

# Teriparatid – vrijedan osteoanabolik – što sve znamo do danas?

## *Teriparatide – A Valuable Osteoanabolic – What Do We Know So Far?*

**JASMINKA MILAS-AHIĆ**

Odjel za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište J. J. Strossmayera

**SAŽETAK** \_\_\_\_ Teriparatid je prvi anabolički lijek odobren za liječenje osteoporoze, a njegova učinkovitost na porast koštane mase i smanjenje rizika osteoporotskih prijeloma dokazala se u svakodnevnoj kliničkoj praksi u posljednjih 20 godina. Liječenje teriparatidom povećava koštanu mineralnu gustoću (BMD) i čvrstoću kosti te učinkovito smanjuje rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u žena s osteoporozom u postmenopauzi. Osim učinka u liječenju teške osteoporoze u žena u postmenopauzi, teriparatid povećava BMD i poboljšava arhitekturu kosti kod muškaraca s osteoporozom te u pacijenata s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima. Randomizirana klinička ispitivanja pokazala su superiornost teriparatida u odnosu na oralne bisfosfonate u smanjenju vertebralnih prijeloma u postmenopausalnoj osteoporozu što se potvrdilo na velikom broju i različitim skupinama pacijenata u rutinskoj kliničkoj praksi. Primjena teriparatida je za sada ograničena na 24 mjeseca zbog upozorenja o pojavi osteosarkoma štakora u pretkliničkim ispitivanjima. Međutim, postmarketinško praćenje tijekom 15 godina nije pokazalo povećan rizik pojave osteosarkoma kod pacijenata liječenih teriparatidom u odnosu na opću populaciju. Dolaskom biosimilara teriparatida postigla se niža cijena liječenja i bolja dostupnost većem broju pacijenata, stoga bi se u budućnosti mogla proširiti uporaba teriparatida kao snažnoga anaboličkog lijeka osim za sada odobrene indikacije u liječenju teške osteoporoze.

**KLJUČNE RIJEČI:** teriparatid, osteoporoza, liječenje, prijelomi

**SUMMARY** \_\_\_\_ Teriparatide is the first anabolic drug approved for the treatment of osteoporosis. Its effectiveness in increasing bone mass and reducing the risk of osteoporotic fractures has been confirmed in daily clinical practice over the past 20 years. Teriparatide increases bone mineral density (BMD) and bone strength, and effectively reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. In addition to its efficacy in treating severe osteoporosis in postmenopausal women, teriparatide increases BMD and improves bone architecture in men with osteoporosis, as well as in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. Randomized clinical trials demonstrate the superiority of teriparatide compared to oral bisphosphonates in reducing vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis, which was confirmed in a large number and different groups of patients in routine clinical practice. The use of teriparatide is currently limited to 24 months due to an indication of osteosarcoma development in rats in preclinical trials. However, post-marketing monitoring over a fifteen-year period did not show an increased risk of osteosarcoma in patients treated with teriparatide compared to the general population. The arrival of teriparatide biosimilars reduced treatment costs and increased availability to a larger number of patients; therefore, the recommendation of teriparatide as a potent anabolic drug could be extended to the treatment of severe osteoporosis as well.

**KEY WORDS:** teriparatide, osteoporosis, treatment, fractures



Ove se godine navršilo 20 godina otkako je prvi anabolički lijek teriparatid odobren za liječenje teške osteoporoze u žena u postmenopauzi te u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma što je donijelo prekretnicu u pristupu liječenja osteoporoze. Dotadašnja specifična terapija osteoporoze temeljila se na antiresorptivnim lijekovima koji inhibicijom osteoklastogeneze sprječavaju razgradnju kosti i tako povećavaju koštanu mineralnu gustoću i čvrstoću kosti. Za razliku od tog mehanizma djelovanja, anabolički učinak teriparatida temelji se na poticanju stvaranja kosti stimulirajući aktivnost osteoblasta, a u manjoj mjeri i osteoklasta što oponaša fiziološki proces pregradnje kosti i rezul-

tira povećanim stvaranjem koštane mase, poboljšanjem čvrstoće kosti te sniženjem rizika nastanka koštanih prijeloma. Naime, u ranijim pretkliničkim i kliničkim istraživanjima pokazao se paradoksalni učinak paratireoidnoga hormona (PTH) koji u kontinuiranoj primjeni (slično trajno povišenim razinama PTH u hiperparatireoidizmu) dovodi do pojačane razgradnje kosti, dok njegova intermitentna primjena rezultira povećanim stvaranjem kosti (1). Stvaranje kosti izraženije je u trabekularnoj kosti, što dovodi do većeg porasta koštane mineralne gustoće (BMD) u kralježnici u odnosu na kuk, iako se u oba slučaja učinak PTH ostvaruje preko istog transmembranskoga G-protein vezanog receptora za

PTH, nakon čega se potiče pregradnja kosti, ali s različitim konačnim ishodom na koštanu masu i čvrstoću kosti.

