

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Teriparatid - das erste
knochenanabole Behandlungsprinzip
für Patienten mit fortgeschrittener
Osteoporose: Grundlagen und
Überblick über die klinischen
Ergebnisse**

Dobnig H

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2004; 11 (Sonderheft 2), 4-11

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 0 8 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Teriparatid – das erste knochenanabole Behandlungsprinzip für Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose: Grundlagen und Überblick über die klinischen Ergebnisse

H. Dobnig

PTH (1-34) ist ein neues, knochenanaboles Medikament, das speziell für die Behandlung von Patienten mit schwerer bzw. fortgeschrittener Osteoporose entwickelt wurde. Es ist bislang die einzige Substanz, die eine mangelhafte Mikrostruktur des Knochens zu bessern vermag. Teriparatid wirkt sowohl auf den trabekulären wie auch kortikalen Knochen anabol, der neue Knochen zeigt hierbei einen normalen Aufbau. Eine große, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie zeigte deutliche Reduktionen von vertebrealen und auch nicht-vertebralen Frakturen bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil.

PTH1-34 is a new bone anabolic drug that was developed for the treatment of patients with severe osteoporosis. Thus far it is the only pharmacologic treatment option that is able to improve bone microarchitecture. A large double-blind randomized trial could show significant reductions in vertebral – as well as non-vertebral fractures together with a safety-profile. J Miner Stoffwechsel 2004; 11 (suppl 2): 4–11.

Alendronat, Risedronat und Raloxifen präsentierten bislang die einzigen evidenzbasierten, pharmakologischen Möglichkeiten, eine Osteoporose zu behandeln. Mit der Zulassung von Teriparatid [rhPTH (1-34)], einer rekombinanten Form des nativen Parathormons bestehend aus den ersten 34 N-terminalen Aminosäuren, ist nun erstmals eine knochenanabole Therapie der fortgeschrittenen Osteoporose möglich (Abb. 1).

Für eine Reihe von Medikamenten gibt es nun überzeugende Daten aus randomisierten, placebokontrollierten Studien, die nicht nur eine Konservierung bzw. Verbesserung der Knochendichtewerte zeigen, sondern auch vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen zu reduzieren vermögen. Welches der Medikamente letztlich zur Anwendung kommt, hängt von Geschlecht, eventuell vorhandener vegetativer Wechselsymptomatik, dem Alter des Patienten, der Frakturanamnese bzw. den Knochendichtewerten und möglicher vorhandener Kontraindikationen ab.

Frauen mit subjektiv schwerwiegenden Menopause-assoziierten Symptomen profitieren mit einer Östrogen/Gestagen-therapie auch hinsichtlich einer eventuell gleichzeitig bestehenden Osteoporose oder Osteopenie. So haben die prospektiven Erhebungen der WHI-Studie an nicht selektierten postmenopausalen Frauen positive Effekte einer Östrogen/Gestagen-therapie auf den Knochendichteverlauf und die Prävention vertebraler wie auch nicht-vertebraler Frakturen gezeigt [1]. Aufgrund des frühzeitig erhöhten Risikos kardiovaskulärer Ereignisse, der Verdoppelung thromboembolischer Komplikationen und des signifikanten Anstiegs der Inzidenzrate invasiver Mammatumoren, gibt es aber auch zunehmende Übereinstimmung darin, daß Frauen ohne Wechselsymptomatik zum Zwecke einer Osteoporoseprävention/-therapie keine Östrogen/Gestagen-Behandlung erhalten sollten [2].

Für postmenopausale Frauen mit „densitometrischer“ Osteoporose und ohne imminentem Risiko für periphere

Frakturen stellt Raloxifen eine gute primäre Behandlungsoption dar. Diese Argumentation begründet sich auf die mit Bisphosphonaten vergleichbaren Daten hinsichtlich Wirbelkörperfraktur-Prävention sowie auf die positiven Ergebnisse hinsichtlich Entwicklung invasiver Mammatumoren [3, 4]. Ergebnisse von Subkollektivauswertungen weisen auch auf eine niedrigere Ereignisrate kardiovaskulärer Komplikationen bei erhöhtem kardiovaskulärem Grundrisiko hin [5]. Diese Wirkungen müssen gegenüber einer kleinen Steigerung des absoluten Risikos für thromboembolische Erkrankungen abgewogen werden [3].

Bei älteren Frauen bzw. Patienten mit hohem Risiko für periphere Frakturen sollten primär orale Bisphosphonate zur Anwendung kommen. Sowohl Alendronat als auch Risedronat haben in zahlreichen Studien konsistente Reduktionen des Risikos für vertebrale (35–50 %) und nicht-vertebrale Frakturen (30–35 %) im Vergleich zu Kalzium- und Vitamin-D-behandelten Patienten zeigen können [6, 7].

Sowohl die oral, wie auch in zunehmendem Ausmaß intravenös applizierbaren Bisphosphonate weitverbreitete Therapeutika darstellen, gibt es noch keine einheitlichen

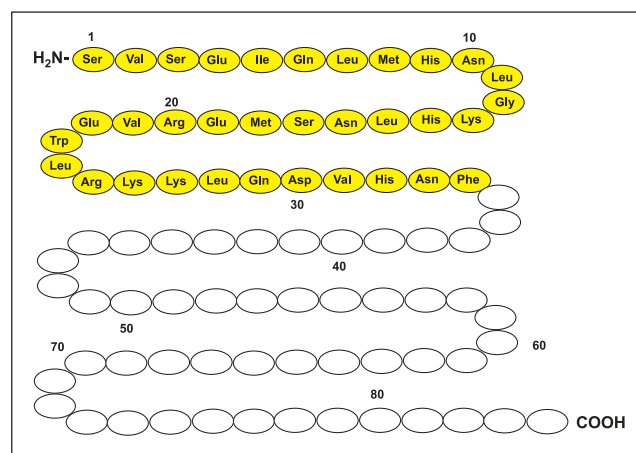


Abbildung 1: Humanes Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren. Das „Teriparatid“-Fragment umfaßt die ersten 34 Aminosäuren des aminoterminalen Peptids. Dieses Fragment dürfte in seiner Wirkung nahezu identisch zum nativen Parathormon sein (Mod. nach: Niall HD et al. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 384–8).

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz; E-mail: harald.dobnig@meduni-graz.at

Richtlinien für eine optimale Behandlungsdauer. Es gibt zwar Daten, die zeigen, daß eine 7jährige Alendronat- und auch Risedronat-Therapie [8, 9] zu kontinuierlichen Knochendichteanstiegen führt, jedoch gibt es gerade im Lichte der neuen Osteoporosedefinition (bei der Knochenqualität ein wichtiges zusätzliches Kriterium zur verminderten Knochenmasse darstellt) Bedenken hinsichtlich der Langzeitsuppression des Knochenumbaus und einer möglichen Akkumulation von Mikrofrakturen [10]. Die entscheidende Frage ist hierbei, ob eine langfristige Anhebung des mittleren Mineralisationsgrades der Knochenmatrix eventuell die Propagierung von Mikrofrakturen im Knochengewebe begünstigen kann.

