanice su primale lijek u dozi 20 µg, 40 µg, ili placebo u obliku supkutane injekcije jednom dnevno, prosječno 19 mjeseci (maksimalno 24 mjeseca). Uz to, svi ispitanici dobivali su kalcij 1000 mg/dan i vitamin D (400-1200 IU/dan). Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi proporciju ispitanika koji su doživjeli novi prijelom kralješka. Sekundarni cilj istraživanja je bio utvrditi proporciju ispitanika s nevertebralnim prijelomima, promjene u koštanoj gustoći, kao i utjecaj na biljege pregradnje kosti.

Teriparatid povećava volumen i povezanost spužvaste kosti, povećava debljinu kortikalne kosti, što rezultira boljom biomehaničkom kvalitetom čime se objašnjava djelotvornost na smanjivanje učestalosti vertebralnih i nevertebralnih prijeloma nakon liječenja.

Prijelomi

Učestalost jednog ili više novih prijeloma kralježaka bila je 14,3% u grupi žena na placebo i 5% u grupi koja je primala lijek u dozi 20 µg/dan. Ova statistički značajna razlika ($p \leq 0,001$) znači da je teriparatid smanjio apsolutni rizik za 9,3%, a relativni rizik za 65%. U istom istraživanju apsolutni rizik nastanka dva ili više prijeloma smanjen je 3,8%, dok je relativni rizik multiplih prijeloma kralježaka smanjen za 77%. Podskupina s umjerenim ili teškim stupnjem prijeloma kralješka pokazala je najveći stupanj redukcije apsolutnog rizika (8,5%), odnosno relativnog rizika (90%) novog prijeloma kralješka.

Teriparatid u dozi 20 µg smanjuje učestalost nevertebralnih prijeloma (5,5%) u usporedbi s placebo

U pretkliničkim istraživanjima standardni testovi nisu pokazali genotoksične učinke teriparatida. Teriparatid nije imao teratogenih učinaka u štakora, miševa ili kunića. Štakori (Fisher 344) koji su dnevno primali injekcije u visokoj dozi gotovo cijeli životni vijek, imali su ovisno o dobi, pojačano stvaranje kosti i povećanu incidenciju osteosarkoma, najvjerojatnije zbog epigenetičkog mehanizma. Teriparatid nije izazvao povećanje incidencije nekog drugog tipa malignog tumora u štakora. Zbog razlike fiziologije rasta i razvoja kosti štakora i ljudi, klinička važnost ovog nalaza vjerojatno je od malog značaja. U ovarijektomiranih majmuna koji su liječeni teriparatidom nije primjećena pojava koštanih tumora. Uz to nije bilo pojave osteosarkoma u kliničkim istraživanjima, tijekom praćenja niti nakon prestanka liječenja. Istraživanja na životinjama su pokazala da izrazito smanjivanje protoka kroz jetru, smanjuje klirens PTH (1-84) jer smanjuje izloženost PTH Kupfferovim stanicama jetre (9).

(2,6%). Broj nevertebralnih prijeloma na pojedinim mjestima skeleta (vrat bedrene kosti, distalna podrebrica, rebra, stopalo i zdjelica) bio je jednak ili manji kod bolesnika liječenih teriparatidom (10).

Teriparatid pokazuje nastavak učinkovitosti i nakon 18 mjesecne terapije.

Po završetku studije u trajanju od 18 mjeseci bolesnice su uključene u observacijsku studiju i praćene daljnjih 20 mjeseci. Rezultati su pokazali da je nakon 20 mjeseci od prestanka terapije teriparatidom, relativni rizik pojave novih prijeloma kralješka smanjen za 41%, a relativni rizik za pojavu teški prijeloma kralježaka smanjen 57% (11).

Mineralna koštana gustoća BMD

Teriparatid je značajno povećao mineralnu koštanu gustoću na slabinskoj kralježnici i vratu bedrene kosti (10). Porast BMD-a slabinske kralježnice na teriparatidu 20 µg bio je značajan već nakon tri mjeseca liječenja. Na kraju istraživanja (18 mjeseci) BMD slabinske kralježnice narasla je za 11,8% u grupi bolesnika liječenih teriparatidom, dok je u skupini na placebo narasla za 1%. Statistički značajan porast BMD-a slabinske kralježnice izmjeren je 96% bolesnika na teriparatidu (doza od 20 µg/d). Na kraju istraživanja porast BMD-a kralježnice najmanje za 5% imalo je 72% liječenih, dok je porast od 10% i više zabilježen u 44% s postmenopauzalnih bolesnica s osteoporozom (10).

