

Behandling av osteoporose med parathyreoideahormon

Sammendrag

Bakgrunn. Inntil nylig har antiresorptive medikamenter vært det eneste alternativet i behandling av osteoporose. Parathyreoideahormon (PTH) representerer et nytt prinsipp i behandlingen. Gitt intermitterende stimulerer det osteoblastene og beinformasjonen. I denne artikkelen presenteres resultatene av parathyreoideahormonets effekt på beinmetabolisme, beintetthet og frakturrisiko, og vi diskuterer rollen det har i dagens behandling av osteoporose.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i Pubmed/Medline samt på egne erfaringer og data fra deltakelse i de aktuelle studier.

Resultater og fortolkning. PTH-behandling øker nydanning av bein, øker beintettheten mer enn bisfosfonater og gir en signifikant reduksjon av vertebrale og ikke-vertebrale frakturer. Behandlingen er svært kostbar, og det er derfor snevre indikasjoner for bruk og refusjon.

Opgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Ved osteoporose er både masse og volum av beinvevet redusert, og den ideelle behandlingen skulle derfor ta sikte på å korrigere disse avvikene. Behandling med bisfosfonater, raloksifen, kalsitonin eller østrogen (antiresorptive medikamenter) reduserer nedbrytningen av beinvev ved å hemme osteoklastene. Dette gir liten eller ingen økning av beinvolumet, men øker beinstyrken og reduserer frakturrisiko ved at beintettheten øker og beinmetabolismen reduseres. Parathyreoideahormon (PTH) utgjør et nytt prinsipp i behandling av osteoporose gjennom stimulering av osteoblastene. I dyreforsøk er det vist at intermitterende PTH-behandling øker beinnydanningen mer enn beinresorpsjonen og resulterer i økt beinmasse og bruddstyrke, mens kontinuerlig høye PTH-konsentrasjoner øker resorpsjonen mer enn formasjonen og reduserer beinmassen (1, 2).

To multinasjonale studier, som også omfatter en stor andel norske deltakere, har vist at behandling med teriparatide (PTH 1–34) (Forsteo) gir en betydelig økning i beintettheten og reduserer risiko for brudd (3, 4). Nylig er data for behandling av osteoporose med intakt PTH (1–84) (Preotact) publisert (5, 6). Begge disse er nå registrert for behandling av osteoporose.

Metode

Formålet med denne oversikten er å informere om den nye behandlingen, hvordan den skiller seg fra allerede etablerte behandlingstilbud og diskutere hvilken plass parathyreoideahormon kan få innen osteoporosebehandling.

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk. Videre danner klinisk og forskningsmessig erfaring kunnskapsgrunnlaget for artikkelen.

PTH og beinmetabolisme

Humant PTH er et peptid med 84 aminosyrer som utskilles fra parathyreoideakjertlene, i hovedsak som respons på variasjoner i det ekstracellulære kalsiumnivået. PTH påvirker reabsorpsjonen av kalsium i nyretubuli direkte og absorpsjonen av kalsium fra tarmen indirekte ved å stimulere produksjonen av aktivt vitamin D. I beinvevet bidrar det i reguleringen av remodelleringen.

Den biologiske aktiviteten synes å være lokalisert til det N-terminale (1–34) fragmentet, muligens i N-(1–31)-fragmentet. Disse fragmentene finnes ikke i sirkulasjonen og formodes å bli brutt ned umiddelbart etter reseptoraktivering. Derimot finnes

både PTH (1–84) og ulike fragmenter av den C-terminale delen av parathyreoideahormonet i blodbanen, men det er kun PTH (1–84) og de N-terminale fragmentene som kan reagere med PTH/PTHrP-reseptoren. Det er påvist en reseptor for større C-terminale fragmenter på osteocytene. Den biologiske betydningen av dette er ikke kjent (7).

