



Παραθορμόνη

A. Αναστασιάκης¹, A. Αβραμίδης²

¹Ενδοκρινολόγος, Ενδοκρινολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. “Ιπποκράτειο”, Θεσσαλονίκη

²FACP, αμ. Επ. Καθηγητής, Διευθυντής Ενδοκρινολογικής Κλινικής Γ.Ν.Θ. “Ιπποκράτειο”, Θεσσαλονίκη

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Μηχανισμός δράσης
3. Φαρμακοκινητική
4. Δοσολογία –τρόπος χορήγησης
5. Αποτελεσματικότητα
6. Διατήρηση αποτελέσματος – συνδυασμός με αντιοστεοκλαστικά
7. Ανοχή – ανεπιθύμητες ενέργειες
8. Ενδείξεις – Αντενδείξεις
9. Επιλογή ασθενούς – Παρακολούθηση
10. Περιορισμοί
11. Η εμπειρία της Κλινικής μας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα φάρμακα για την θεραπεία της οστεοπόρωσης (διφωσφορικά, καλσιτονίνη, ραλοξιφένη, τιβολόνη, οιστρογόνα) είναι αντιοστεοκλαστικά, δηλαδή αναστέλλουν την λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, με αποτέλεσμα μείωση της οστικής απορρόφησης και επιβράδυνση του οστικού μεταβολισμού. Τα φάρμακα αυτά έχουν το μειονέκτημα ότι, λόγω σύζευξης, εκτός από την οστική απορρόφηση μειώνουν και τον ρυθμό του οστικού σχηματισμού, οδηγώντας σε δημιουργία παλαιού υπερμεταλλωμένου οστού.

Πάντα υπήρχε η ιδέα χρήσης μιας ουσίας με οστεοβλαστική δράση για την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Ωστόσο, μέχρι πρόσφατα, δεν είχε βρεθεί ένας αποτελεσματικός και ασφαλής οστεοβλαστικός παράγοντας. Το φθόριο, αν και αυξάνει σημαντικά την οστική πυκνότητα, δεν έχει καταφέρει να ελαττώσει την συχνότητα των καταγμάτων και πρακτικά έχει εγκαταλειφθεί. Η αυξητική ορμόνη, ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγων 1 (IGF1) και το στρόντιο είναι ακόμη σε φάση κλινικών δοκιμών. Έτσι η συνθετική παραθορμόνη ή τριπαράτιδη είναι σήμερα το μόνο διαθέσιμο αποτελεσματικό φάρμακο με οστεοαναβολική δράση.

Είναι γνωστό ότι, η χρόνια συνεχής έκθεση σε αυξημένα επίπεδα PTH, όπως π.χ. σε ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό, ασκεί καταβολική επίδραση στον σκελετό, οδηγώντας σε οστεοπόρωση, που προσβάλλει κυρίως το φλοιώδες οστό αφήνοντας σχετικά ανεπηρέαστο το σπογγώδες. Αντιθέτως η διακεκομμένη χορήγηση PTH φαίνεται ότι έχει αναβολική δράση, οδηγώντας σε αύξηση οστικής μάζας.

Η τριπαράτιδη (TRPD) ή ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθορμόνη (recombinant human PTH – rhPTH 1-34) είναι ένα πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από τα 34 πρώτα αμινοξέα του αμινοτελικού άκρου της φυσικής PTH (PTH 1-84), δηλαδή το τμήμα που θεωρείται υπεύθυνο για την άσκηση της βιολογικής δράσης της ορμόνης.

Η πρώτη ένδειξη για την πιθανή ευεργετική επίδραση της PTH στα οστά δόθηκε από τους Bauer, Aub και Albright ήδη από το 1929 (1), οπότε βρέθηκε ότι εκχύλισμα παραθυρεοειδών αύξαινε τον δοκιδωδή ιστό σε ποντίκια. Ακολούθησε η ιστολογική επιβεβαίωση της διέγερσης του οστικού σχηματισμού από τον Selye το 1932 (2). Το 1974 επιτεύχθηκε η συνθετική παρασκευή του μορίου της ανθρώπινης PTH, ενώ το 1980 διεξήχθη η πρώτη κλινική δοκιμή με hPTH 1-34 (3).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Οι υποδοχείς της PTH περιλαμβάνουν:

τον τύπου 1 υποδοχέα της (PTH / PTHrP ή PTH-1R)

τον τύπου 2 υποδοχέα (PTH-2R) και

ένα υποθετικό καρβοξυτελικό υποδοχέα (carboxy-terminal PTH-R).

Η αναβολική δράση της PTH ασκείται μέσω του PTH-1R.