Na vratu bedrene kosti teriparatid u dozi od 20 µg je statistički povećao BMD za 2,8% u usporedbi s placebo (BMD na placebo je niži za 1%). BMD podlaktice tijekom i na kraju primjene teriparatida nije pokazivao statističke razlike u ispitivanim grupama. Ukupan BMD skeleta je u grupi bolesnica s teriparatidom porastao za 0,6+/- 2-6%, dok se u grupi bolesnica na placebo

smanjio za 0,5+/- 3,1% ($p < 0,05$) (11). Teriparatid povećava BMD kralježnice bez obzira na dob, početnu vrijednost BMD-a i tjelesnu težinu bolesnika (12). Periferni kvantitativni CT (pKQCT) pokazao je povećanje opsega kosti kao i drugih pokazatelja biomehaničke snage kosti (polarni i aksijalni moment inercije, torziona snaga) u liječenih bolesnika (13).

Koštani biljezi

Praćena je koncentracija koštanih biljega i to na početku te nakon 1,3,6 i 12 mjeseci (10). Koštana specifična alkalna fosfataza (BSAP) i propeptid karboksiterminalnog dijela prokolagena I (PICP) u krvi poslužili su kao biljezi stvaranja kosti, dok su kao biljezi koštane razgradnje poslužili slobodni deoksipiridinolin (DPD) i N-telopeptid (NTX) u mokraći. Brzo povećanje stvaranja kosti dokumentirano je ranim porastom biljega koštane

izgradnje (BSAP i PICP). Porast BASP bio je jasan već nakon 1 mjeseca, uz kasnije postepeni rast sve do 12-og mjeseca primjene teriparatida (maksimalni porast od 45%). Koncentracija PICP-a je rasla brže, vršna koncentracija od 41% postignuta je nakon 1 mjeseca liječenja teriparatidom (20 µg). Na kraju istraživanja serumska BSAP je bila značajno veća u grupi bolesnika liječenih teriparatidom nego u bolesnika na placebo, dok se koncentracija PICP-a vratila na početne vrijednosti. Maksimalni porast biljega koštane izgradnje javio se kasnije od vršnog porasta biljega koštane izgradnje. Maksimalni porast koncentracije DPD (40%) zabilježen je nakon 6 mjeseci, a koncentracija NTX (58%) nakon 12 mjeseci primjene teriparatida. Takvo ponašanje koštanih biljega sukladno je dobro poznatom procesu fiziološke povezanosti koštane izgradnje i razgradnje.

Novije kliničke studije

Djelotvornost teriparatida ispitivana je i u kombiniranoj kontinuiranoj i sekvencijskoj terapiji s alendronatom i raloksifinom.

Prvo istraživanje

U kliničkom istraživanju obuhvaćeno je 59 postmenopausalnih žena, s vrijednostima BMD-a T-score $< 2,0$ u slabinskoj kralježnici ili kuku koje su prethodno liječene s raloksifinom ili alendronatom kroz 18-36 mjeseci (14). Studija ima osobitost prospektivnog, nerandomiziranog istraživanja. Ispitanice su primale lijek u dozi 20 µg u obliku supkutane injekcije jednom dnevno, prosječno 18 mjeseci. Uz to, sve ispitanice dobivale su kalcij 1000 mg/dan i vitamin D (400 IU/dan). Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi promjenu u koštanoj gustoći lumbalne kralježnice, dok je sekundarni cilj bio utvrditi promjene biljega pregradnje kosti, promjenu u koštanoj gustoći u kuku i sigurnost liječenja.