Mit der Entwicklung und Markteinführung von Parathormon für die klinische Anwendung bei Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose besteht nun erstmals die Möglichkeit, den strukturellen Aufbau des Knochens günstig zu beeinflussen. Dieser Wirkungsmechanismus unterscheidet sich deutlich von dem der Bisphosphonate, die überwiegend die Knochenumbaurate senken, den mittleren Mineralisationsgrad der Knochenmatrix erhöhen, jedoch zu keiner Zunahme der eigentlichen Knochenmasse führen.

Parathormon

Fuller Albright war der erste, der im Jahr 1929 erkannte, daß täglich appliziertes Nebenschilddrüsenextrakt die Anzahl der Knochentrabekel erhöht [11]. Dennoch dauerte es weitere 47 Jahre, bis das Hormon in ausreichender Menge und Reinheit produziert werden konnte, und damit erstmals Behandlungsstudien möglich wurden. Im Jahr 1976 wurde schließlich der erste klinische Behandlungsversuch von Reeve et al. publiziert, der 4 Frauen mit Osteoporose über 6 Monate behandelte und hierbei eine deutliche Steigerung des Knochenumbaus feststellte [12].

Parathormon als zentral wichtigster Regulator der Kalziumhomöostase ist ein Hormon, das eine lange Entwicklungsgeschichte aufweist. Da Kalzium vom Körper nicht synthetisiert werden kann, mußte, parallel zur entwicklungsgeschichtlichen Etablierung von Leben auf den Kontinenten, ein Spar- und Speichermechanismus für Kalzium entwickelt werden, welcher ermöglichen sollte, mit dem nun verhältnismäßig geringen Kalziumangebot auszukommen. Kalzium wird innerhalb eines bemerkenswert kleinen physiologischen Bereiches konstant gehalten. Dies ist für die Aufrechterhaltung zahlloser enzymatischer Reaktionen im Körper, aber auch für die neuromuskuläre Erregungsübertragung notwendig. Bereits kleinste Reduktionen des Serumkalziums führen zu einer gesteigerten Parathormonfreisetzung aus den Nebenschilddrüsen, wodurch eine Vielzahl adaptiver Effekte ausgelöst werden, die eine Aufrechterhaltung des Kalziumspiegels gewährleisten. So kommt es durch eine vermehrte Osteoklastentätigkeit nicht nur zu einer Erhöhung der Kalziummobilisation aus dem Knochengewebe, sondern auch zu einer Stimulierung der renalen 1- α -Hydroxylaseaktivität mit der Folge einer Erhöhung des 1,25-Vitamin-D-Spiegels im Blut und einer damit einhergehenden Steigerung der intestinalen Kalziumabsorption. Im Bereich des distalen Tubulusepithels führt Parathormon zu einer erhöhten Kalziumrückresorption aus dem Primärharn.

Wegen seiner physiologischen Wirkungen und der klinischen Beobachtung ossärer Mitbeteiligungen bei primä-

rem und sekundärem Hyperparathyreoidismus (wie z. B. Entwicklung subperiostaler Knochenresorptionen, kortikaler Knochenchwund, Entwicklung von „braunen“ („Osteoklasten-“) Tumoren und Zysten) wurde das Parathormon über viele Jahre als ausschließlich knochenkataboles Hormon betrachtet.

Es ist erstaunlich und wissenschaftlich sicher herausfordernd, die so gegensätzlichen Wirkmechanismen ein und desselben Hormons näher zu charakterisieren. Als Grundvoraussetzung für einen anabolen Effekt darf, wie eigene Studien gezeigt haben, die Parathormonexposition nur über kurze Zeit dauern, jede Verlängerung derselben führt zu einem knochenkatabolen Effekt [13, 14]. Aus diesem Grund muß Parathormon auch subkutan appliziert werden, da nur so eine rasche systemische Anflutung der Substanz gewährleistet ist.

Wirkungsmechanismus von Parathormon

Die primäre Zielzelle für Parathormon im Knochengewebe ist der Osteoblast. Hier wird das Hormon über den Typ I PTH/PTHrP-Rezeptor gebunden und löst über eine Aktivierung der Adenylatzyklase bzw. das Phospholipase C-aktivierende Protein die weiteren Effekte aus [15, 16]. Obwohl die meisten PTH-medierten Effekte über die Aktivierung der Proteinkinase-A laufen, ist auch die parallele Involvierung der Proteinkinase-C mittlerweile anerkannt [17, 18]. In weiterer Folge werden verschiedene Wachstumsfaktoren, wie IGF-1, IGF-2 und TGF- β stimuliert, die entweder direkt oder über eine Änderung der Aktivität der zuständigen IGF-Bindungsproteine die PTH-Effekte medieren [19]. Zwei einander ergänzende Hypothesen wurden kürzlich formuliert, die eine Erklärung für die divergierenden PTH-Effekte auf den Knochenstoffwechsel liefern könnten. Eine kontinuierliche PTH-Applikation führt sowohl unter *in vitro*- als auch *in vivo*-Bedingungen zu einer Aktivierung von RANKL und einem Abfall von Osteoprotegerin-mRNA und -Proteinexpression [20–22]. RANKL ist hierbei ein potenter Stimulator der Osteoklastenproliferation und -aktivität, OPG hingegen agiert als löslicher Rezeptorantagonist, der die Bindung von RANKL an seinen Rezeptor RANK verhindern kann. Mechanismen, die der anabolen Antwort intermittierender PTH-Gaben zugrunde liegen, dürften das IGF-System involvieren, sind aber ganz allgemein unter *in vitro*-Bedingungen schwieriger darzustellen. Obwohl murine Knochenmarkskulturen auf intermittierende PTH-Gaben nicht mit einer signifikanten Erhöhung der IGF-I-Expression reagierten, konnten durch Zugabe von Anti-IGF-I-neutralisierenden Antikörpern zum Kultursystem die anabolen PTH-Effekte blockiert werden [23]. Diese Ergebnisse passen insgesamt zu den erhöhten IGF-I-Konzentrationen, die man im Knochengewebe nach intermittierender PTH-Gabe gefunden hat [24].