Η rhPTH δεσμεύεται στον PTH-1R στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και αυξάνει την παραγωγή cAMP μέσω διέγερσης G-πρωτεΐνης. Η διέγερση του οστικού σχηματισμού γίνεται με άμεση δράση στους οστεοβλάστες σε όλα τα επίπεδα:

- προάγει την διαφοροποίηση καλυπτήριων κυττάρων και προ-οστεοβλαστών
- διεγείρει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών
- παρατείνει την διάρκεια ζωής τους, αναστέλλοντας την απόπτωση τους

Εκτός όμως από την άμεση διέγερση των οστεοβλαστών φαίνεται ότι η PTH ασκεί την αναβολική της δράση στα οστά και μέσω τοπικής παραγωγής κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων. Έτσι αυξάνει την έκφραση IGF-1 από τα οστικά κύτταρα και διεγείρει την τοπική απελευθέρωση του, που προάγει την σύνθεση κολλαγόνου. Αντίστροφα, τα anti-IGF-1 αντισώματα μπλοκάρουν την αναβολική δράση της PTH. Αλλά και η τοπική συγκέντρωση IGF-2 βρέθηκε σε οστικές βιοψίες ότι αυξάνει με την θεραπεία, τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό. Η τοπική αυτή παραγωγή IGF-2 ίσως έχει καθοριστικό ρόλο για την αύξηση της οστικής μάζας, καθώς θεωρείται ο σημαντικότερος IGF για το ανθρώπινο οστό.

Επίσης κατά την διακοπτόμενη χορήγηση rhPTH αυξάνει η οστεοπροτεγερίνη και ελαττώνεται ο RANKL, ενώ η συνεχής έκθεση σε αυξημένη PTH έχει το αντίθετο ακριβώς αποτέλεσμα.

Άλλες κυτοκίνες, που αυξάνονται τοπικά στο οστό με την διακεκομμένη χορήγηση PTH, είναι οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP). Επίσης αυξάνεται η έκφραση κάποιων γονιδίων όπως του *cbfa-1*, *PPARγ* κ.τ.λ. Όλα αυτά πιθανώς συνεισφέρουν στην αναβολική της δράση.

Η αύξηση του όγκου του οστού θεωρείται αποτέλεσμα δύο διαφορετικών μηχανισμών:

- σχηματισμού οστού χωρίς απορρόφηση (modeling) σε “ήρεμες” (quiescent) οστικές επιφάνειες
 - απορρόφησης και εν συνεχεία σχηματισμού οστού (remodeling) σε “ενεργές” θέσεις οστικής ανακατασκευής, με τον σχηματισμό να υπερέχει σημαντικά της απορρόφησης
- Και οι δύο διεργασίες είναι εμφανείς κατά τον 6^ο μήνα θεραπείας.

Η αύξηση του ρυθμού ανακατασκευής παραδοσιακά σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (υπερθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός). Ωστόσο, ίσως έχει θετική επίδραση στον σκελετό, μειώνοντας τη συσσώρευση μικροκακώσεων μέσω ταχύτερης αντικατάστασης του παλαιού οστού από νέο.

Από ιστολογικές μελέτες αλλά και μελέτες με σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές όπως η *micro-CT*, φαίνεται ότι η rhPTH όχι μόνο αυξάνει την οστική πυκνότητα αλλά βελτιώνει και την μικροαρχιτεκτονική του οστού (4, 5). Έτσι, στο σπογγώδες οστό αυξάνει ο αριθμός και το πάχος των δοκίδων αλλά και η σύνδεση (connectivity) μεταξύ τους (3), ενώ βελτιώνεται και η μορφολογία τους προς μια περισσότερο πεταλοειδή (plate-like) δομή. Στο

φλοιώδες (6) αυξάνει το πάχος του φλοιού αλλά και η εγκάρσια διάμετρος του οστού, λόγω περιοστικής αλλά και ενδοοστικής εναπόθεσης, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη μηχανική αντοχή (για οστά με την ίδια οστική πυκνότητα το μεγαλύτερο μέγεθος συνεπάγεται μεγαλύτερη αντοχή). Αύξηση παρατηρείται και στον αριθμό των πόρων (porosity) του φλοιώδους οστού, η οποία είναι μέγιστη τον 6^ο μήνα αγωγής. Ωστόσο αυτή δεν θεωρείται ότι επιβαρύνει τις μηχανικές ιδιότητες του οστού. Η χορήγηση της rhPTH δεν σχετίζεται με εμφάνιση οστεομαλακίας ή υφαντού (woven) οστού (5).