Mineralna koštana gustoća BMD

Teriparatid je u prvih 6 mjeseci statistički značajno povećao mineralnu koštanu gustoću na slabinskoj kralježnici (prior alendronat +0,5% versus prior raloksifen +5,2%) i kuku (prior alendronat -1,8% versus prior raloksifen +0,5%) (14). Porast BMD-a slabinske kralježnice i kuka na teriparatidu 20 µg bio je podjednak od 6.-12. mjeseca terapije u obje skupine bolesnika. Na kraju istraživanja (nakon 18 mjeseci) porast BMD-a kralježnice bio je 10,2%, u grupi bolesnica na prijašnjoj terapijom raloksifinom u usporedbi s porastom od 4,1% u grupi bolesnica na prijašnjoj terapiji alendronatom. Teriparatid stimulira pregradnju kosti u bolesnica koje su bile na prijašnjoj terapiji s raloksifinom ili alendronatom. Prijašnja terapija raloksifinom omogućava očekivani porast BMD-a u terapiji teriparatidom, kao i u prethodno neliječenih bolesnika. Nasuprot tome, prijašnja terapija alendronatom sprječava porast BMD-a, naročito u prvih 6 mjeseci terapije.

Koštani biljezi

Praćena je koncentracija koštanih biljega i to na početku te nakon 1,3,6,12 i 18 mjeseci (14). Prokolagen tip 1 N propeptid (PINP), koštano specifična alkalna fosfataza (ALP) i osteokalcin u krvi poslužili su kao biljezi stvaranja kosti, dok je kao biljeg koštane razgradnje poslužio N-telopeptid (NTX) u mokraći. Nakon prvog mjeseca terapije obje grupe bolesnika pokazale su statistički značajan porast vrijednosti osteokalcina, PINP-a i ALP-a. Trend većeg porasta svih markera koštane pregradnje održan je u grupi bolesnika na prijašnjoj terapiji raloksifinom u odnosu na bolesnike na prijašnjoj terapiji alendronatom kroz cijelo trajanje studije, ali statistički značajna razlika između dvije grupe bolesnika postoji samo nakon prvog mjeseca terapije.

Drugo istraživanje

U kliničkoj studiji obuhvaćeno je 137 postmenopausalnih žena, s vrijednostima T-score $< 2,5$ SD i povećanim rizikom za prijelom (15). Studija ima karakteristike randomiziranog, placebo kontroliranog, dvostruko-slijepog multinacionalnog istraživanja. Ispitanice su primale teriparatid u dozi 20 µg u kombinaciji s raloksifinom u dozi od 60 mg ili u kombinaciji s placebom u obliku supkutane injekcije jednom dnevno, prosječno 6 mjeseci. Uz to, sve ispitanice dobivale su kalcij 1000 mg/dan i vitamin D (400-800 IU/dan). Cilj istraživanja bio je utvrditi promjenu u koštanoj gustoći lumbalne kralježnice i kuka i promjene biljega pregradnje kosti.

Mineralna koštana gustoća BMD

Kombinirana terapija teriparatidom i raloksifinom statistički je značajno povećala mineralnu koštanu gustoću na slabinskoj kralježnici, vratu bedrene kosti i ukupnom kuku. Porast BMD-a u ukupnom kuku u skupini bolesnika na kombiniranoj terapiji teriparatid i raloksifen je statistički značajan u odnosu na porast BMD-a u skupini na kombiniranoj terapiji teriparatid i placebo. Porast

BMD-a u lumbalnoj kralježnici i vratu bedrene kosti nije statistički značajan između dvije skupine bolesnika. Na kraju istraživanja (6 mjeseci) BMD slabinske kralježnice narastao je za 5,19+0,67% u grupi bolesnika liječenih kombinacijom teriparatid i placebo, dok je u skupini na kombiniranoj terapiji teriparatid i raloksifen porast BMD bio za slabinsku kralježnicu 6,19+0,65%, za vrat bedrene kosti 2,23+0,64% i za ukupan kuk 2,31+0,56% (15).

Koštani biljezi

Praćena je koncentracija koštanih biljega i to na početku te nakon 1,3 i 6 mjeseci (15). Koštani C-terminal telopeptid tipa 1 kolagena (CTx) poslužio je kao biljeg razgradnje kosti, dok je kao biljeg koštane izgradnje poslužio N-terminal propeptid tipa 1 kolagena (PINP) u serumu. Nakon 1 mjeseca terapije nije bilo statistički značajnog porasta CTx-a u obje grupe, dok je nakon 3 mjeseca terapije porast CTx-a bio statistički značajan samo u grupi na kombiniranoj terapiji teriparatid i placebo. Povećanje stvaranja kosti dokumentirano je statistički značajnim porastom biljega koštane izgradnje (PINP) u odnosu na početnu vrijednost obje skupine bolesnika, dok nema statistički značajne razlike u porastu PINP između skupina bolesnika.