Teriparatid (1-34 PTH) je egzogeni analog N-terminalnog aminokiselinskog slijeda (1-34) endogenoga humanoga paratiroidnoga hormona, a intermitentna supkutana primjena jednom dnevno odgovorna je za njegov anabolički učinak. Ključno kliničko ispitivanje koje je potvrdilo anabolički učinak teriparatida objavljeno je 2001. godine nakon čega je uslijedilo i odobrenje primjene teriparatida za liječenje teške osteoporoze, prvo od strane regulatornih tijela u SAD-u, zatim u Europi. Ispitivanje provedeno na ženama u postmenopauzi s osteoporozom koje su imale barem jedan osteoporotski prijelom pokazalo je kako dnevna supkutana primjena teriparatida do 24 mjeseca dovodi do statistički značajnog smanjenja broja novih prijeloma kralježaka u odnosu na placebo (14,3 % liječenih placebom u odnosu na 5 % liječenih teriparatidom), ali i smanjenja novih nevertebralnih prijeloma svih lokacija osim kuka. Uz to zabilježeno je povećanje koštane mineralne gustoće (BMD) za 9 % na lumbalnoj kralježnici te za 4 % na cijelom kuku (2).

Daljnja klinička ispitivanja usporedbe učinka teriparatida u odnosu na standardnu terapiju bisfosfonatima pokazala su bolji učinak teriparatida na porast koštane mineralne gustoće u odnosu na alendronat u žena s osteoporozom u postmenopauzi (3). U randomiziranom kliničkom ispitivanju (studija VERO) praćena je incidencija prijeloma u žena u postmenopauzi s teškom osteoporozom liječenih teriparatidom ili risedronatom tijekom 24 mjeseca te je dokazan značajno manji rizik pojave novih vertebralnih i kliničkih prijeloma u grupi liječenoj teriparatidom (4). Budući da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi kao standardni prvi lijek u liječenju osteoporoze koriste bisfosfonati, postojala je bojazan kako pretjerana inhibicija funkcije osteoklasta i usporjenje koštane pregradnje može umanjiti anabolički učinak teriparatida kao sljedeće terapije teške osteoporoze s prijelomima. Upravo dodatna analiza podataka iz studije VERO ukazala je na značajnu učinkovitost teriparatida u smanjenju prijeloma iako je 59 % pacijenata u skupini koja je primala teriparatid prethodno bilo liječeno bisfosfonatima. U analizama podskupina nije zabilježena razlika u djelotvornosti teriparatida na smanjenje novih prijeloma kod prethodno neliječenih pacijenata u odnosu na one koji su prethodno bili liječeni bisfosfonatima (5).

Osim učinka na smanjenje osteoporotskih prijeloma, izuzetno je bilo važno i procijeniti druge ishode usmjerene na smanjenje bolova u kralježnici te posljedično poboljšanje kvalitete života pacijenata s osteoporozom. U multicentričnom ispitivanju koje je obuhvatilo 1 454 pacijentica iz 8 europskih zemalja pokazali su značajno smanjenje stope novih prijeloma nakon 24-mjesečnog liječenja teriparatidom, ali i značajno smanjenje bolova u leđima te poboljšanje kvalitete života tih pacijenata (6). Učinak teriparatida

na smanjenje bolova i porast BMD-a bio je bolji i u odnosu na pacijente liječene bisfosfonatima te perkutanom vertebroplastikom (7).

## **Teriparatid ima dokazanu učinkovitost u liječenju osteoporoze u muškaraca te osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima**

Dijagnosticiranje osteoporoze u muškaraca je često podcijenjeno i odgođeno, a time i liječenje zakašnjelo. Učinak teriparatida na osteoporozu u muškaraca ispitivan u randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazao je povećanje BMD-a lumbalne kralježnice od 5,9 % nakon 11 mjeseci (8) i 13,5 % povećanje nakon 18 mjeseci liječenja (9) slično djelovanju teriparatida u žena s osteoporozom. Podaci iz randomiziranih ispitivanja o smanjenju rizika od prijeloma u muškaraca su rijetki. Međutim, analiza praćenja 290 muškaraca koji su 11 mjeseci primali teriparatid pokazala je trend ukupnog smanjenja rizika od prijeloma kralježaka i značajno smanjenje umjerenih do teških prijeloma kralježaka u skupini liječenih teriparatidom (10).