Einer der ersten zellulären Effekte, die man nach wenigen Tagen intermittierender PTH-Gabe finden kann, ist eine Transformierung von zuvor ruhenden Knochenbelegzellen in aktive Osteoblasten [25], die in elektronenmikroskopischen Studien bereits nach wenigen PTH-Applikationen das typische aktive endoplasmatische Retikulum zeigen [26] (Abb. 2). Andere Gruppen wiederum haben nach intermittierender PTH-Applikation eine erhöhte Anzahl von Präosteoblasten in Knochenmarkskulturen finden können [15]. Histomorphometrische Studien, wie auch der rasche Anstieg der Knochenformationsmarker, den man im Serum behandelter Patienten finden kann, zeigen,

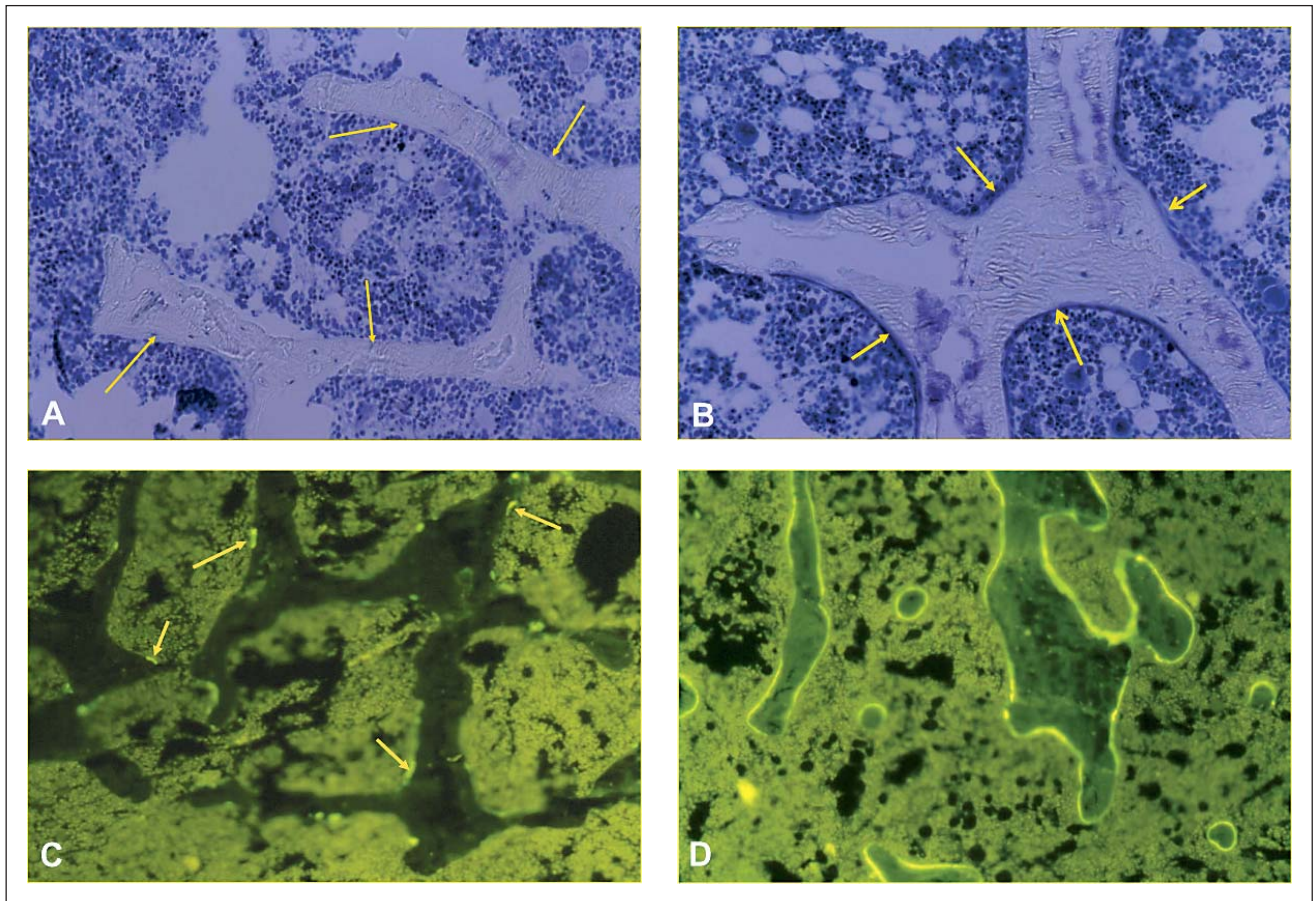


Abbildung 2: Dargestellt sind 4 histologische Ausschnitte aus der proximalen Tibia von alten, weiblichen Ratten.

A = Lichtmikroskopische Aufnahme vor Beginn einer PTH (1-34)-Therapie. Das Knochenmark stellt sich lilafarben dar, die Pfeile zeigen auf die Oberfläche trabekulärer Strukturen. Der Knochenumbau dieser alten Tiere ist sehr niedrig. Es finden sich kaum spezifische Zellen auf der Trabekeloberfläche.

B = Gleiche Aufnahmetechnik, nach sieben Injektionen mit PTH (1-34) sieht man nahezu die gesamte Trabekeloberfläche von Osteoblasten bedeckt. Da das Osteoid von Ratten deutlich schneller mineralisiert als das des Menschen, stellen sich nur dünne Osteoidsäume dar.

C = Fluoreszenzoptische Darstellung eines Ausschnittes der proximalen Tibia. Die Trabekelstrukturen stellen sich in Schwarz dar, Knochenmark fluoresziert diffus grün. Tetrazyklinmarkierte Zonen der Knochenmineralisierung kommen als hell leuchtende, scharf begrenzte Striche (Pfeile) zur Darstellung: vor Einleitung der PTH-Therapie kommen kaum mineralisierende Oberflächen zur Darstellung.

D = Gleiche Aufnahmetechnik, ebenfalls nach sieben PTH (1-34)-Injektionen. Auch mit dieser Technik stellt sich praktisch die gesamte Trabekeloberfläche als aktiv mineralisierende Fläche, als Ausdruck deutlich gesteigerter Knochenneubildung, dar.

daß diese erste Phase der PTH-Wirkung eine ausschließlich knochenanabole Komponente haben dürfte [27]. Zu späteren Zeitpunkten hängt die anabole Wirkung immer mehr von der Umbauaktivität des Knochens ab. Zu diesem Zeitpunkt dürfte die von den Osteoklasten gebildete Lakune innerhalb der Knochenmatrix durch die Syntheseaktivität der Osteoblasten nicht nur aufgefüllt, sondern sogar „überfüllt“ werden, wie histologische Studien gezeigt haben [28]. Intermittierende PTH-Gabe steigert so die trabekuläre Knochenneubildung und Knochenmasse und erhöht den Vernetzungsgrad der trabekulären Strukturen untereinander. Insgesamt wird die Mikroarchitektur von einer zunächst stäbchenförmigen Trabekelstruktur in eine zunehmend plättchenförmige Trabekelanordnung übergeführt [29] (Abb. 3).