Μετά θεραπεία με rhPTH η οστική μάζα αυξάνει περισσότερο στις θέσεις σπογγώδους οστού παρά στο φλοιώδες. Δεδομένου ότι η rhPTH διεγείρει στον οστικό σχηματισμό, αυτό πιθανώς οφείλεται στον ταχύτερο ρυθμό ανακατασκευής που εμφανίζει το σπογγώδες οστό.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Μετά την υποδόρια ένεση του, το φάρμακο απορροφάται ταχέως. Η μέγιστη συγκέντρωση της rhPTH στο αίμα παρατηρείται 30 λεπτά αργότερα. Στην συνέχεια μειώνεται συνεχώς ώστε 3 ώρες μετά να είναι μη ανιχνεύσιμη. Ο μεταβολισμός και η κάθαρση, όπως και με την φυσική PTH, γίνονται κυρίως από το ήπαρ, τον νεφρό και τον σκελετό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του μορίου είναι περίπου 10 λεπτά.

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ - ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Η τεριπαρατίδη έχει χορηγηθεί σε δόση 20μg, 25μg και 40μg ημερησίως στα πλαίσια των προκλινικών και κλινικών δοκιμών. Επίσης έχει χορηγηθεί πειραματικά και σε εβδομαδιαία υποδόρια ένεση σε διάφορες δόσεις (7, 8). Η αύξηση της οστικής πυκνότητας και η μείωση του κινδύνου κατάγματος στις δοκιμές αυτές ήταν δόσοεξαρτώμενη. Ωστόσο και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αυξανόταν με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Έτσι η δόση με την οποία έχει εγκριθεί και κυκλοφορεί το φάρμακο στην αγορά είναι τα 20μg ημερησίως.

Η χορήγηση γίνεται με υποδόρια ένεση της ουσίας στην κοιλιά ή στον μηρό, κατά τρόπο ανάλογο της ινσουλίνης. Η χρονική στιγμή εκτέλεσης της ένεσης συνιστάται να είναι σταθερή, κατά προτίμηση το πρωί και δεν επηρεάζεται από τον χρόνο λήψης της τροφής. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Λόγω τεχνικών δυσκολιών στην χρήση του σκευάσματος ιδίως από ηλικιωμένα άτομα, καταβάλλονται προσπάθειες να βρεθεί ένας βολικότερος τρόπος χορήγησης του. Δεδομένου ότι ως πεπτιδική ορμόνη δεν μπορεί να χορηγηθεί από στόματος, έχει δοκιμαστεί πειραματικά, με ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα, η απορρόφηση μέσω πνευμόνων (9), ενώ και διαδερμική χορήγηση PTH 1-34 με εφαρμογή αυτοκόλλητου 30μg (macroflux patch) στο βραχίονα είχε ανάλογη βιοχημική επίδραση με την υποδόρια ένεση (10). Επίσης έχει δοκιμαστεί η ενδορρινική χορήγηση PTH 1-34. Και αυτή ήταν καλά ανεκτή, ασφαλής και

αποτελεσματική μετά 3 μήνες θεραπείας (11).

Μια εναλλακτική προσέγγιση μπορεί στο μέλλον να αποτελέσει η χρήση ασβεστιολυτικών παραγόντων (calciolytics), που δεσμεύουν τους αισθητήρες ασβεστίου (ασβεστιοστάτη) στα παραθυροειδικά κύτταρα διεγείροντας την έκκριση PTH, η οποία θα μπορούσε να δρα αναβολικά στο σκελετό (12). Επίσης μελετάται η χρήση αναλόγων PTH που θα διεγείρουν μόνο τον PTH-1R, ασκώντας εκλεκτικά μόνο την οστεοαναβολική δράση της ορμόνης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι δείκτες οστικού σχηματισμού αυξάνονται ήδη από τους πρώτους μήνες αγωγής, αρχικά οι δείκτες οστικού σχηματισμού (μέγιστη διέγερση στους πρώτους 3 μήνες) και στη συνέχεια και οι δείκτες οστικής απορρόφησης, ενώ η βελτίωση της δομής του οστού γίνεται εμφανής μετά 12-24 μήνες (13). Η ποιότητα ζωής εμφανίζεται επίσης βελτιωμένη μετά την θεραπεία (14), με μείωση του άλγους στην πλάτη (back pain). Διενεργούνται ήδη προκλινικές δοκιμές σε πειραματόζωα, με σκοπό να εκτιμήσουν την επίδραση της PTH στην συντόμευση του χρόνου επούλωσης καταγμάτων ισχίου.

Η αντικαταγματική επίδραση της TPTD είναι ανεξάρτητη από το ρυθμό οστικού μεταβολισμού (turnover) κατά την έναρξη της αγωγής. Η απάντηση στην αγωγή φαίνεται ότι δεν εξαρτάται από την ηλικία, την αρχική οστική πυκνότητα, τον αριθμό ή την θέση των καταγμάτων (15).