Sistemna primjena glukokortikoida duže od 3 mjeseca je najčešći rizični čimbenik za razvoj sekundarne osteoporoze zbog njihovoga patofiziološkog učinka na smanjenu diferencijaciju osteoblasta te ubranu apoptozu osteoblasta i osteocita (11) što rezultira smanjenim stvaranjem kosti. Stoga bi uporaba anaboličkog lijeka kao što je teriparatid mogla biti izuzetno korisna u poticanju aktivacije osteoblasta i potencijalno najbolji izbor u liječenju ovog oblika osteoporoze. Randomizirano dvostruko slijepo kliničko ispitivanje usporedbe učinka teriparatida i alendronata tijekom 18 mjeseci u 428 žena i muškaraca s osteoporozom na glukokortikoidnoj terapiji potvrdilo je kako je teriparatid statistički značajno više povećao BMD lumbalne kralježnice i kuka u odnosu na alendronat već nakon 6 te 12 mjeseci liječenja. Manje novih vertebralnih prijeloma zabilježeno je u skupini liječenoj teriparatidom nego u skupini koja je dobivala alendronat (0,6 % vs. 6,1 %,  $P = 0,004$ ) (12). Nadalje, randomizirano otvoreno ispitivanje osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima (GIOP) kod muškaraca pokazalo je bolji učinak teriparatida nakon 18 mjeseci liječenja na povećanje BMD-a kralježnice i poboljšanje mikroarhitekture kosti u usporedbi s risedronatom (13). Sva ova ispitivanja potvrđuju bolji anabolički mehanizam djelovanja teriparatida na poboljšanje čvrstoće kosti i posljedično smanjenja rizika novih prijeloma u odnosu na resorptivni učinak bisfosfonata u pacijenata s GIOP-om. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima s teriparatidom broj pacijenata s incidentnim prijelomima kuka bio je premlan za donošenje zaključaka o utjecaju na smanjenje rizika prijeloma te lokacije. Stoga je proveden sistematski pregled i metaanaliza koja je uključila 23 randomizirana klinička ispitivanja s ukupno 8 644 ispitanika od kojih je 3 893

bilo liječeno teriparatidom do 24 mjeseca (medijan 18 mjeseci). Rezultati ove metaanalize pokazali su kako je teriparatid smanjio pojavu novih prijeloma kuka u pacijenata s osteoporozom za 56 % (14).

## Potvrđena učinkovitost teriparatida u svakodnevnoj kliničkoj praksi

Tijekom posljednjih 20 godina stekli smo bogato iskustvo u svakodnevnoj kliničkoj praksi o korištenju teriparatida u liječenju teške osteoporoze uglavnom kod žena u postmenopauzi, ali i kod muškaraca s osteoporozom te pacijenata sa specifičnim komorbiditetima. Upravo kliničko iskustvo iz stvarnog života daje dodatne podatke i pomaže odgovoriti na nerazjašnjena pitanja iz kliničkih ispitivanja, kao što su dugoročni učinak teriparatida na rizik od prijeloma kuka te njegov sigurnosni profil u svakodnevnoj primjeni.

Velika opservacijska ispitivanja pratila su učinak teriparatida u svakodnevnoj kliničkoj praksi na smanjenje incidencije kliničkih vertebralnih i nevertebralnih prijeloma kod žena u postmenopauzi (15) te u manje zastupljenih muškaraca kao i posebnih skupina pacijenata s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima (16 – 18). S obzirom na relativno manji broj novih prijeloma koji su zabilježeni u pojedinim opservacijskim studijama, učinjena je objedinjena analiza četiri velike opservacijske studije koja je uključila 8 828 pacijenata (8 117 žena, 92 %) prosječne dobi 71 godinu i trajanja liječenja teriparatidom oko 17 mjeseci (19). Rezultati analize pokazali su kako su se stope novih kliničkih vertebralnih i nevertebralnih prijeloma, ukupnih kliničkih prijeloma i prijeloma kuka značajno smanjile za 62 %, 43 %, 50 %, odnosno 56 % ( $p < 0,005$ ) nakon 6 mjeseci liječenja teriparatidom u odnosu na referentno razdoblje (0 – 6 mjeseci). Sve analize podskupina (žene, muškarci i pacijenti s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima) pokazale su značajno smanjene stope prijeloma nakon > 6 mjeseci osim smanjenja nevertebralnih prijeloma kod muškaraca ( $n = 710$ ) i kod pacijenata na glukokortikoidnoj terapiji te kliničkih vertebralnih prijeloma kod pacijenata s prethodnim prijelomom kuka. Osnovna stopa nevertebralnih prijeloma u muškaraca bila je niska u referentnom razdoblju, što je mogao biti jedan od razloga zašto analiza nije pokazala učinak teriparatida u ovoj skupini. Uporaba glukokortikoida, prethodna primjena bisfosfonata i prethodni prijelomi kralježaka bili su povezani s povećanim kliničkim stopama prijeloma (vertebralni i nevertebralni). Reumatoidni artritis, prethodni prijelom kuka i ženski spol bili su povezani s višim stopama nevertebralnih i ukupnih kliničkih prijeloma, a starija životna dob bila je povezana s višom stopom kliničkih vertebralnih prijeloma. Izdvojena analiza 958 pacijenata s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima pokazala je veću stopu prijeloma u odnosu na pacijente bez glukokortikoidne terapije. Teriparatid je smanjio incidenciju kliničkih vertebralnih prijeloma

