

PTH analoga: vergelijkbaar of verschillend?

H.J.J. Verhaar^a, W.F. Lems^b

Samenvatting

Momenteel bestaan er 2 verschillende PTH-analoga: PTH 1-34 (teriparatide) en PTH 1-84. Teriparatide is in Nederland vanaf februari 2005 verkrijgbaar; inmiddels is sinds januari 2007 ook PTH 1-84 beschikbaar. Teriparatide is geregistreerd voor de behandeling van vastgestelde osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken, PTH 1-84 voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico.

Teriparatide bestaat uit de eerste 34 aminozuren van het humane parathormoon, op recombinante wijze geproduceerd, het actieve gedeelte van dit hormoon. De resterende 50 aminozuren staan te boek als het "inactieve" gedeelte van het parathormoon. PTH 1-84 daarentegen bestaat uit 84 aminozuren, het "volledige" parathormoon; ook dit wordt recombinant gesynthetiseerd.

In dit artikel zal worden ingegaan op de overeenkomsten en de eventuele verschillen in effectiviteit en veiligheid van teriparatide en PTH 1-84. Wat betreft de effectiviteit is voor beide middelen een overtuigende reductie van wervelfracturen aangetoond; alleen voor teriparatide is reductie van niet-wervelfracturen aangetoond. Een andere belangrijke overeenkomst is dat beide middelen sterk anabool werkzaam zijn, het werkingsmechanisme is essentieel verschillend van bisfosfonaten en van strontiumranelaat. Beide middelen zijn daarmee voor oudere patiënten met ernstige osteoporose een welkome aanvulling van het

therapeutisch arsenaal. Dit betreft vooral patiënten die ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifen of strontiumranelaat na twee wervelinzakkingen opnieuw één of meerdere fracturen krijgen ("inadequate response"), dan wel bovengenoemde drie middelen niet verdragen. Het is hierbij van belang dat beide middelen voorgeschreven dienen te worden door de behandelend medisch specialist, bijvoorbeeld de klinisch geriatr. Vanwege de hoge kosten van deze medicamenten, worden deze middelen alleen vergoed bij patiënten die aan bovenstaande criteria voldoen.

Trefwoorden: parathormoon; osteoporose; fractuur; behandeling

Inleiding

Momenteel bestaan er 2 verschillende PTH-analoga: PTH 1-34 (teriparatide) en PTH 1-84. Teriparatide is in Nederland vanaf februari 2005 verkrijgbaar; inmiddels is sinds januari 2007 ook PTH 1-84 beschikbaar. Teriparatide is geregistreerd voor de behandeling van vastgestelde osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken,¹ PTH 1-84 voor de behandeling van postme-

^a Afdeling Geriatrie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

^b Vrije Universiteit Medisch Centrum en Jan van Breemen Instituut, Amsterdam

Correspondentie: Dr. H.J.J. Verhaar, internist-klinisch geriatr. Medisch afdelingshoofd Afdeling Geriatrie UMC Utrecht. Postbus 85500 (kamer B05.256) 3508 GA Utrecht. T: 088-7558280, F: 030-2544397, E: h.j.j.verhaar@umcutrecht.nl

nopauzale vrouwen met een verhoogd fractuurrisico.²

Teriparatide bestaat uit de eerste 34 aminozuren van het humane parathormoon, op recombinante wijze geproduceerd, het actieve gedeelte van dit hormoon. De resterende 50 aminozuren staan te boek als het “inactieve” gedeelte van het parathormoon. PTH 1-84 daarentegen bestaat uit 84 aminozuren, het “volledige” parathormoon; ook dit wordt recombinant gesynthetiseerd.

In dit artikel zal worden ingegaan op de overeenkomsten en de eventuele verschillen in effectiviteit en veiligheid van teriparatide en PTH 1-84.