Radiologische Methoden, die selektiv trabekuläre Knochenverdichtungsveränderungen messen können, wie die spinale QCT, können unter PTH typischerweise Anstiege in der Größenordnung von 20 bis 40 % feststellen [19, 30, 31]. Im Bereich des kortikalen Knochens führt die intermittierende PTH-Gabe zu einer Steigerung der periostalen und endokortikalen Knochenbildung, zu einer Vergrößerung der kortikalen Knochenfläche und zu einer Erhöhung der Biegefestigkeit des Knochens [32]. Die Auswirkungen einer PTH-Therapie auf die DXA-Knochenmineraldichte am

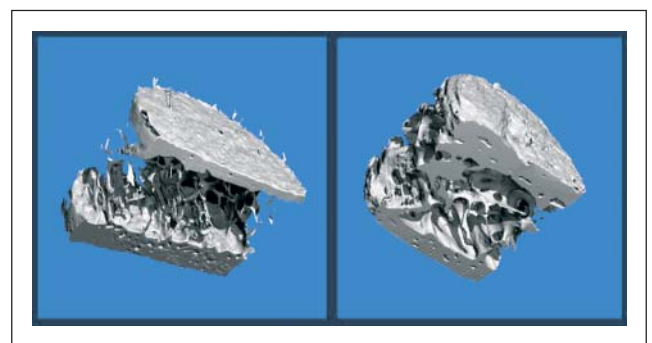


Abbildung 3: 3D-Darstellung zweier für die Behandlungsgruppe repräsentativer transiliakaler Knochenbiopsiezylinder, die vor und 21 Monate nach Beginn einer Therapie mit 20 µg Teriparatid einer 65-jährigen Frau entnommen wurden. Die Mikro-CT-Technologie erlaubt virtuelle Schnitte durch den Zylinder. Man sieht eine Volumenzunahme trabekulärer und kortikaler Strukturen. Analysen zeigten, daß sowohl der Vernetzungsgrad der Trabekel zunimmt als auch die anfangs überwiegend stäbchenförmige Trabekelstruktur in eine zunehmend plättchenförmige Struktur umgebaut wird. Diese Patientin hatte eine BMD-Zunahme an der LWS von 7,4 % und am proximalen Femur von 5,2 % über den Behandlungszeitraum (Copyright © 2002 American College of Rheumatology, reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc., from: Eriksen et al. Arthritis & Rheumatism 2002; 46 (9, Suppl): S584. Weitere Information: www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jabout/76509746/ProductInformation.html).

kortikalen Knochen sind dagegen komplex und dürften insgesamt den knochenanabolen Effekt unterschätzen. So führt einerseits eine frühe Steigerung des intrakortikalen Knochenumbaus zu einer Reduktion höher mineralisierter („reifer“) Knochenmatrix, die erst später durch neue und anfänglich noch relativ gering mineralisierte Matrix ersetzt wird. Für sich alleine betrachtet, führt dieser Prozeß z. B. am Schenkelhals zu einer Abnahme der Knochendichte. Zur gleichen Zeit wird jedoch nicht nur neuer Knochen entlang der periostalen und endokortikalen Knochenoberfläche gebildet, sondern auch die trabekuläre Knochendichte zum Teil erheblich gesteigert [30] (Abb. 4). Diese sich knochendichtemäßig z.T. entgegengesetzt verhaltenden Effekte führen jedoch insgesamt über eine Vergrößerung der kortikalen Knochenfläche und -masse zu einer Abnahme der nicht-vertebralen Frakturen, wie es in der Zulassungsstudie gezeigt wurde.

Chemie und Pharmakokinetik [33]

In den meisten Osteoporosestudien wurde entweder das N-terminale PTH-Fragment (1-34) oder das native Peptid (1-84) verwendet. Rekombinantes, humanes PTH wird mittels DNA-Technologie hergestellt und durch Extraktion von Fragmenten aus *E. coli*-Kulturen gewonnen. Das PTH (1-34)-Fragment wird auch als „Teriparatid“ bezeichnet, welches in täglichen Dosen von 20 µg oder 40 µg in klinischen Studien evaluiert wurde. Die Substanz hat ein Verteilungsvolumen von 1,7 l/kg und eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 Stunde. Teriparatid wird über hepatische und extrahepatische Clearance-Mechanismen abgebaut. Wahrscheinlich dürfte eine signifikante Nieren- bzw. Leberparenchymschädigung zu einer Reduktion der Plasma-Clearance führen, was Effekte hinsichtlich eines idealen pharmakokinetischen Profils mit Abschwächung des anabolen Effektes zur Folge haben könnte.

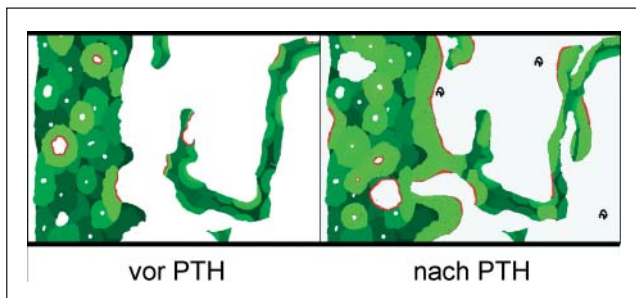


Abbildung 4: Am jeweils linken Bildrand der beiden Bilder ist schematisch ein Ausschnitt kortikalen Knochens dargestellt, in der Mitte und Rechts ist eine Trabekelstruktur miterfaßt. Die Kortikalis wird von Osteonen durchsetzt, deren verschiedene Schattierungsgrade unterschiedliche Mineralisationsdichten entsprechen. Vor der Therapie zeigt sich eine dünnere, gut mineralisierte Kompakta. Mit der Teriparatidtherapie wird der intrakortikale Knochenumsatz erhöht, die Zahl der neu gebildeten Osteone steigt an. Dadurch werden ältere, gut mineralisierte Osteone abgebaut und durch junge, noch weniger gut mineralisierte Osteone ersetzt. Gleichzeitig wird durch appositionelles Wachstum sowohl an der intrakortikalen, im geringeren Ausmaß auch an der periostalen Fläche Osteoid gebildet, wodurch sich der Kortikalisdurchmesser erhöht. Nach einigen Monaten haben die neu gebildeten Osteone ebenfalls höhere Mineralisationsgrade erreicht, jetzt erst beginnt die Knochendichte am kortikalen Knochen deutlicher anzusteigen. Anfänglich ist der positive Effekt auf den trabekulären Knochen durch die intrakortikalen Ereignisse „maskiert“, d. h. die Knochendichteänderungen am kortikalen Knochen sind nur klein. [Mod. nach S. Ott, University of Washington, Seattle] (siehe auch: <http://courses.washington.edu/bonephys/Gallery/movies/PTH.mov>).