za 73 % i nevertebralnih prijeloma za 24 % nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na početno razdoblje prvih 6 mjeseci (19). Kombinirana primjena teriparatida s lijekovima drugog mehanizma djelovanja kao što su bisfosfonati nije pokazala dodatnu korist na povećanje BMD-a u odnosu na monoterapiju teriparatida i alendronata (20). Međutim, istovremena primjena drugoga antiresorptivnog lijeka denosumaba i teriparatida rezultirala je većim povećanjem koštane mineralne gustoće lumbalne kralježnice i kuka u odnosu na monoterapiju svakog lijeka (21), ali za sada njihova istovremena primjena nije odobrena u liječenju osteoporoze.

Prema sadašnjim preporukama primjena teriparatida ograničena je s obzirom na dužinu primjene lijeka te na primjenu samo kod teških slučajeva osteoporoze s prijelomima. Razlog za ograničenje dužine primjene teriparatida na 24 mjeseca bili su rezultati pretkliničke toksikološke studije koja je utvrdila veći rizik osteosarkoma kod štakora koji su primali visoke doze teriparatida kroz praktično njihov cijeli životni vijek. Ovaj rizik pojave osteosarkoma nije do tada zabilježen u ljudi, ali ni kasnije u kliničkim ispitivanjima. Međutim, i dalje postoji upozorenje te se savjetuje izbjegavanje teriparatida u pacijenata s rizikom od osteosarkoma, primjerice, kod prethodne radioterapije kostiju (22). Postmarketinško praćenje tijekom 15 godina nije pokazalo viši rizik pojave osteosarkoma kod pacijenata liječenih teriparatidom u odnosu na rizik u općoj populaciji (23). Stoga je FDA u studenom 2020. godine odobrila brisanje upozorenja o riziku za pojavu osteosarkoma kao i ograničenja primjene teriparatida na 24 mjeseca za pacijente s visokim rizikom prijeloma, dok za sada EMA ima i dalje važeće ograničenje primjene uz mjeru opreza.

## Zaključak

Dosadašnja iskustva iz kliničkih ispitivanja te podaci iz svakodnevne kliničke prakse potvrđuju da liječenje teriparatidom povećava BMD i čvrstoću kosti te učinkovito smanjuje rizik od vertebralnih i nevertebralnih prijeloma u žena s osteoporozom u postmenopauzi i muškaraca s teškom osteoporozom, kao i u pacijenata s glukokortikoidima izazvanom osteoporozom (16, 18). Dodatna analiza podataka iz opservacijskih studija također potvrđuje kako teriparatid učinkovito smanjuje rizik od prijeloma kuka za oko 50 %. Podaci iz kliničkih ispitivanja koji upućuju na superiornost teriparatida u odnosu na oralne bisfosfonate u smanjenju prijeloma kralježaka u postmenopauzalnoj osteoporozu potvrđeni su na velikom broju i različitim skupinama pacijenata u svakodnevnoj kliničkoj praksi (17). Međutim, potrebno je dodatno praćenje radi procjene i analize potencijalno boljeg učinka teriparatida u odnosu na antiresorptivne lijekove u smanjenju rizika od nevertebralnih prijeloma. Ovo iskustvo podupire prelazak na prvu liniju primjene teriparatida kod pacijenata s visokim rizikom od prijeloma kralježaka, uz

čvrste dokaze koji opravdavaju ovaj pristup u postmenopausalnoj osteoporozu.