Fractuurreductie

Teriparatide (PTH 1-34)

De belangrijkste trial van teriparatide is de Fracture Prevention Trial (FPT), een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde trial (Neer-trial 2001).⁴ Het primaire eindpunt was het optreden van nieuwe wervelinzakkingen, het secundaire eindpunt was het optreden van niet-vertebrale fracturen en de veranderingen in botminerale dichtheid (BMD) van de heup en lumbale wervelkolom. De duur van het onderzoek was 18 maanden. 1637 postmenopauzale vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar, een gemiddelde T-score van -2.6 en met tenminste 1 prevalentie wervelinzakking bij begin van de studie werden geïncludeerd: 541 vrouwen kregen subcutane injecties (dagelijks) met 20 microgram teriparatide, 552 kregen 40 microgram en 544 kregen placebo. Tevens werd 1000 mg calcium en 400-1000 IE vitamine D gesupplementeerd.

De resultaten van de 20 microgram dosering teriparatide (in Nederland op de markt):

- relatief risico op nieuwe wervelfracturen 0.35 (95% c.i.: 0.22-0.55)
- relatief risico op niet-vertebrale fracturen 0.47 (95% c.i.: 0.25-0.87)
- er was geen reductie van heupfracturen.

Er was een toename (versus placebo) in de BMD van + 9.7% in de wervelkolom, + 2.8% in de femurhals, +2.6% in de heup, doch -0.1% in de distale radius.

PTH 1-84

PTH 1-84 heeft een fractuurreductie aangetoond in de TOP studie (Treatment of Osteoporosis; Greenspan et al),⁶ een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde klinische trial bij 2532 postmenopauzale vrouwen met en zonder prevalentie osteoporotische wervelinzakking en een T-score $LWK \leq -3.0$ SD bij een leeftijd van 45-54 en een T-score ≤ -2.5 SD bij een leeftijd van 55 of ouder; 1286 Vrouwen kregen 100 microgram PTH 1-84 (injecties), 1246

placebo (injecties). Verder werd 700 mg calcium en 400 IE vitamine D3 gesupplementeerd.

Het primaire eindpunt was het optreden van nieuwe wervelinzakkingen. Secundaire eindpunten waren non-vertebrale fracturen en veranderingen in BMD en markers van botmetabolisme. De studieduur was 18 maanden met een open-label extensie van de studie tot 24 maanden. Bij aanvang van de studie bedroeg de gemiddelde T-score -3.0 SD in de wervelkolom, -1.9 SD in de totale heup en -2,2 SD in de femurhals. 81% procent van de vrouwen had geen prevalentie wervelfractuur bij het begin van de studie. Er was een relatieve reductie van nieuwe wervelfracturen: 0,42 (95% c.i.: 0,24-0,72). Er werd geen vermindering gezien van het aantal niet-vertebrale fracturen. De gemiddelde BMD-toename versus placebo bedroeg in de wervelkolom: +7,2%, +2,5% in de femurhals, +2,2% in de totale heup, -4,5% in de radius.

Effectiviteit

Er kunnen geen conclusies worden getrokken ten aanzien van de effectiviteit van PTH 1-34 versus PTH 1-84 vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies. De reductie in het aantal patiënten met nieuw ontstane wervelinzakkingen lijkt in de zelfde orde van grootte te liggen: -65% (teriparatide)³ versus -58% (PTH 1-84).⁶ Gezien het identieke werkingsmechanisme met (onder meer biotisch) vergelijkbare anabole effecten van beide middelen, wordt het ontbreken van niet-vertebrale fractuurreductie in de TOP-trial naar alle waarschijnlijkheid veroorzaakt door verschillen in studiedesign.

Wel kunnen een aantal opmerkingen geplaatst worden:

De studiepopulatie van de TOP trial met PTH 1-84 komt minder overeen met de patiëntenpopulatie waarvoor teriparatide nu vergoed wordt en waarbij het wordt ingezet.⁷ De populatie heeft minder ernstige osteoporose dan de populatie van de Neer-trial met teriparatide, vanwege de relatief lage leeftijd van de patiënten en omdat in de TOP-studie meer dan 80% geen prevalentie wervelinzakking had bij aanvang, hetgeen beperkingen geeft aan de generaliseerbaarheid van deze gegevens naar de dagelijkse praktijk.⁷ Het ontbreken van reductie van niet-vertebrale fracturen in de TOP trial is mogelijk (deels) het gevolg van de minder ernstige patiëntenpopulatie, hoewel wel een grotere groep patiënten onderzocht is: 2532 versus 1637. Voor niet-vertebrale fracturen was er wel een reductie in de Neer-trial: relatief risico 0,47 (95% c.i.: 0.25-0.87).³ In beide onderzoeken werd geen verschil in heupfracturen aangetoond, wellicht samenhangend met de, voor deze vraagstelling, relatief kleine patiëntenpopulatie met een lage heupfractuurincidentie.