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τεριπαρατίδη ίσως υποεκτιμάται όταν αυτή κρίνεται μόνο με την μεταβολή της οστικής πυκνότητας, που προσδιορίζει η DEXA, διότι:

- η κρυστάλλωση (επιμετάλλωση) του οστού είναι μικρότερη, ιδίως τους πρώτους 6 –12 μήνες θεραπείας, επειδή το οστό είναι νεαρότερο λόγω ταχύτερου ρυθμού ανακατασκευής
- η αύξηση της διαμέτρου των φλοιωδών οστών, λόγω περιοριστικής εναπόθεσης νεοσχηματισμένου οστού με την αγωγή, αυξάνει την ισχύ του οστού χωρίς αυτό να απεικονίζεται στην μέτρηση της BMD (16)
- η DEXA υπολογίζει μόνο την ποσότητα του οστού, ενώ αδυνατεί να αξιολογήσει την εξίσου σημαντική για την μηχανική αντοχή μικροαρχιτεκτονική του

Καλύτερη εκτίμηση της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού παρέχεται με την ποσοτική αξονική τομογραφία (pQCT), η οποία απεικονίζει το σώμα του σπονδύλου, παρακάμπτοντας σφάλματα από οστεόφυτα και επασβεστώσεις κοιλιακής αορτής. Υπάρχει πλέον σε ερευνητικό επίπεδο και η δυνατότητα εκτίμησης της μικροαρχιτεκτονικής με “εικονική” βιοψία του οστού χρησιμοποιώντας υπερουαίσθητες τεχνικές, όπως η Μαγνητική Τομογραφία υψηλής ανάλυσης (high resolution ή micro-MRI) και η τρισδιάστατη Ποσοτική Αξονική Τομογραφία (3D pQCT).

Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η οστική πυκνότητα αυξάνει σημαντικά στην σπονδυλική στήλη (>10%), λιγότερο στο ισχίο (3-4%),

όπου η αύξηση εμφανίζεται πιο όψιμα (17) ενώ στην κερκίδα παραμένει σταθερή ή εμφανίζει ήπια μείωση. Η τελευταία αποδίδεται στην αύξηση της διαμέτρου του οστού, που δίνει μια “ψευδή” εικόνα μείωσης της BMD και στην συνυπάρχουσα αύξηση του αριθμού πόρων (porosity). Ωστόσο η αύξηση του αριθμού πόρων δεν φαίνεται να επηρεάζει την μηχανική αντοχή, καθώς εντοπίζεται κυρίως ενδοφλοιϊκά, όπου η μηχανικά επίδραση είναι μικρή και αντισταθμίζεται από την αύξηση του όγκου του φλοιώδους οστού (18), ενώ η pQCT έχει δείξει ευεργετική μεταβολή της αρχιτεκτονικής και στην κερκίδα ασθενών υπό αγωγή με τεριπαρατίδη (19).

Το 1997 ο Lindsay και συνεργάτες δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη μελέτη (20) διάρκειας 3 ετών με χορήγηση 25μg TPTD σε 17 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έπαιρναν ήδη HRT. Οι ασθενείς συγκρίθηκαν με 17 άλλες ασθενείς που έπαιρναν μόνο HRT. Στο τέλος της μελέτης η αύξηση της BMD στη σπονδυλική στήλη ήταν 13%, στο ισχίο 2,7% και η μέση αύξηση της περιεκτικότητας σε άλατα (BMC) ήταν 8% στην ομάδα της TPTD ενώ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στην ομάδα ελέγχου.

Μελέτη ορόσημο αποτέλεσε η Fracture Prevention Trial (21), η οποία μελέτησε 1637 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και κατάγμα, που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιστεοπορωτική αγωγή. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις (3) ομάδες που έλαβαν placebo, 20μg TPTD ή 40μg TPTD. Μετά διάστημα 19 μηνών στην ομάδα που έλαβε 40μg η αύξηση της οστικής πυκνότητας ήταν 13,7% στην σπονδυλική στήλη έναντι 9,7% στην ομάδα που έλαβε 20μg, 3,6 στο ισχίο vs 2,6% και η μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος 69% vs 65% και μη σπονδυλικού 54% vs 53%. Επίσης παρατηρήθηκε μείωση του άλγους στην πλάτη (back pain) κατά 26%.

Και στους άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση ή υπογοναδισμό, η θεραπεία με τεριπαρατίδη εμφανίζει την ίδια θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα σπονδυλικής στήλης και ισχίου, αλλά και τις ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες (22).

Ανάλογη αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση του κινδύνου κατάγματος, έχει αποδειχθεί και σε ασθενείς με οστεοπόρωση από κορτικοειδή (23).

Τέλος, η τεριπαρατίδη έχει χρησιμοποιηθεί και για την πρόληψη της οστεοπόρωσης που προκαλείται από θεραπευτική χορήγηση GnRH αναλόγων. Η αγωγή όχι μόνο διατήρησε, αλλά αύξησε την BMD στην σπονδυλική στήλη κατά 2,1-3,4% και την διατήρησε σταθερή στο ισχίο, χωρίς να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των GnRH αναλόγων (24).