Intermitterende injeksjoner av PTH (1–84) og PTH (1–34) har en kraftig anabol effekt på beinmetabolismen, men den molekylære basis for disse endringene er langt fra kartlagt (8). Histomorfometriske undersøkelser av beinbiopsier viser at teriparatide aktiviserer remodelleringsraten og øker osteoidtykkelsen i hver remodelleringsenhet i tillegg til en subperiostal apposisjon av beinvev. I dyreforsøk er det vist at brukne trabekler vokser sammen igjen under PTH-behandling. Tredimensjonale CT-undersøkelser av beinbiopsier tyder på at dette også kan være tilfelle hos postmenopausale kvinner med osteoporose. Dette fører til både en markert økning av trabekulær beinmasse, økning av knokkelens diameter og beinets styrke (9–11).

Under bisfosfonatbehandling er reduksjon av remodelleringsraten det dominerende funnet. Dette fører til reduksjon i antall osteoklaster og resorpsjonskaviteter, bevaring av eksisterende trabekulære og kortikale strukturer og økt sekundær mineralisering av beinsubstansen (12, 13).

Beinmineralitet og beinmarkører

Beinmineralitet (BMD), målt med dobbel røntgenabsorpsjonsmetri (DXA), øker doseavhengig under behandling med parathyreoideahormon. Økningen er størst i trabekulært beinvev. I tre randomiserte studier der postmenopausale kvinner med osteoporose ble behandlet med teriparatide i 14–36 mæ-

Hovedbudskap

- Parathyreoideahormon (PTH) er det første preparatet med anabol effekt for behandling av osteoporose
- PTH gir en stor økning i beintetthet og reduserer risiko for vertebrale og ikke-vertebrale frakturer
- PTH er dyrt, og det er strenge regler for refusjon, noe som medfører at det i dag kun er et alternativ for de aller dårligste osteoporosepasientene

Unni Syversen

unni.syversen@ntnu.no
Avdeling for endokrinologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

og
Institutt for kreftforskning og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)
Trondheim

Johan I. Halse

Osteoporoseklinikken
Pilestredet Park
Oslo

der, økte beinmineraltettheten i lumbalcolumna med 10–14 % og i hofte med 2,6–4,5 % i de ulike studiene. Dosene man benyttet var på henholdsvis 25, 20 og 40 µg teriparatide daglig (3, 14, 15). I den ene av disse studiene der teriparatide 40 µg daglig ble sammenliknet med alendronat, var økningen i beinmineraltettheten både i rygg og hofte dobbelt så stor i teriparatidegruppen (15). Effekten av teriparatidebehandling synes å være uavhengig av pasientens alder, utgangsverdi for beinmineraltetthet og antall eller grader av vertebrale deformiteter (16). Denne behandlingen skiller seg fra bisfosfonatbehandling, der effekten synes å være størst hos dem med lavest beinmineraltetthetsverdi og følgelig høyest frakturrisiko (17, 18).

Det er utført tre randomiserte studier av teriparatidebehandling hos menn med osteoporose med varighet 12–30 måneder og doser på 20 µg, 25 µg og 40 µg daglig (4, 19, 20). I en av studiene er alendronat/placeboinjeksjoner, henholdsvis alendronat/40 µg teriparatide brukt som kontroll (20). I de to øvrige er kalsium- og vitamin D-tilskudd sammen med placeboinjeksjoner benyttet i kontrollgruppen. Man fant tilsvarende økninger i beinmineraltettheten som hos postmenopausale kvinner med osteoporose.

Data fra to av de norske sentrene som deltok i studiene med teriparatide, viser tilsvarende resultater som i hovedstudiene (3, 4).

Det har vært utført mindre undersøkelser med PTH (1–34) ved glukokortikoidindusert osteoporose med betydelig økning i beinmineraltetthet (21). Det er imidlertid for tidlig å si hvilken plass PTH-behandling vil få ved denne tilstanden.

I en studie hvor PTH (1–84) ble prøvd ut i behandling av postmenopausale kvinner med osteoporose ble det funnet en økning i beinmineraltettheten på 6,9 % i lumbalcolumna og 2,1 % i hofte etter 18 måneders behandling (6).