Bovenstaande resultaten ten aanzien van de effectiviteit van teriparatide zijn verkregen met

de 20 microgram dosering; de gegevens uit de TOP trial met PTH 1-84 zijn verkregen met de 100 microgram dosering. Op moleculaire basis zou dit bij verrekening overeenkomen met 43 microgram teriparatide. Het zou interessant zijn geweest indien ook de 50 microgram dosering was meegenomen in de TOP trial, zeker ook met het oog op de incidentie van de bijwerkingen van de 100 microgram dosering (zie onder).

Bijwerkingen

De bijwerkingen die bij met teriparatide behandelde patiënten het meest werden gerapporteerd, zijn misselijkheid, pijn in een extremiteit, hoofdpijn en duizeligheid. In het Neer-onderzoek werd bij 11% van de vrouwen in de 20 microgram groep minimaal 1x milde hypercalciëmie (> 2.6 mmol/l) vastgesteld (versus bij 2% in de placebogroep).³ Het serum calcium werd 4 tot 6 uur na de injectie gemeten. Dosis aanpassing (van teriparatide) was nodig bij < 1% van de met placebo-behandelde patiënten en bij 3% bij de met teriparatide behandelde patiënten: staken van de medicatie was slechts nodig bij 1 met placebo-behandelde patiënt en 1 met teriparatide behandelde patiënt. Misselijkheid kwam voor bij 8% in beide groepen, duizeligheid bij 9% versus 6% en beenkrampen bij 3% versus 1% (teriparatide versus placebo).

De 1B-tekst voor teriparatide vermeldt: bij patiënten met een normale calciumspiegel zijn na injectie van teriparatide lichte en voorbijgaande verhogingen van de serumcalciumconcentratie waargenomen. De serumcalciumconcentraties bereiken na elke dosis teriparatide na 4 tot 6 uur een maximumwaarde en zijn na 16 tot 24 uur weer tot de uitgangswaarde gedaald. Routinematig onderzoek van de calciumspiegel tijdens de behandeling is niet noodzakelijk.

De hierna volgende gegevens over de bijwerkingen komen uit de TOP-studie: hypercalciëmie werd gerapporteerd bij 28% van de met PTH 1-84 behandelde patiënten en bij 4.5% van de met placebo-behandelde patiënten.⁶ In de TOP-trial werden ook patiënten geïncludeerd met hoognormale dan wel verhoogde serum calciumwaarden: voorafgaande aan de start met PTH 1-84 was het serum calcium verhoogd bij 8.9% in de PTH 1-84-groep en bij 7.1% in de placebo-groep.

Gedurende de behandeling kwam misselijkheid voor bij 22.6% in de PTH 1-84 groep en 9.2% in de placebogroep, duizeligheid bij 11.5% versus 8.3% en beenkrampen bij 5.3% versus 3.9%.⁶

Een bijkomend argument dat het design van de TOP-studie vermoedelijk bijdroeg tot de hogere incidentie van hypercalciëmie is te vinden in andere studies met PTH 1-84, zoals de PaTH-studie⁶, waar de incidentie van hypercalciëmie duidelijk lager lag dan in de TOP-studie.

De 1B-tekst voor PTH 1-84 geeft de volgende speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:

Patiënten die ingesteld worden op een PTH 1-84 behandeling dienen op maand 1, 3 en 6 onderzocht te worden op verhoogde calciumwaarden van serum en/of urine. Serum calcium concentraties bereiken een maximumwaarde tussen 6 en 8 uur na de dosistoediening en dalen in het algemeen tot de uitgangswaarde 20 tot 24 uur na elke dosis van parathyroïdhormoon. Daarom moet afname van bloedmonsters voor onderzoek van de calciumspiegels tenminste 20 uur na de meest recente injectie worden gedaan.²

Er kunnen geen conclusies worden getrokken ten aanzien van de bijwerkingen van PTH 1-34 versus PTH 1-84 vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies.