Daten zur klinischen Wirksamkeit

Die größte randomisierte Studie mit Teriparatid umfaßte 1.637 Patienten mit postmenopausaler Osteoporose, die zumindest eine mäßig ausgeprägte oder zwei geringgradig ausgeprägte Wirbelkörperfrakturen bei Einschluß in die Studie aufweisen mußten [34]. Die Patienten wurden randomisiert einem 20 µg-, 40 µg PTH (1-34)- oder Placebo-arm zugeordnet. Zusätzlich erhielten sie eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung (1 g Kalzium und 400–1200 E Vitamin-D). Frauen mit Urolithiasis in den vorangegangenen 5 Jahren, solche mit eingeschränkter Leberfunktion, einem Serumkreatinin über 2 mg/dl, wurden ebenso wie Frauen, die Medikamente in den 2 bis 24 Monaten vor Studienbeginn eingenommen hatten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Die Studie wurde bei einer ursprünglich geplanten Laufzeit von 3 Jahren vorzeitig nach 18 Monaten abgebrochen, da Toxizitätsstudien im Langzeittierversuch eine erhöhte Osteosarkomrate erbracht hatten. Die Compliance mit den Injektionen lag in den beiden Teriparatidarmen zwischen 79 und 83 %. Insgesamt hatten 14 % der Patienten in der Placebogruppe und 5 % in der 20 µg PTH-Gruppe eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen über den Beobachtungszeitraum erlitten (Abb. 5). Dies entsprach für die 20 µg-Gruppe einer relativen und absoluten Frakturabsenkung von 65 % bzw. 9 %. Multiple vertebrale Frakturen wurden in dieser Gruppe um 73 % und die Zahl der neu aufgetretenen, mäßig ausgeprägten bis ausgeprägten Wirbelkörperfrakturen um 90 % reduziert. Wenn es doch zum Auftreten einer Fraktur in der PTH-Gruppe gekommen war, hatten diese Patienten durchschnittlich 2 mm Körpergröße verloren gegenüber 11 mm in der Placebogruppe. Das Vorhandensein schwerer Rückenschmerzen war in dieser Studie assoziiert mit dem Auftreten inzidenter Wirbelkörperfrakturen [35]. Frauen in der Placebogruppe zeigten neu aufgetretene bzw. eine Verschlechterung von Rückenschmerzen in 23 % der Fälle, in der PTH-Gruppe waren es hingegen 17 %, was einer signifikanten Verbesserung entsprach.

Nicht-vertebrale Frakturen (Abb. 6) ereigneten sich bei insgesamt 119 Frauen, wobei in 58 % der Fälle der Studienarzt diese als typisch osteoporotische Brüche klassifizierte, also als solche, die mit einem niedrigen Trauma assoziiert waren. Das relative Risiko für eine neue, nicht-vertebrale Fraktur wurde insgesamt um 35 % reduziert. Wenn man die „typischen Osteoporose-bedingten“ Frakturen analysierte, lag das Ausmaß der Risikoreduktion in der 20 µg PTH-Gruppe bei 53 %. Betrachtet man die kumulative Entwick-

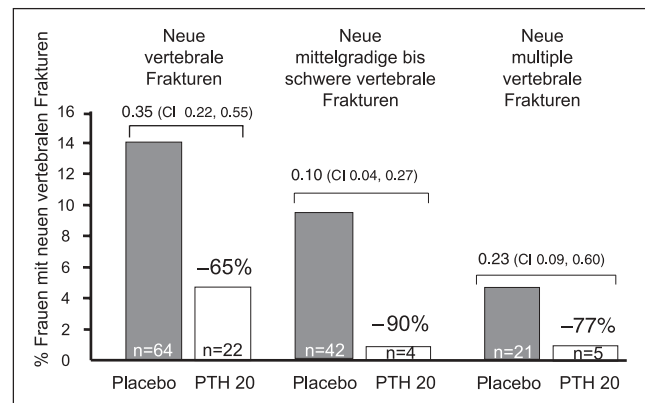


Abbildung 5: Effekte von 20 µg Teriparatid auf klinisch wichtige Wirbelkörperfraktur-Kategorien.

lung der eingetretenen nicht-vertebralen Frakturen über den Studienzeitraum, sieht man, daß der protektive Effekt nach etwa 9 Behandlungsmonaten einsetzte. Die Zahl der nicht-vertebralen Frakturen war zu klein, um eine Beurteilung der Wirksamkeit der Substanz für die verschiedenen Frakturorte zu erlauben.

Nach den durchschnittlich 18 Behandlungsmonaten war die Knochendichte an der Wirbelsäule um 9,7 % (gegenüber 1,1 % in der Placebogruppe), am Schenkelhals um 2,8 % (gegenüber -0,7 % in der Placebogruppe) angestiegen.

Eine kürzlich veröffentlichte, detaillierte Subgruppenanalyse [36] zeigte, daß weder das Ausgangsalter (< 65, 65–75, > 75 Jahre) noch verschiedene lumbale BMD-T-Score-Kategorien (< -3,3, -3,3 bis -2,1, > -2,1) einen Unterschied im mittleren BMD-Anstieg bedeuteten. Auch Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl von Frakturen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie profitierten in ähnlicher Weise.

PTH-Therapie bei männlicher Osteoporose

Parathormon dürfte auch ein großes Therapiopotential für die Anwendung bei der Osteoporose des Mannes haben [37]. In einer kleinen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie über 18 Monate führten 400 IE PTH (1-34) zu einem Anstieg der lumbalen Knochendichte um 13,5 % und zu einer durchschnittlichen Verbesserung des T-Score-Wertes von -3,5 auf -2,4 [38].

Die größte Studie bei männlichen Patienten mit niedrigen Knochendichte- und normalen oder niedrigen Testosteronwerten wurde bislang über eine mittlere Behandlungsdauer von 11 Monaten durchgeführt [37]. Sie wurden ebenfalls täglich entweder mit 20 µg oder 40 µg Teriparatid behandelt. Nach 3 Monaten war die lumbale Knochendichte in beiden Teriparatidgruppen höher als in der Placebogruppe und am Ende der Studie lag die Knochendichte um 5,9 % (20 µg) bzw. 9 % (40 µg) über dem Ausgangswert. Die Knochendichte am Schenkelhals stieg signifikant um 1,5 % (20 µg-Gruppe) bzw. 2,9 % (40 µg-Gruppe) und es zeigte sich keine Änderung in der Knochendichte am Radius. Unabhängig vom Geschlechtshormonstatus, dem Alter oder der Ausgangsknochendichte war der mittlere BMD-Anstieg bei allen analysierten Subgruppen vergleichbar.