Beinmarkører som reflekterer osteoblast- og osteoklastaktivitet øker raskt under PTH-behandling. Karakteristisk er at markører for osteoblastaktivitet øker relativt mer enn for osteoklastaktivitet, og en tidlig økning i N-propeptid av type 1-kollagen er tegn på terapierespons (22, 23).

Forebygging av frakturer

Det er et minimumskrav for godkjenning av et nytt medikament at det påvises en reduksjon i risiko for vertebrale frakturer. I den multinasjonale studien av teriparatide hadde deltakerne i gjennomsnitt 2,4 kompresjonsfrakturer i columna og for beinmineraltetthet en gjennomsnittlig T-skår (enten i lumbalcolumna eller hofte) på –2,6 ved studiestart (3). Studien viste en absolutt risikoreduksjon av vertebrale brudd på om lag 10 % i de to behandlingsgruppene sammenliknet med placebo (65 % reduksjon i relativ risiko, $p < 0,001$). Den absolutte risikoen for ikke-vertebrale lavenergifrakturer var 6 % i placebogruppen og 3 % i teriparatidegruppene (53 % reduksjon i relativ risiko, $p = 0,02$). For teri-

paratide i Neers studie var antall pasienter som må behandles (number needed to treat, NNT) 11 for vertebrale frakturer og 34 for ikke-vertebrale (3).

I den nylig publiserte multinasjonale studien av PTH (1–84) fant man en reduksjon av vertebrale, men ikke ikke-vertebrale frakturer hos postmenopausale kvinner med osteoporose (6). Pasientpopulasjonen avviker imidlertid en del fra den som deltok i teriparatidestudien, og frafallsprosenten i studien var relativt høy (6). Størrelsen på den relative risikoreduksjonen av vertebrale brudd varierende avhenger av antatt frakturinsidens hos dem som ikke fullførte studien (58 % reduksjon hvis man antok at det ikke var noen frakturer, $p = 0,001$; 40 % reduksjon hvis samme frakturinsidens som hos alle som fullførte studien, $p = 0,05$; 38 % reduksjon hvis samme frakturinsidens som i placebogruppen, $p = 0,07$) (6).

Kombinasjon av PTH og resorpsjonshemmere

Fra en teoretisk synsvinkel kunne kombinasjon av PTH med en resorpsjonshemmer gi en additiv effekt på beinmassen. I en studie av 36 måneders varighet hvor pasientene fikk henholdsvis østrogen og teriparatide i kombinasjon eller østrogen alene, var det ingen endring av beinmineraltettheten i østrogengruppen. I kombinasjonsgruppen var det en økning i beinmineraltetthet på 13 % i columna og 2,7 % i hofte (14). Dette samsvarer med funn i Neer-studien som varte i 19 måneder (3), og kan muligens tale mot en additiv effekt av østrogen og teriparatide. I en annen studie hvor PTH (1–84) ble gitt i kombinasjon med alendronat, var det en klart mindre økning i beinmineraltettheten enn ved både PTH alene og alendronat alene (24). Kombinasjonsbehandling med alendronat og teriparatide hos menn (20) viser en tilsvarende reduksjon i beinmineraltetthetsrespons som hos kvinner (15). Forbehandling med alendronat, men ikke raloksifen, reduserer økningen av beinmineraltettheten under teriparatidebehandling (25). Dette indikerer at de mest potente antiresorptive medikamentene, gitt enten som forbehandling eller sammen med parathyreoideahormon, hemmer effekten av parathyreoideahormon.