Najnovije smjernice Europske međunarodne zaklade za osteoporozu (IOF) i Europskog društva za kliničku i ekonomsku procjenu osteoporoze i osteoartritisa (ESCEO) preporučuju korištenje prve linije anaboličkog liječenja za pacijente s vrlo visokim rizikom prijeloma (24).

Kombinirano liječenje, iako za sada nije odobreno od strane regulatornih tijela, moglo bi se češće koristiti u kliničkoj praksi za teške slučajeve u budućnosti, a prikupljanje opservacijskih podataka može pomoći u boljem razumijevanju

djelovanja i potencijalne koristi kombinirane terapije za pojedine skupine pacijenata. Osim toga, odobrenje i klinička uporaba biosimilara i generičkog (kemijski sintetiziranog) teriparatida u mnogim zemljama čini ovu terapiju i ekonomski dostupnijom jer se dolaskom biosličnih lijekova u druga područja postigla niža cijena liječenja i bolja dostupnost većem broju pacijenata. Stoga bi nove smjernice i prihvatljivija niža cijena lijekova mogle povećati uporabu teriparatida kao snažnoga anaboličkog lijeka u svakodnevnoj kliničkoj praksi u liječenju teške osteoporoze i smanjenju incidencije prijeloma u rizičnih pacijenata.

## LITERATURA

- Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2001 Jun;16(6):975-84. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.6.975.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR i sur. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH i sur. 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 Oct;87(10):4528-35. doi: 10.1210/jc.2002-020334.
- Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF i sur. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Erratum in: *Lancet.* 2017 Nov 30; Erratum in: *Lancet.* 2018 Dec 1;392(10162):2352.
- Geusens P, Marin F, Kendler DL i sur. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018 May;33(5):783-794. doi: 10.1002/jbmr.3384.
- Langdahl BL, Ljunggren Ö, Benhamou CL i sur. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif Tissue Int.* 2016 Sep;99(3):259-71. doi: 10.1007/s00223-016-0143-5.
- Su CH, Tu PH, Yang TC, Tseng YY. Comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty. *J Spinal Disord Tech.* 2013 Jun;26(4):200-6. doi: 10.1097/BSD.0b013e31823f6298.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S i sur. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):9-17. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.
- 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 Sep;85(9):3069-76. doi: 10.1210/jcem.85.9.6818.
- Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S i sur. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int.* 2005 May;16(5):510-6. doi: 10.1007/s00198-004-1713-3.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest.* 1998 Jul 15;102(2):274-82. doi:

- 10.1172/JCI2799. PMID: 9664068; PMCID: PMC508885.
12. Saag KG, Shane E, Boonen S i sur. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408. Glüer CC, Marin F, Ringe JD i sur. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1355-68. doi: 10.1002/jbmr.1870.
  13. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019 Mar;120:1-8. doi:10.1016/j.bone.2018.09.020.
  14. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB i sur. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018 Mar 21;13(1):33. doi: 10.1007/s11657-018-0439-3.
  15. Burge RT, Disch DP, Gelwicks S, Zhang X, Krege JH. Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):799-809. doi: 10.1007/s00198-016-3888-9.
  16. Hauser B, Alonso N, Riches PL. Review of Current Real-World Experience with Teriparatide as Treatment of Osteoporosis in Different Patient Groups. *J Clin Med.* 2021 Apr 1;10(7):1403. doi: 10.3390/jcm10071403.
  17. Cusano NE, Costa AG, Silva BC, Bilezikian JP. Therapy of osteoporosis in men with teriparatide. *J Osteoporos.* 2011;2011:463675. doi: 10.4061/2011/463675.
  18. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S i sur. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone.* 2018 Nov;116:58-66. doi:10.1016/j.bone.2018.07.013.
  19. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE i sur; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25;349(13):1207-15. doi: 10.1056/NEJMoa031975.
  20. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H i sur. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013 Jul 6;382(9886):50-6. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9.
  21. Minisola S, Cipriani C, Grotta GD i sur. Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Oct 5;11:1759720X19877994. doi: 10.1177/1759720X19877994.
  22. Gilsean A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res.* 2021 Feb;36(2):244-251. doi: 10.1002/jbmr.4188.
  23. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):209. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2020 Apr;31(4):801.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.  
Klinički bolnički centar Osijek  
Huttlerova 4, 31 000 Osijek  
e-mail: jmilasahic@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

8. studenoga 2022./November 8, 2022

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

19. studenoga 2022./November 19, 2022