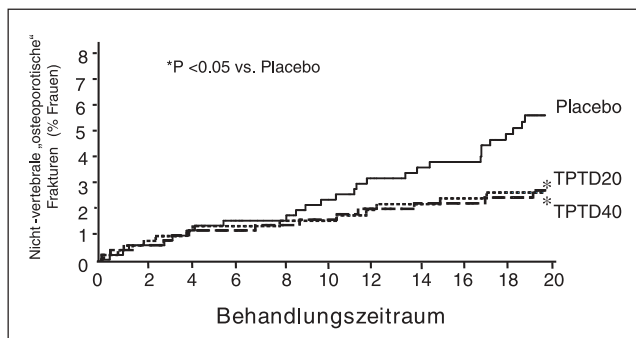


Abbildung 6: Kumulative Anzahl von Frauen, die eine oder mehrere nicht-vertebrale Frakturen entwickelten (Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission. Nachdruck mit Genehmigung aus: [34]).

In einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie wurden 27 Männer mit niedriger Knochendichte mit 40 µg PTH 1-34 über 2 Jahre behandelt [31]. Hier zeigte sich ein Anstieg der lumbalen Knochendichte um 18,1 % und der Schenkelhals-BMD um 9,7 %. Eindrucksvoll war ein Anstieg der trabekulären, lumbalen Knochendichte um 48 %. Diese Studie war auch hinsichtlich der Dynamik des Knochendichteanstieges am Schenkelhals interessant, da sich sehr klar zeigte, daß Teriparatid für einen positiven DXA-Effekt am Schenkelhals einige Zeit benötigte. So lag der BMD-Anstieg im 2. Behandlungsjahr bei 8 % und damit vergleichsweise deutlich über den 2 %, die für das erste Jahr gefunden wurden.

PTH und Antiresorptiva

Lange Zeit herrschte die Vorstellung, daß eine Supprimierung des Knochenabbaues und eine gleichzeitige Stimulation des Knochenanbaues einen besseren Effekt als die jeweilige Monotherapie erzielen müßte. Zwei kürzlich erschienene Publikationen dürften diese Hypothese jedoch nicht bestätigen.

Die genannten Studien wurden bei 238 zuvor unbehandelten postmenopausalen Frauen bzw. 83 Männern durchgeführt [30, 31]. Die PTH-Behandlung alleine war, im Vergleich zur Alendronat-Monotherapie oder Kombinationstherapie, von höheren Knochendichteanstiegen an der Lendenwirbelsäule begleitet. Diese Unterschiede waren besonders deutlich im trabekulären Knochenkompartiment zu sehen. In der zitierten ersten Studie von Black et al. [30], bei welcher 100 µg PTH 1-84 über 12 Monate gegeben wurde, stieg die trabekuläre lumbale BMD gemessen mit QCT um 25 % (PTH alleine), 13 % (PTH + Alendronat) oder um 10 % (Alendronat alleine) an. Ähnlich unterschiedlich waren die QCT-Ergebnisse bei der zweiten (Männer-)Studie [31].

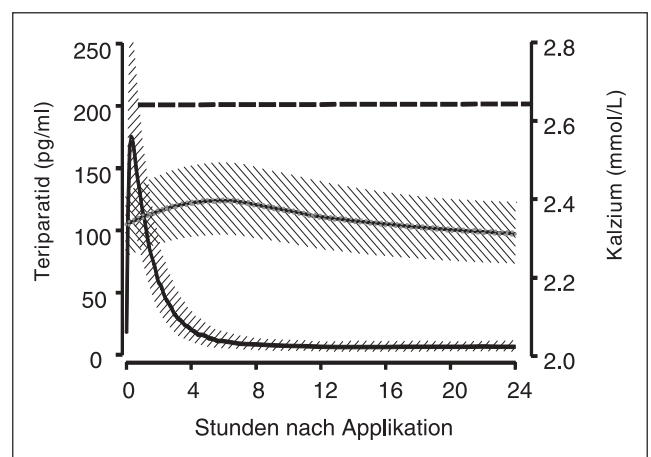


Abbildung 7: Dargestellt sind zwei Kurvenverläufe, die ihren Beginn unmittelbar nach der Applikation von Teriparatid nehmen. Die linke „hoch-zipfelige“ Kurve beschreibt das pharmakokinetische Verhalten des subkutan applizierten Teriparatids. Rasch wird ein Serumpeak von etwa 170 pg/ml erreicht, der mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde abfällt. Nach einer kurzen Latenzzeit beginnt die Gesamtkalziumkonzentration im Serum leicht anzusteigen (flache Kurve), erreicht nach 4–6 Stunden ein Maximum und fällt wieder auf das Ausgangsniveau zurück. Elf Prozent aller Patienten haben zumindest einmal während des Beobachtungszeitraumes den (strichliert dargestellten) oberen Laborgrenzwert für Kalzium überschritten. Hierbei lagen jedoch 95 % aller Kalziumerhöhungen unter 2,8 mmol/L, entsprachen also milden, transienten Hyperkalzämien, die keine faßbaren klinischen Konsequenzen hatten (Data on file, Eli Lilly Company).

Anders hingegen die Situation, wenn antiresorptive Medikamente nach einer PTH-Behandlung eingesetzt werden. Hier haben Untersuchungen des Patientenkollektivs der Teriparatid-Zulassungsstudie gezeigt, daß die BMD-Zuwächse nach Beendigung der PTH-Therapie ohne anschließende antiresorptive Therapie langsam verloren gehen [39]. Andere Studien berichteten, daß eine Östrogen- bzw. Alendronatgabe nachfolgend auf eine PTH-Behandlung die Knochendichte konservieren bzw. sogar weiter zu steigern vermochte [40, 41].

Da die oben angeführten Studien gezeigt haben, daß eine PTH-Behandlung zum Teil von der Höhe des Knochenumbaus abhängig ist, erhebt sich die generelle Frage, inwieweit eine Teriparatidgabe nach einer Vorbehandlung mit einem Antiresorptivum sinnvoll ist. Dies ist sicherlich relevant, da die meisten Patienten mit schwerer Osteoporose eine Form der antiresorptiven Vorbehandlung bekommen.

Eine erste kleine Studie hierzu zeigte einen verminderten BMD-Anstieg unter Teriparatid bei Alendronat- bzw. eine normale („ungebremste“) BMD-Antwort nach Raloxifen-Vorbehandlung [42]. Der durchschnittliche Einnahmezeitraum lag für Alendronat- bzw. Raloxifen bei 2½ Jahren.