Wel kunnen een aantal opmerkingen geplaatst worden.

a) opvallend is de hoge incidentie van misselijkheid tijdens gebruik van PTH 1-84;

b) er lijkt een hogere incidentie van hypercalciëmie te bestaan in de groep behandeld met PTH 1-84. Het is denkbaar dat de hypercalciëmie kan samenhangen met de klachten van nausea. Mogelijkerwijs hangt de hoge incidentie van hypercalciëmie samen met de relatief hogere dosering; PTH 1-84 trials komt overeen met 43 microgram teriparatide berekend op moleculaire basis. In de Neer-trial wordt ook een hogere incidentie in hypercalciëmie waargenomen met de 40 microgram dosering (nl. 28%). Daar staat tegenover dan in de TOP-trial ook patiënten zijn geïncludeerd met hoog normale dan wel verhoogde serumcalciumwaarden.

Aanpak bij hypercalciëmie tijdens gebruik van PTH-analoga

Patiënten met aanhoudend verhoogd serum calcium (hoger dan de boven-normaal-waarde) moeten onderzocht worden voor onderliggende ziekten (*bijv. primaire hyperparathyroidie, multiple myeloom*). Als geen onderliggende oorzaak is gevonden, dienen de volgende behandelingsprocedures gevolgd te worden:

- Staak of verlaag de calcium en vitamine-D supplementie
- Verander de doseringsfrequentie van teriparatide of PTH 1-84 naar om de andere dag
- Indien verhoogde waarden aanhouden dient de teriparatide of PTH 1-84 gestaakt te worden.

Overige onderzoeksgegevens/gepubliceerde gegevens

Teriparatide heeft meer publicaties en onderzoeksgegevens op haar naam staan, hetgeen op zich logisch is voor een middel dat eerder de weg naar de markt heeft weten te vinden.

Deze gegevens kunnen echter niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar PTH 1-84.

Hierbij een korte samenvatting van de diverse onderzoeksgegevens die van aanvullende waarde zijn op de bovengenoemde gegevens:

1) Teriparatide laat een behoud van vertebrale fractuurreductie zien na stoppen van de behandeling (18 maanden follow-up van de FPT trial): nieuwe wervelfracturen ontstonden bij 19% van de patiënten uit de eerdere placebogroep en bij 11% ($p=0,004$) bij de voorheen met teriparatide behandelde groep.⁷ Een behoud in niet-vertebrale fractuurreductie na 30 maanden follow-up werd ook aangetoond: 6.9% in de teriparatide-behandelde groep versus 9.2% in de placebogroep.⁸ Uit deze onderzoeken komt dus naar voren, dat het voorschrijven van teriparatide niet alleen als voordeel heeft dat er fractuurreductie optreedt tijdens de periode waarin het voorgeschreven wordt, maar ook daarna.

Marcus et al. stratificeerden naar leeftijd en vonden geen verschil in reductie van het aantal wervelfracturen in de verschillende leeftijds-groepen (oudste groep 75+).⁴ Leeftijd heeft ook geen effect op de veiligheid van teriparatide bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (in deze studie waren 244 van de 1085 patiënten ouder dan 75 jaar).⁵

2) In een meta-analyse worden diverse onderzoeken meegenomen van teriparatide waarin is gekeken naar de incidentie van rugpijn of verergerende rugpijn als spontaan gerapporteerd als bijwerking door de patiënt tijdens de behandeling.⁹ Deze meta-analyse omvatte 4 RCTs, twee met placebo als comparator en twee met een antiresorptivum (alendronaat, HRT) als comparator. Er was een risicoreductie van matig ernstige rugpijn (relatief risico 0.73, 95% c.i.: 0.61-0.87) en vooral ook van ernstige rugpijn: 0.39 (95% c.i. 0.25-0.61). De reductie van ernstige rugpijn is vooral belangrijk, omdat dit gepaard kan gaan met ernstige disability. Ook in diverse andere onderzoeken wordt een vermindering gevonden in de incidentie van rugpijn.¹⁰⁻¹²

3) Een positief effect van teriparatide is ook aangetoond bij mannen.^{11,12} Dit heeft er mede toe geleid dat in juli 2007 ook registratie voor teriparatide is verkregen voor mannen.