Effekt på smerter og livskvalitet

Hos en undergruppe av pasienter ($n = 444$) i Neer-studien (3) benyttet man et spørreskjema for å vurdere symptomer og smerter. Kvinner som hadde en fraktur i løpet av studien, hadde signifikant høyere symptomskår og mer ryggsmarter enn kvinner uten fraktur (26). Ved mer enn 40 % avvik fra normal ryggvirvelform var det en økning i smerte og symptomskår. Siden teriparatidebehandling ga en markert reduksjon av denne type frakturer, konkluderte man med at dette var årsaken til at behandlingen hadde en positiv effekt på helserelatert livskvalitet. Ryggsmertepro-

blematikken ble belyst spesielt i en analyse av pasientgruppen som fikk 20 µg daglig sammenliknet med placebo. I denne studien fant man at teriparatidebehandling førte til signifikant redusert risiko for moderate og sterke ryggsmarter samt ryggsmarter ved nye vertebrale frakturer (27).

Etter avsluttet behandling

På grunn av påvisningen av osteosarkom hos rotter som fikk høye doser med teriparatide, ble Neer-studien avbrutt etter gjennomsnittlig 19 måneder (3). Alle pasienter (menn og kvinner) som ønsket, deltok deretter i en oppfølgingsstudie på 30 måneder. De fikk fortsatt kalsium- og vitamin D-tilskudd, mens øvrig osteoporosebehandling var overlatt til pasientansvarlig lege. Beinmineraltettheten ble gradvis redusert, men var fortsatt større enn hos placebopasienter etter 30 måneder (28, 29). Både risikoen for vertebrale og ikke-vertebrale frakturer var signifikant mindre hos pasienter som hadde fått teriparatide sammenliknet med placebogruppen, uavhengig av annen osteoporosebehandling i oppfølgingsperioden (28–30). Kumulativ risiko for moderate og uttalte vertebrale frakturer var signifikant lavere i teriparatide- enn i placebogruppen (28–30).

Osteosarkom, bivirkninger, kontraindikasjoner

Studiene med teriparatide ble avbrutt på grunn av høy forekomst av osteosarkomer i en rottemodell (Fischer-rotter). Osteosarkominsidensen var avhengig av behandlingstid og dose av teriparatide (31). En grundig gjennomgang av problemstillingen av to prominente forskere (begge engasjert som konsulenter for produsenten av teriparatide) konkluderer med at risikoen for osteosarkomutvikling hos mennesker er minimal (32). I løpet av 50 måneders oppfølging har det ikke vært rapportert økt forekomst av ondartede svulster blant deltakerne i teriparatidestudiene. Food and Drug Administration (FDA) godkjente bruk av teriparatide, men på grunn av osteosarkomdataene er varigheten av denne behandlingen begrenset til 24 måneder i USA og 18 måneder i Europa.

Teriparatidebehandling tolereres godt. Kvalme, svimmelhet, ortostatisk hypotensjon og smerter i ekstremitetene noen timer etter injeksjonen kan forekomme. Behandlingen kan føre til hyperkalsemi, som behandles med reduksjon i kalsiuminntaket, dernest reduksjon i teriparatidedosen. Kalsiumutskillingen i urin øker, med risiko for dannelse av stein i urinveier. Urinsyre nivået tilar hos disponerte pasienter og kan utløse akutte anfall av urinsyregikt. Teriparatide er derfor kontraindisert hos pasienter med primær hyperparatyroidisme og urinsyregikt samt hos dem som danner nyrestein. Pagets sykdom er også en kontraindikasjon. Siden reseptorer for parathyreoideahormon finnes ved en rekke cancerformer, bør man være restriktiv med bruk av det til slike pasienter.

Helseøkonomi

To publikasjoner konkluderer med at behandling med teriparatide er helseøkonomisk forsvarlig hos eldre pasienter med høy frakturrisiko. En svensk studie konkluderer med at behandling av en 69 år gammel kvinne med osteoporose i lårhalsen (T-skår $-3,0$) og en fersk vertebral fraktur er godt innenfor akseptable kostnadsgrenser (33). En engelsk studie finner derimot at behandling med teriparatide kun er kostnadmessig akseptabelt hos de eldste kvinnene med etablert osteoporose (34). I denne analysen har man brukt en pasient med en tidligere osteoporotisk fraktur og T-skår $-2,5$ som modell. Det er interessant at undersøkelser fra to land gir såpass ulike resultater, men her vil den absolute frakturrisikoen i populasjonen, som er mye høyere i Sverige (og Norge) enn i England, slå kraftig ut.