Σε σύγκριση με την αλενδρονάτη σε δόση 10mg, η τεριπαρατίδη σε δόση 40μg μετά 14 μήνες θεραπείας σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, αύξησε περισσότερο την οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη (12,2% vs 5,6%), το ισχίο (4,7% vs 2,5%) και την BMC (15,1 vs 6,6%) ενώ μείωσε την BMD στην κερκίδα κατά 3,4% έναντι αύξησης 0,2% της αλενδρονάτης. Όπως αναμενόταν η επίδραση των δύο φαρμάκων στους δείκτες οστικού μεταβολισμού ήταν αντίθετη (25). Σε άλλες μελέτες σύγκρισης των δύο φαρμάκων

τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα για την σπονδυλική στήλη, ενώ στο ισχίο η παραθορμόνη φαίνεται να είναι περισσότερο (26) ή λιγότερο (27) αποτελεσματική από την αλενδρονάτη. Εδώ η διαφορά φαίνεται να εξαρτάται και από την διάρκεια λήψης της αγωγής, καθώς η αύξηση της οστικής πυκνότητας του ισχίου με την παραθορμόνη είναι μεγαλύτερη όψιμα, μετά το πρώτο έτος θεραπείας.

Πάντως υπάρχει σημαντική διακύμανση της απάντησης του σκελετού στην PTH από άτομο σε άτομο. Κανένας βιοχημικός δείκτης ούτε το BMI ή η BMD βρέθηκε να ευθύνονται γι' αυτή την ετερογένεια (28).

Άλλα τμήματα του μορίου της PTH (PTH 1-84, PTH 1-38) ή του πεπτιδίου που σχετίζεται με την PTH (PTHrP 1-36) καθώς και ανάλογα της PTH (SDZ-PTH-893) βρίσκονται επίσης υπό δοκιμή και φαίνεται ότι επίσης ασκούν ευεργετική επίδραση στην οστική μάζα. Φαίνεται πως όλες αυτές οι ουσίες δρουν μέσω ενός κοινού PTH / PTHrP υποδοχέα. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ αυτών των ανάλογων πεπτιδίων έχουν διεξαχθεί σε μοντέλα πειραματόζωων και δείχνουν κάποιες διαφορές υπέρ του ενός ή του άλλου, που πιθανώς είναι δόσοεξαρτώμενες (29-32).

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ – ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕ ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΑ

Στόχος της θεραπείας με τεριπαρατίδη στην πράξη είναι η μείωση του κινδύνου κατάγματος σ' ένα αποδεκτό επίπεδο και στη συνέχεια η διατήρηση αυτού του χαμηλού κινδύνου όσο το δυνατόν περισσότερο. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας είναι αμφιλεγόμενη, αλλά η πλειοψηφία των ερευνητών την χορηγεί για περισσότερο από δύο έτη. Τουλάχιστον στα πειραματόζωα, η ισόβια αγωγή οδηγεί σε διαταραγμένη αρχιτεκτονική και μηχανικές ιδιότητες (33), ενώ στις μελέτες σε ανθρώπους το μέγιστο διάστημα χορήγησης της ήταν τα τρία έτη. Λογικά λοιπόν εγείρεται το ερώτημα, πως θα διατηρηθεί το θετικό αποτέλεσμα στον σκελετό, μετά την διακοπή της θεραπείας.

Σε ένα σκέλος της μελέτης PaTH (27) 119 γυναίκες, που είχαν λάβει PTH 1-84 100μg για ένα έτος, τυχαιοποιήθηκαν να πάρουν το επόμενο έτος αλενδρονάτη 10 mg ή placebo. Η οστική πυκνότητα, όπως εκτιμήθηκε τόσο με DEXA όσο και με QCT, ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της αλενδρονάτης. Δηλαδή η αντιοστεοκλαστική αγωγή μετά την αγωγή με PTH αυξάνει επιπλέον την BMD, ενώ αν ο ασθενής μείνει χωρίς αγωγή υπάρχει μικρή μείωση, χωρίς αυτή να φτάνει τα προ της PTH επίπεδα. Η μείωση αυτή της BMD με την διακοπή της τεριπαρατίδης είναι πιο έντονη στο σπογγώδες οστό. Από τις ασθενείς που συμμετείχαν στην Fracture Prevention Trial (21) το 77% συνέχισε να παρακολουθείται για 39 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας. Στη διάρκεια της φάσης παρακολούθησης, ο κίνδυνος κατάγματος ήταν πολύ μεγαλύτερος για την αρχική ομάδα ελέγχου, ενώ παρέμεινε μειωμένος, αν και σε μικρότερο βαθμό για τις ασθενείς που είχαν λάβει τεριπαρατίδη 20 ή 40μg (47% και 49% αντίστοιχα, μετά 18 μήνες) (34). Στις ασθενείς που μετά την TRTD έλαβαν διφωσφονικά υπήρχε μια ήπια επιπλέον ενίσχυση του αποτελέσματος (21, 35). Αλλά και σε