4) Van zowel teriparatide als van PTH 1-84 zijn indrukwekkende effecten op de botkwaliteit beschreven: de effecten van teriparatide op de structuur van bot uit het bekken als onderzocht via microCT en histomorphometrische analyse van botbiopten zijn gepubliceerd in 2003.¹³ Ook PTH 1-84 laat via vergelijkbare analyses gunstige effecten zien op de structuur van het bekkenbot.¹⁴

Toedienen tijdens, voor of na behandeling met botresorptieremmers?

PTH niet combineren met bisfosfonaten

Het ligt voor de hand om te veronderstellen dat de combinatie van een bisfosfonaat met teriparatide aantrekkelijk zou zijn voor patiënten met ernstige osteoporose. Echter, gebleken is dat het gelijktijdig gebruik van een bisfosfonaat, dat hoofdzakelijk de botresorptie remt, met een middel dat de botaanmaak stimuleert (PTH) niet het gewenste resultaat oplevert. De combinatie heeft op de BMD geen beter effect dan PTH alleen en bovendien zijn er geen gegevens over een (verdere) afname van fractuurreductie.^{15,16} De verklaring hiervoor lijkt simpel: bisfosfonaten verminderen de botombouw, terwijl die door anabole middelen juist wordt vergroot; de werkingsmechanismen zijn dus tegengesteld. Het tegelijkertijd toedienen van bisfosfonaten en PTH is dus onverstandig en ongewenst.

Nog geen duidelijke aanbeveling voor de volgorde teriparatide-bisfosfonaten

Belangrijk is vervolgens te weten hoe het effect is van teriparatide in aansluiting op behandeling met bisfosfonaten of raloxifen. Uit onderzoek blijkt dat bij behandeling met teriparatide sneller stijging van de markers van de botombouw en toename van de BMD optrad bij patiënten die voorheen raloxifen gebruikten dan bij eerder gebruik van alendroninezuur.¹⁷ Dit is een belangrijk punt, want in de dagelijkse praktijk zal teriparatide vaak gegeven worden in aansluiting op bisfosfonaten, namelijk na het ontstaan van een fractuur ondanks (langdurige) behandeling met bisfosfonaten. De vertaling van dit onderzoek naar de dagelijkse praktijk is echter niet eenvoudig; het lijkt niet zinvol om raloxifen te verkiezen boven bisfosfonaten, die eerste keus zijn bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose,¹⁸ omdat als (eventueel) later gestart zou moeten worden met teriparatide, dit een sneller effect heeft op surrogaatmarkers als BMD en botombouw.

Onderzoeksgegevens tonen aan dat bij gebruik van humaan PTH (1-84) na behandeling met bisfosfonaten een positief effect op de BMD ontstaat.¹⁹

Een andere vraag is of er een interval ingelast moet worden na behandeling met bisfosfonaten, alvorens te starten met teriparatide. Tot nu toe ontbreken echter data betreffende fractuurrisico van behandeling met PTH in aansluiting op behandeling met bisfosfonaten.

Over de derde optie, het toepassen van botresorptieremmende middelen na behandeling met teriparatide, zijn weinig (fractuur)gegevens beschikbaar. Bij mannen werd na 12 maanden behandeling met teriparatide tijdens 30 maanden follow-up een beter effect op de BMD vastgesteld tijdens bisfosfonaatgebruik dan in de

patiëntengroep die geen bisfosfonaten gebruikte²⁰ en bij vrouwen werd in de follow-up van het onderzoek van Neer et al.³ ook bij bijna de helft van de patiënten behandeling gestart met een bisfosfonaat.⁷ De BMD-winst na behandeling met teriparatide werd beter vastgehouden in de groep vrouwen die daarna bisfosfonaten gingen slikken.⁷