Hvem bør kunne behandles med PTH?

Siden behandlingen er dyr og vår erfaring foreløpig er begrenset, bør indikasjonene for behandling være snevre og kun omfatte pasienter med høy risiko for brudd. Basert på konvensjonelle kriterier kan følgende fastslås (35):

- PTH er en effektiv behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner
- Teriparatide er en effektiv behandling av osteoporose hos menn
- PTH kan benyttes i behandling av glukokortikosteroidindusert osteoporose
- Alendronatbehandling bør avsluttes før oppstart av PTH

For teriparatide er antall pasienter som må behandles (NNT) tilsvarende som for bisfosfonater, men prisen er såpass høy at det i praksis kun er de som får behandlingen refundert som vil være aktuelle kandidater for teriparatide. I Norge refunderes PTH-behandling etter individuell søknad for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som i tillegg har minimum to lavenergibrudd (klinisk hoftebrudd, virvelbrudd, håndledds- eller overarmsbrudd) under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater eller raloxifen) eller som ikke tolerer antiresorptiv behandling. For begge grupper kreves det at de skal ha hatt brudd i løpet av siste året før behandlingen startes.

De norske kravene for refusjon for PTH-behandling er vesentlig strengere enn de danske og svenske.

Oppgitte interessekonflikter: Johan Halse har mottatt reisetilskudd for deltakelse ved vitenskapelige kongresser og honorarer for vitenskapelige foredrag fra Willy Norge og Nycomed. Unni Syversen har holdt flere foredrag om PTH for Eli Lilly samt fått dekket reiseutgifter til osteoporosekongresser. Hun har også deltatt i studier for utprøving av PTH.

Litteratur

1. Hock JM, Gera I. Effect of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 65–72.
2. Tam CS, Heersche JN, Murray TM et al. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982; 110: 506–12.
3. 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: 1434–41.
4. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S 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.
5. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555–65.
6. 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: 326–39.
7. Divieti P, Inomata N, Singh R et al. Receptors for the carboxyterminal region of PTH(1–84) are highly expressed in osteocytic cells. *Endocrinology* 2001; 142: 916–25.
8. Onyia JE, Helvering LM, Gelbert L et al. Molecular profile of catabolic versus anabolic treatment regimens of parathyroid hormone (PTH) in rat bone: an analysis by DNA microarray. *J Cell Biochem* 2005; 95: 403–18.
9. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES 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.
10. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal expansion. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1741–3.
11. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL 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.
12. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1475–80.
13. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD et al. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003; 67: 277–85.
14. Lindsay R, Nieves J, Formica C et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550–5.
15. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH 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: 4528–35.
16. Marcus R, Wang Q, 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.
17. Ensrud KE, Black DM, Palermo L et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at high risk. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2617–24.
18. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–40.
19. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ 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.
20. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effect of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216–26.
21. Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627–33.
22. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al. Early changes in biochemical marker of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962–70.
23. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3970–7.
24. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effect of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207–15.
25. Ettinger B, San Martin JA, Crans GG et al. Differential effects of teriparatide after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745–51.
26. Oglesby AK, Minshall ME, Shen W et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomised, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *J Rheumatol* 2003; 30: 1579–83.
27. Genant HK, Halse J, Briney WG et al. The effect of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1027–34.
28. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024–30.
29. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 510–6.
30. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained non-vertebral fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1507–13.
31. Vahle JL, Long GG, Sandusky G et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide (rhPTH(1–34)) are dependent on duration and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 426–38.
32. Tashjian A, 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.
33. Lundkvist J, Johnell O, Cooper C et al. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 201–11.
34. Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1–160.
35. Hodsmann, AB, Bauer DC, Dempster D et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688–703.

Manuskriptet ble mottatt 23.2. 2007 og godkjent 25.9. 2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.