Treće istraživanje

Klinička studija obuhvatila je 238 postmenopausalnih žena, s vrijednostima BMD-a T-score <2,5 kroz 12 mjeseci (16). Studija ima karakteristike randomiziranog, dvostruko slijepog istraživanja. Ispitanice su randomizirane u tri grupe, primale su: paratiroidni hormon (1-84) u dozi 100 µg dnevno, alendronat u dozi 10 mg dnevno te kombiniranu terapiju prosječno 12 mjeseci. Uz to, sve ispitanice dobivale su kalcij 500 mg/dan i vitamin D (400 IU/dan). Primarni cilj istraživanja bio je potvrditi hipotezu da kombinirana terapija dovesti do većeg porasta BMD-a od monoterapije pojedinačnog li-

Zaključak

Djelotvornost teriparatida potvrđena je u brojnim eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima. Lijek predstavlja prekretnicu u liječenju osteoporoze jer posjeduje osteoinduktivna svojstva, odnosno sposobnost stvaranja nove kosti dobre kvalitete. Dosadašnje liječenje osteoporoze antiresorptivnim lijekovima svodi se u suštini samo na čuvanje ili blago povećanje koštane mase zbog supresije koštane predgradnje.

Teriparatid je jedini lijek za liječenje osteoporoze koji u periodu od 30 mjeseci nakon prestanka uzimanja terapije pokazuje održanu učinkovitost tj. smanjenje rizika prijeloma. Teriparatid se primjenjuje u dozi 20 µg/d potkožno, pomoću pen-injektora tijekom 12-18 mjeseci. Lijek je neškodljiv, nuspojave su rijetke, grčevi u nogama i vrtoglavica opisani su češće kod bolesnika liječenih s teriparatidom nego na placebo. Teriparatid nema nepovoljnih djelovanja na funkciju bubrega i jet-

jeka. Parametri praćenja učinkovitosti terapije su bili vrijednosti arealnog i volumetrijskog BMD-a kralježnice i kuka (trabekularni i kortikalni dio), te biljezi koštane pregradnje.

Mineralna koštana gustoća BMD

Arealni BMD slabinske kralježnice je značajno porastao u svim grupama bolesnika. Porast BMD-a slabinske kralježnice je podjednak u grupi na (1-84) paratiroidnom hormonu (6,3%) i kombiniranoj terapiji (6,1%), a nešto manji u grupi na alendronatu (4,3%). Porast BMD-a u ukupnom kuku postoji u grupi na kombiniranoj terapiji (1,9%) i na alendronatu (0,3%). Volumetrijski BMD pokazuje da je porast BMD trabekularne kosti kralježnice dvostruko veći u grupi na paratiroidnom hormonu (25,5%) u odnosu na ostale grupe bolesnika (kombinirana terapija 12,9%, alendronat 10,5%). Značajna razlika u porastu kortikalne kosti vrata bedrene kosti postoji između grupe na paratiroidnom hormonu (3,4%) i na kombiniranoj terapiji (0,6%) (16).

Koštani biljezi

Praćena je koncentracija koštanih biljega i to na početku te nakon 1,3 i 12 mjeseci (16). C-terminalni telopeptid tipa 1 kolagena u krvi poslužio je kao biljeg razgradnje kosti, dok je kao biljeg koštane razgradnje poslužio N-propeptid tipa 1 kolagena u krvi. Grupa bolesnika na paratiroidnom hormonu pokazala je brz, velik i održan porast N-propeptida tipa 1 kolagena kroz svih 12 mjeseci terapije, dok je porast C-terminalnog telopeptida tipa 1 kolagena bio odgođen. U grupi na kombiniranoj terapiji pad vrijednosti C-terminalni telopeptid za 50% nakon 1 mjeseca terapije održan je do kraja ispitivanja, dok je vrijednost N-propeptida pala ispod početne vrijednosti nakon 3 mjeseca terapije. U grupi na alendronatu vrijednost C-terminalnog telopeptida pala je za 58% nakon 1 mjeseca, a N-propeptida za 59% nakon 3 mjeseca terapije.