Sicherheit und Nebenwirkungsprofil

Trotz seiner zentralen Rolle im Kalziumstoffwechsel zeigte Teriparatid in der 20 µg-Dosierung nur vorübergehende und milde hyperkalzämische Effekte in der Zulassungsstudie. Elf Prozent aller Patienten hatten über den Beobachtungszeitraum während der ersten 4 bis 6 Stunden nach der PTH-Injektion zumindest eine hyperkalzämische Episode entwickelt [34]. Fünfundneunzig Prozent aller Serumkalziumerhöhungen lagen dabei aber unter 2,8 mmol/l und entsprachen somit einer milden Hyperkalzämie (Abb. 7). Bei 3 % der Frauen in der 20 µg-Gruppe mußte die Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung abgesetzt werden bzw. für eine Normalisierung des Serumkalziumspiegels auch die PTH-Dosis halbiert werden. Die sogenannten „Prä-Injektionsbestimmungen“ (das sind die Serumkalziumbestimmungen vor der nächsten regulären PTH-Injektion, also in der Regel 16 bis 24 Stunden nach vorangegangener PTH-Applikation) zeigten üblicherweise normale Serumkalziumspiegel.

Trotz einer geringen Erhöhung der 1,25-Vitamin-D-Spiegel und der Harnkalziumausscheidung (etwa + 10 % gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend 30 mg/24 Std) war die Zahl der Patienten, die eine Hyperkalziurie aufwiesen (definiert über 300 mg/24 Std) oder eine Urolithiasis zeigten, nicht signifikant unterschiedlich zur Placebogruppe. Insbesondere blieben auch die Serumkreatinin- und die Kreatininclearancewerte in der PTH-Gruppe unverändert.

Nausea und Cephalaea wurden von 8 % der Patienten in der 20 µg-PTH-Gruppe und von 8 % in der Placebogruppe angegeben. Schwindel und Beinkrämpfe wurden zwar etwas häufiger in der 20 µg-Gruppe gesehen, jedoch waren diese Nebenwirkungen in der 40 µg-Gruppe nicht unterschiedlich zur Placebogruppe, sodaß die Bedeutung dieser Nebenwirkungen für die 20 µg-Gruppe noch ungeklärt ist. Die Harnsäurewerte im Serum stiegen um etwa 13 bis 20 %. Etwa 5 Wochen nach Beendigung der Therapie waren diese wieder im Normbereich. Es kam zu keinem vermehrten Auftreten von Gichtfällen in den PTH-Gruppen.

Der vorzeitige Studienabbruch lag begründet in den Ergebnissen der Langzeittoxizitätsstudien, die an Ratten durchgeführt wurden, und eine erhöhte Osteosarkominzidenz ergaben [43]. Die Ratten wurden über etwa 80 bis 90 % ihrer Lebensspanne der 3- bis 60fachen der normalerweise beim Menschen zur Anwendung kommenden systemischen pharmakologischen Exposition ausgesetzt. Ein onkologisches Expertenkomitee hat nach Sichtung der Daten die gefundenen Ergebnisse aus den Toxizitätsversuchen als nicht relevant für die geplante Therapiezeitdauer beim Menschen erachtet, da die Ratten einerseits das Parathormon zu einem Zeitabschnitt bekamen, während dem noch starkes Knochenwachstum erfolgte und andererseits fundamentale interspezies-Unterschiede hinsichtlich kortikaler Knochenbiologie bestehen [44].

Während im menschlichen Knochen Parathormon zu einer starken Steigerung des intrakortikalen Knochenumbaus führt, kommt es aufgrund des fehlenden osteonalen Umbaus bei der Ratte ausschließlich zu einem appositionellen intrakortikalen und periostalen Knochenwachstum [43].

Ein zusätzliches wesentliches Argument gegen ein erhöhtes Osteosarkomrisiko stützte sich laut Experten auf die Tatsache, daß bei Patienten mit endogen erhöhten Parathormonspiegeln (wie bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus zu finden) kein erhöhtes Osteosarkomrisiko vorliegt [43]. Trotz all dieser Fakten und Überlegungen sollte Parathormon bei Patienten mit erhöhtem Osteosarkomrisiko (bei Morbus Paget, nach Knochenbestrahlungen, bei Knochentumoren und Skelettmetastasen) nicht angewendet werden.

Indikation und Kontraindikation

Für die Vergütung einer Parathormontherapie muß der Patient gegenwärtig eine frische Fraktur unter einer dokumentierten, antiresorptiven Therapie aufweisen. Da dies sowohl nicht-vertebrale wie auch klinische und morphometrische Wirbelkörperfrakturen sein können und letztere zu ²/₃ asymptomatisch verlaufen, erscheinen jährliche Körpergrößenmessungen, vorzugsweise mit einem Stadiometer, für die Verlaufsdokumentation der Größenentwicklung sehr wichtig, wenn man nach Möglichkeit längerfristig keine Frakturen an der Wirbelsäule übersehen möchte.

Da eine vorbestehende antiresorptive Therapie den knochenanabolen Effekt von Parathormon abschwächen dürfte, sollten zukünftig auch nicht-vorbehandelte Patienten mit hochgradiger manifester Osteoporose (mögliches Kriterium könnte das Vorhandensein von zwei und mehr mäßig ausgeprägten bis ausgeprägten Wirbelkörperfrakturen sein) von einer PTH-Therapie profitieren dürfen, zumal genau dieses Patientenkollektiv in der Zulassungsstudie behandelt wurde.

Zu „speziellen Indikationen“ kann man eine Reihe von Osteoporoseentitäten zählen, für die eine Parathormontherapie in Zukunft eventuell in Frage kommen könnte, die jedoch in dieser Indikation derzeit nicht zugelassen sind. So wäre es denkbar, daß auch männliche oder jüngere, weibliche Patienten mit ausgeprägter manifester Osteoporose oder Patienten mit sekundärer Osteoporose und unzufriedenstellendem Verlauf trotz kausaler Therapie von einer Teriparatidbehandlung profitieren könnten. Die Be-

treuung solcher Fälle sollte jedoch an spezialisierten osteologischen Zentren erfolgen.

Zu den **Kontraindikationen** zählen nicht abgeschlossenes Körperlängenwachstum (offene Epiphysenfugen), Malignome oder Hyperkalzämien, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. erhöhtem Osteosarkomrisiko. Ganz allgemein sollte man bei allen unklaren Erhöhungen der alkalischen Phosphatase Vorsicht walten lassen, da hier u. U. nicht erkannte Knochenprobleme vorliegen. Regelmäßige Kalziumkontrollen erscheinen nicht notwendig – wenn doch, dann sollten diese zumindest 10–16 Stunden nach vorangegangener PTH-Injektion durchgeführt werden. Bei Patienten mit stark erhöhten Leberwerten bzw. osteomalazischen Knochenveränderungen oder vorhandenen bzw. kürzlich durchgemachten Nierensteinen sollten weitere Abklärungen bzw. kausale Behandlungen erfolgen und eine Teriparatidbehandlung nicht oder nur in Zentren durchgeführt werden.