ασθενείς με οστεοπόρωση από κορτικοειδή η αύξηση της BMD παρέμεινε ένα έτος μετά την θεραπεία (36). Ανάλογα αποτελέσματα έδειξε και η φάση 30 μηνών παρακολούθησης, μετά ένα έτος θεραπεία, ανδρών με οστεοπόρωση ιδιοπαθή ή λόγω υπογοναδισμού (37). Η οστική πυκνότητα μειώθηκε λίγο αλλά δεν επέστρεψε στα προ θεραπείας επίπεδα, ενώ και η μείωση του κινδύνου κατάγματος διατηρήθηκε. Και εδώ, η άμεση έναρξη αντιοστεοκλαστικών μετά την διακοπή τεριπαρατίδης, όχι μόνο προλαμβάνει την απώλεια αλλά οδηγεί και σε μια επιπλέον αύξηση της οστικής μάζας (38).

Ενώ τα αντιοστεοκλαστικά έχουν ρόλο στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μετά την θεραπεία με τεριπαρατίδη, δεν φαίνεται να προσφέρουν κάτι παραπάνω όταν συγχρηγοούνται μ' αυτή. Μελέτες συνδυασμένης αγωγής έχουν γίνει με οιστρογόνα (20) και κυκλικά με καλσιτονίνη (6) σε ασθενείς με οστεοπόρωση μετεμμηνοπαυσιακή ή από γλυκοκορτικοειδή. Η συνδυασμένη αγωγή δεν φάνηκε να πλεονεκτεί έναντι της μονοθεραπείας με τεριπαρατίδη. Αντιθέτως θεωρητικά η δράση του ενός φαρμάκου (αύξηση του ρυθμού ανακατασκευής) ανταγωνίζεται την δράση του άλλου (μείωση του ρυθμού ανακατασκευής). Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε τόσο στους άνδρες (26) όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (27), όπου η συγχρηγήση αλενδρονάτης και τεριπαρατίδης 40μg ή παραθορμόνης 1-84 100μg αντίστοιχα, οδήγησε σε μικρότερη αύξηση της οστικής πυκνότητας από την μονοθεραπεία με παραθορμόνη, τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και στο ισχίο (μελέτη PaTH).

Σε πειραματικό επίπεδο η συγχρηγήση rhPTH και ινσουλίνης σε διαβητικούς επίμυες εμφάνισε μεγαλύτερη βελτίωση της οστικής μάζας και αντοχής από τον κάθε παράγοντα χωριστά, ενθαρρύνοντας την συγχρηγήση της τεριπαρατίδης με άλλους αναβολικούς παράγοντες στο μέλλον (39).

Εκτός από την σύγχρονη φαίνεται ότι και η προηγούμενη χρήση αντιοστεοκλαστικών μετριάξει κάπως το θετικό αποτέλεσμα της τεριπαρατίδης, και μάλιστα σε βαθμό ανάλογο με την καταστολή των δεικτών οστικού μεταβολισμού που επιτυγχάνουν. Έτσι σε ασθενείς που έλαβαν τεριπαρατίδη, η προηγούμενη θεραπεία με ραλοξιφένη οδήγησε σε αύξηση της BMD, σε βαθμό ανάλογο με ασθενείς που δεν είχαν λάβει πριν καμία αγωγή. Αντίθετα η προηγηθείσα αγωγή με αλενδρονάτη εμπόδισε την αύξηση BMD ιδίως κατά το πρώτο εξάμηνο της θεραπείας (40). Ίσως η επίδραση της TPTD καθυστερεί να εμφανιστεί λόγω πιο κατασταλμένου ρυθμού οστικού μεταβολισμού.

ΑΝΟΧΗ – ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Γενικά το φάρμακο είναι καλά ανεκτό. Ως συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ζάλη (2,6%), κράμπες των κάτω άκρων (2%), και σπανιότερα ναυτία, κεφαλαλγία και αρθραλγίες. Σπάνια, στην διάρκεια των κλινικών δοκιμών αλλά και στην κλινική πράξη, αναφέρθηκαν και σποραδικά επεισόδια ορθοστατικής υπότασης. Τα επεισόδια αυτά εμφανίζονται από τις πρώτες δόσεις και συνήθως υποχωρούν αυτομάτως χωρίς να απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Σπάνιος επίσης είναι ο ερεθισμός στο σημείο της ένεσης.

Από την προσωπική μας εμπειρία, επί ύπαρξης συμπτωμάτων, η μετατόπιση της ώρας ένεσης του φαρμάκου προ της κατάκλισης, συχνά μετριάξει τις ενοχλήσεις. Έτσι, προτιμάται σ' αυτές τις περιπτώσεις και φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική, παρότι δεν μειείται τον φυσιολογικό κικκάδιο ρυθμό έκκρισης της PTH.