Pensysteem

Er zijn ook verschillen in het toedienings-systeem:

De pen waarmee PTH 1-84 wordt toegediend is anders dan die van teriparatide: in deze PTH 1-84 pen voor hergebruik moet om de 14 dagen een nieuwe patroon gedaan worden. Teriparatide bevindt zich in een voorgevulde wegwerpen, welke goed is voor 28 doses. PTH 1-84 in gemengde vorm is thermostabieler dan PTH 1-34 en kan voor langere tijd bij 25 graden worden bewaard, nl. 7 dagen versus 1 dag (bij 20 graden). De 1B-tekst van PTH 1-84 geeft overigens aan dat de pen *standaard* in de koelkast bewaard moet worden.⁶

Conclusies

Omdat er geen vergelijkende studies zijn, kunnen geen harde uitspraken gedaan worden over de eventuele verschillen in effectiviteit en veiligheid van teriparatide versus PTH 1-84.

Wat betreft de effectiviteit is voor beide middelen een overtuigende reductie van wervel-

fracturen aangetoond.^{3,6} Alleen voor teriparatide is ook reductie van niet-wervelfracturen aangetoond. Een andere belangrijke overeenkomst is dat beide middelen sterk anabool werkzaam zijn, het werkingsmechanisme is essentieel verschillend van bisfosfonaten en van strontiumranelaat. Beide middelen zijn daarmee voor oudere patiënten met ernstige osteoporose een welkome aanvulling van het therapeutisch arsenaal. Dit betreft vooral patiënten die ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifen of strontiumranelaat na twee wervelinzakkingen opnieuw één of meerdere fracturen krijgen ("inadequate response"), dan wel bovengenoemde drie middelen niet verdragen. Het is hierbij van belang dat beide middelen voorgeschreven dienen te worden door de behandelend medisch specialist. Vanwege de hoge kosten van deze medicamenten, worden deze middelen alleen vergoed bij patiënten die aan bovenstaande criteria voldoen.

Mede omdat teriparatide al langer beschikbaar is, zijn meer literatuurgegevens beschikbaar, o.a. wat betreft follow-up data en mannen.

Wat betreft het bijwerkingenprofiel lijkt PTH 1-84 een hogere incidentie te hebben van hypercalciëmie, hypercalciurie en misselijkheid dan teriparatide. Ook hier geldt dat er geen vergelijkend onderzoek is: de verschillen kunnen dus berusten op een daadwerkelijk verschil in bijwerkingen, dan wel samenhangen met verschillen in definities en/of patiëntenpopulaties.

De verschillen hebben er wel toe geleid dat de 1B tekst van PTH 1-84 oproept tot monitoring van serum en/of urine waarden na 1, 3 en 6 maanden (voor teriparatide geldt dat niet).^{1,2}

Literatuur

- 1B tekst Forsteo®, juli 2007.
- 1B tekst Preotact®, april 2006.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:18-23.
- Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desai D, Kregge JH, Rosen CJ. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(5):782-9.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 146:326-339.
- Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164:2024-30.
- Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, Halse J, Lindsay R, Dalsky GP, Mitlak BH. Sustained Nonvertebral Fracture Risk Reduction After Discontinuation of Teriparatide Treatment. *JBM R* 2005; 20:1507-1513.
- Nevitt MC, Chen EP, Dore RK, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis *Osteoporos Int* 2006; 17:273-280.
- McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF. Opposite bone remodeling effects of

- teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005; 165:1762-1768
- 11 Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3069-3076.
 - 12 Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17.
 - 13 Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1932-1941.
 - 14 Dempster DW, Moreau IA, Varela A, Smith SY, Ste Marie LG, Fox J. Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women with Parathyroid Hormone 1-84 for 18 Months Improves Trabecular Bone Architecture: A Study of Iliac Crest Biopsies Using Computed Tomography. *JBMR* 2005;F435 (abstract)
 - 15 Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
 - 16 Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. PaTH Study Investigators. *N Engl J Med* 2003; 349:1207-15.
 - 17 Ettinger B, San Martin J, Crans GG, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19:745-51.
 - 18 Osteoporose. Tweede herziene richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.