Überlegungen zur Teriparatidbehandlung

Ein wichtiger limitierender Punkt, der die Anwendung von Teriparatid im großen Stil verbietet, ist sicherlich der Kostenfaktor – trotz der begrenzten Therapiedauer von 18 Monaten. Zukünftige Forschung wird zeigen müssen, ob ähnlich gute Frakturraten erzielt werden können, wenn weniger Substanz appliziert wird bzw. andere Dosierungsschemata zur Anwendung gebracht werden.

Eine Möglichkeit, PTH zukünftig effizienter einzusetzen, liegt vielleicht in dem Ansatz, spezielle biologische Marker zum Einsatz zu bringen, die helfen, Patienten zu erfassen, die besonders gut auf Teriparatid ansprechen. So konnten wir kürzlich zeigen, daß die Anstiege der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase und des PICP (C-terminales Propeptid von Kollagen Typ-1) nach nur 1 monatiger Teriparatidtherapie mit den strukturellen Knochenveränderungen nach 1–2 jähriger Therapie signifikant korrelierten [45]. Die Strukturanalysen wurden dabei an gepaarten Knochenbiopsiezylindern unter Anwendung von 3D-Mikro-CT-Verfahren durchgeführt. Es ist denkbar, daß durch Einsatz eines neuen oder durch die Kombination bestehender Knochenmarker zukünftig Patienten mit besonders gutem Ansprechen auf diese Therapie vielleicht schon frühzeitig identifiziert werden könnten.

Die erst kürzlich veröffentlichten Berichte, daß gleichzeitige oder vorangegangene Behandlung mit Bisphosphonaten den knochenanabolen Effekt von Parathormon auf den Knochen beeinträchtigt, sind sicherlich relevant für die künftige Verschreibungspraxis. Nach jetzigem Kenntnisstand ist Parathormon weniger ein „Reservemedikament“ für langjährig mit Bisphosphonaten vorbehandelte Patienten, als vielmehr eine zu erwägende, optimale erste Therapieoption bei Patienten mit ausgeprägter Osteoporose.

Obwohl die Parathormonbehandlung einen Knochen von guter Qualität produziert und PTH damit auch eine interessante Behandlungsoption für den jüngeren Patienten mit Osteoporose darstellen würde, wird eine diesbezügliche Indikation stark von den Ergebnissen von Untersuchungen abhängig sein, die die Langzeiteffekte der Bisphosphonattherapie auf die Knochenqualität untersuchen. Momentan erscheint es noch problematisch, einen jüngeren Patienten mit Parathormon zu behandeln, wenn die Frage der sicheren Langzeitbetreuung nicht geklärt ist.

Literatur:

1. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Women's Health Initiative Investigators et al. Women's Health Initiative Investigators: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–38.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
3. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–82.
5. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 847–56.
6. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508–16.
7. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 515–23.
8. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109–15.
9. Sorensen O, Goemare S, Wenderoth D, Chines A, Roux C. Sustained effect of risedronate: A 7-year study in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 402 (P275).
10. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613–20.
11. Bauer W, Aub AC, Albright F. Studies of calcium and phosphorus metabolism. V. A study of the bone trabeculae as a readily available reserve of calcium. *J Exp Med* 1929; 49: 145–61.
12. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, Edouard C, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 280: 1340–44.
13. Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1–34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinol* 1997; 138: 4607–12.
14. Schmidt IU, Dobnig H, Turner RT. Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats. *Endocrinol* 1995; 136: 5127–34.
15. Kronenberg HM. PTH: mechanism of action. In: Favus M (ed). *Primer on metabolic bone diseases*. 3rd Ed. American Society of Bone and Mineral Research. Lippincott Raven, Philadelphia, 1996; 68–70.
16. Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Anabolic effects of PTH on bone. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8: 225–31.
17. Abou-Samra AB, Jueppner H, Westerberg D, Potts JT Jr, Segre GV. Parathyroid hormone causes translocation of PKC from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1989; 124: 1107–13.
18. Goltzman D. Interactions of PTH and PTHrP with the PTH/PTHrP receptor and downstream signaling pathways: exceptions that provide the rules. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 173–7.
19. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002; 13: 267–77.
20. Fu Q, Jilka RL, Manolagas SC, O'Brien CA. Parathyroid hormone stimulates receptor activator of NF- κ B ligand and inhibits osteoprotegerin expression via protein kinase A activation of cAMP-response element-binding protein. *J Biol Chem* 2002; 277: 48868–75.
21. Lee SK, Lorenzo JA. Regulation of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin mRNA expression by parathyroid hormone is predominantly mediated by the protein kinase A pathway in murine bone marrow cultures. *Bone* 2002; 31: 252–9.
22. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, Chandrasekhar S, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in

- vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinol* 2001; 142: 4047–54.
23. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003; 89: 180–90.
 24. Pfeilschifter J, Laukhuf F, Muller-Beckmann B, Blum WF, Pfister T, Ziegler R. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor-I and transforming growth factor beta 1 in rat bone. *J Clin Invest* 1995; 96: 767–74.
 25. Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinol* 1995; 136: 3632–38.
 26. Leafer D, Sweeney M, Kellerman LA, Avnur Z, Krstenansky JL, Vickery BH, Caulfield JP. Modulation of osteogenic cell ultrastructure by RS-23581, an analog of human parathyroid hormone (PTH)-related peptide-(1-34), and bovine PTH-(1-34). *Endocrinol* 1995; 136: 3624–31.
 27. Hodsman AB, Steer BM, Fraher LJ, Drost DJ. Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone (1-38) and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 1991; 14: 67–83.
 28. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1846–53.
 29. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1932–41.
 30. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207–15.
 31. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216–26.
 32. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539–43.
 33. Forsteo: EU-approved Summary of Product Characteristics; June 2003.
 34. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, 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.
 35. Genant HK, Mitlak B, Myers S. Radiographic fracture grade is related to clinical disease severity. Results from the rhpth (1-34) fracture prevention study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S383.
 36. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. 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.
 37. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, et al. 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.
 38. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3069–76.
 39. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD. Reduction in nonvertebral fragility 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. The Endocrine Society, 84th Annual Meeting June 19–22, Abstracts, 2002; 113.
 40. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 6: 925–31.
 41. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129–34.
 42. Ettinger B, San Martin J, Crans GG. Response of markers of bone turnover and bone density to teriparatide in postmenopausal women previously treated with an antiresorptive drug. American Society for Bone and Mineral Research. 25th Annual Meeting, September 19–23, 2003. Abstract
 43. Tashjian AH Jr, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1151–61.
 44. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore MS, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312–21.
 45. Dobnig H, Fahrleitner A, Ste-Marie LG, Gallagher 3 JC, Pavo I, Sipos A, Wang J, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict improvements in bone structure during teriparatide therapy. American Endocrine Society Meeting, 2003, Abstract.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)