re, metabolizam ugljikohidrata i lipida. Moguće je blago povećanje koncentracije serumskog kalcija, obično unutar referentnih granica 4-6 sati nakon supkutane primjene, vrijednosti kalcija obično se vraćaju na normalu unutar 24 sata nakon primjene. Opisana veća učestalost osteosarkoma u štakora vjerojatno je posljedica epigenetičkog djelovanja pri čemu je važno znati da je fiziologija koštane predgradnje vrlo različita kod glodavaca i ljudi. Pojava osteosarkoma nakon primjene teriparatida nije zabilježena kod ljudi, kao što nije poznata pojava osteosarkoma kod bolesti s visokom razinom endogenog parathormona. Teriparatid bitno unapređuje liječenje osteoporoze i lijek je izbora za najugroženiju populaciju osteoporotičnih bolesnika s vrlo visokim rizikom prijeloma.

Teriparatid je namijenjen liječenju žena u postmenopauzi s multiplim osteoporotičnim frakturama.

Smjernice za upotrebu teriparatida u liječenju pacijentica s teškom osteoporozom

Na sastanku ad-hoc grupe sastavljene od liječnika specijalista endokrinologa i fizijatara-reumatologa "For-teo-nova vrijednost u liječenju osteoporoze", održanom u Zagrebu 17. svibnja 2006. raspravljano je o ulozi i mjestu teriparatida u terapiji osteoporoze u Hrvatskoj.

Prema saznanjima medicinske struke (EBM) dokazano je da je učinkovitost teriparatida smanjena u prvih 6 mjeseci terapije ako se teriparatid primjenjuje nakon terapije bisfosfonatima; učinkovitost teriparatida održana

je ako se teriparatid primjenjuje nakon terapije raloksifenom; učinkovitost teriparatida održana je u kombiniranoj terapiji s raloksifenom dok je smanjena u kombiniranoj terapiji s bisfosfonatima. Upotreba teriparatida u liječenju pacijentica s teškom osteoporozom: neliječena pacijentica - terapija teriparatidom u monoterapiji; pacijentica liječena bisfosfonatima - prekinuti bisfosfonat te započeti terapiju teriparatidom; pacijentica liječena raloksifenom - nastaviti terapiju raloksifenom i uvesti teriparatid.

Literatura

1. Cooper C, Melton Lj. III. Vertebral fracture: how large is the silent epidemic? *BMJ* 1992;304(6830):793-794.
2. *Report on Osteoporosis in the European Community: Action for Prevention*. European Commission, Directorate General for Employment, Industrial Relations and Social Affairs. 1998.
3. Black DM. et al. Randomised trial of effect of alendronat on risk of fracture in woman with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. 1996. *Lancet* 348(9041):1535-41.
4. Kanis JA. et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: A reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33(3):293-300.
5. Reginster JY. et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in woman with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
6. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. 1998 Health Impact Associated associated with vertebral deformities: Results form the European Vetebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 1998;8:364-372.
7. Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. *Physiol Rev* 1984;64:985-1053.
8. Daugaard H. Peripheral metabolism of parathyroid hormone. *Dan Med Bull* 1996;43:203-215.
9. *U.S. FORTEO® Prescribing Information*. Eli Lilly and Company. 2002.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1424-1441.
11. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD. et al. Reduction in nonvertebral fractures and increase in spinal bone density is maintained 31 months after discontinuation of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in postmenopausal women with osteoporosis. *Program and Abstracts Book*, The Endocrine Society's 84th Annual meeting, San Francisco, CA, June 19-22,2002. OR35-6 ACI.
12. Zanchetta JR, Bogado C, Ferretti JL. et al. Effects of LY333334 (recombinant parathyroid hormone (1-34)) on cortical bone strength indices as assessed by peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2001;28(suppl 5):S86.
13. Body J, Gaich G, Scheele W. et al. A randomized double - blind trial to compare the efficacy of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34)) with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528-4535.
14. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effect of teriparatide on BMD after treatment with raloxifen and alendronat. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-751.
15. Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF. et al. Combination teriparatide and raloxifen therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005;20:1905-1911.
16. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349;13:1207-1215.