Από τις βιοχημικές παραμέτρους έχει παρατηρηθεί:

- παροδική αύξηση του ασβεστίου ορού 4-6 ώρες μετά την ένεση στην πλειοψηφία των ασθενών, συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων. Ελίμονη ήπια υπερασβεστιαμία αναφέρεται σε ποσοστό 11% στη δόση των 20μg.
- μέση αύξηση του ασβεστίου ούρων 24ωρου κατά 30mg/dl (συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων – δεν προκαλεί κλινικό πρόβλημα)
- αύξηση ουρικού οξέος ορού κατά 13-25%

Αυτές οι μεταβολές αναστρέφονται με την διακοπή της αγωγής.

Η λειτουργία των παραθυρεοειδών δεν φαίνεται να καταστέλλεται από την thPTH ως και μετά 3έτη θεραπείας (41). Επίσης δεν παρατηρούνται επασβεστώσεις των μαλακών μοριών.

Η αρτηριακή πίεση και η συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν μεταβάλλεται στους ασθενείς υπό αγωγή με thPTH.

Σχετική ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια της thPTH, είχε προκληθεί μετά τη διαπίστωση αύξησης της συχνότητας οστεοσαρκώματος, σε μελέτες με χορήγηση μεγάλων δόσεων του φαρμάκου (3 ως 60 φορές μεγαλύτερες από τη χορηγούμενη στους ανθρώπους δόση) ισοβίως σε επίμνες (42). Λόγω αυτού του ευρήματος, το 1998 διακόπηκαν πρώιμα όλες οι κλινικές μελέτες με την τριπαρατίδη, μεταξύ των οποίων και η Fracture Prevention Trial. Η εμφάνιση νεοπλασμάτων των οστών στους επίμνες φαίνεται ότι σχετίζεται άμεσα με την δόση αλλά και την διάρκεια της θεραπείας (43). Ωστόσο οι πολλές μελέτες που ακολούθησαν, τόσο σε πειραματόζωα (ποντίκια, πιθήκους) όσο και οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους με τις συνήθειες θεραπευτικές δόσεις, δεν έδειξαν αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος με την thPTH (21). Εξάλλου οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή δεν εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα οστεοσαρκώματος. Σε καμία μελέτη δεν βρέθηκε αύξηση της συχνότητας άλλης κακοήθειας μετά αγωγή με thPTH.

Ενδιαφέρον είναι ότι η PTH 1-84 βρέθηκε σε μια μελέτη να προκαλεί πολύ χαμηλότερα ποσοστά καρκινογένεσης στους επίμνες, σε όλες τις δόσεις, σε σύγκριση με την PTH 1-34. Και τα 2 πεπτίδια περιέχουν την αμινοτελική περιοχή που ενεργοποιεί τον υποδοχέα PTH-1R προκαλώντας τις αναβολικές επιδράσεις. Αλλά η PTH 1-84 περιέχει και την καρβοξυτελική περιοχή που ενεργοποιεί διαφορετικό υποδοχέα. Η δέσμευση αυτού του υποδοχέα ίσως παίζει ρόλο στην αποφυγή της καρκινογένεσης (44).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ - ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Στις ΗΠΑ η τριπαρατίδη έχει πάρει έγκριση από τον FDA από τον Νοέμβριο του 2002 ως FORTEO inj, με ένδειξη την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση αλλά και την ανδρική

πρωτοπαθή ή συνεπεία υπογοναδισμού. Ως μέγιστη διάρκεια αγωγής έχουν καθοριστεί οι 24 μήνες. Στην Ευρώπη πήρε έγκριση τον Ιούνιο 2003 και στην Ελλάδα κυκλοφορεί από τον Οκτώβριο 2003 με το όνομα FORSTEO inj, με ένδειξη μόνο την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και μέγιστη διάρκεια χορήγησης τους 18 μήνες.

Ασθενείς κατάλληλοι για θεραπεία με τεριπαρατίδη είναι:

- ✓ γυναίκες με σοβαρή μετεμμηνοπαυσιακή – γεροντική οστεοπόρωση
- ✓ άνδρες με οστεοπόρωση ιδιοπαθή ή λόγω υπογοναδισμού
- ✓ άτομα με οστεοπόρωση από κορτικοειδή
- ✓ άτομα υπό αγωγή με ανάλογα GnRH

ιδίως εάν έχουν σοβαρή οστεοπόρωση, με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για κάταγμα, ή ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος ή υπέστησαν κάταγμα υπό αγωγή με αντιοστεοκλαστικά.

Όσον αφορά την ατελή οστεογένεση, αν και δεν υπάρχει επίσημη ένδειξη για χρήση της τεριπαρατίδης θεραπευτικά, ούτε μελέτες που να την στηρίζουν, στις ΗΠΑ αναφέρθηκαν μεμονωμένα περιστατικά με σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας, όταν τους χορηγήθηκε στην κλινική πράξη.

Χρήση της τεριπαρατίδης ως θεραπεία υποκατάστασης σε υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς δεν προτείνεται καθώς, η διακεκομμένη χορήγηση της στην δόση των 20μg, έχει βραχύχρονη επίδραση στο ασβέσιο ορού. Ωστόσο, χορήγηση δύο ενέσεων ημερησίως επί 3 έτη σε υποπαραθυρεοειδικούς ασθενείς, διατήρησε καλά επίπεδα ασβεστίου ορού χωρίς την ανεπιθύμητη υπερασβεστιουρία που προκαλεί η θεραπεία με καλσιτριόλη (45).

Σε ασθενείς με οστεομαλακία και χαμηλά επίπεδα 25(OH) D, η θεραπεία με τεριπαρατίδη δεν είναι αποτελεσματική.

Σε πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή οστεοπόρωση η τεριπαρατίδη δεν έχει δοκιμαστεί θεραπευτικά. Πιθανώς η χρονίως αυξημένη ΡΤΗ, που έχουν τα άτομα αυτά λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, να δρα ανταγωνιστικά στον οστικό μεταβολισμό.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη οστεοσαρκώματος, στους οποίους προτείνεται να αποφεύγεται η θεραπεία με ΤΡΤΔ είναι άτομα με:

- v. Paget
- ανεξήγητη αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης
- ανοιχτές επιφύσεις (παιδιά, νέοι)
- ιστορικό εξωτερικής ακτινοβολίας του σκελετού (θεραπεία λεμφώματος, Α/Θ μετά Ca μαστού-έχει αναφερθεί οστεοσάρκωμα στέρνου ως και 20 έτη μετά)

Επίσης η αγωγή δεν ενδείκνυται σε άτομα με:

- ιστορικό κακοηθειών των οστών ή οστικές μεταστάσεις άλλων νεοπλασμάτων
- άλλες μεταβολικές νόσους των οστών (υπερθυρεοειδισμό, υπερπαραθυρεοειδισμό κ.τ.λ)
- ρουμπάροχουσα υπερασβεστιαμία

- πρόσφατη ή ενεργό νεφρολιθίαση
 - αιματολογικές κακοήθειες και καρκίνο μαστού και προστάτη, διότι έχουν βρεθεί υποδοχείς ΡΤΗ σε μονοκύτταρα και σε καρκινικά κύτταρα μαστού και προστάτη
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την λήψη της τεριπαρατίδης από ασθενείς με ηπατική, νεφρική ή καρδιαγγειακή νόσο. Συνιστάται προσοχή κατά την χορήγηση της σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Πριν την έναρξη της θεραπείας συνιστάται να γίνεται προσδιορισμός:

- ασβεστίου ορού
- ασβεστίου ούρων
- λευκωματίνης ορού για διόρθωση του ολικού ασβεστίου
- αλκαλικής φωσφατάσης
- ΡΤΗ πλάσματος προς αποκλεισμό υπερπαραθυρεοειδισμού
- 25 (OH) D

Η παρακολούθηση ασθενούς υπό αγωγή με τεριπαρατίδη στην κλινική πράξη πρέπει να περιλαμβάνει μέτρηση ανά 6μηνο:

- ✓ ασβεστίου ορού, τουλάχιστον 16 ώρες μετά την προηγούμενη ένεση
- ✓ ασβεστίου ούρων
- ✓ αλκαλικής φωσφατάσης (δείκτης αποτελεσματικότητας αγωγής)

Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας περιλαμβάνει ετησίως:

- > κλινική εξέταση (μέτρηση ύψους, πόνος στην πλάτη κ.τ.λ.)
- > μέτρηση οστικής πυκνότητας με DEXA σε ΣΣ και ισχίο. Δεν έχει νόημα η μέτρηση της BMD νωρίτερα (π.χ. στους 6 μήνες), καθώς δεν απεικονίζει μεταβολές ή μπορεί να δείξει ακόμη και μείωση οστικής μάζας, κυρίως στο ισχίο. Αυτή αποδίδεται στην ανεπαρκή ακόμη μετάλλωση του νεοσχηματισθέντος οστού
- > προσδιορισμό τυχόν μεταβολής του Δείκτη Σπονδυλικής Παραμόρφωσης (SDI – Spinal Deformity Index) με απλές ακτινογραφίες ή καλύτερα με DVA ή IVA (Dual energy ή Instant Vertebral Assessment) που απεικονίζει ευκρινέστερα την ΣΣ και πραγματοποιείται στην συσκευή DEXA ταυτόχρονα με την μέτρηση της BMD
- > μέτρηση της οστικής μάζας με QCT πλεονεκτεί απεικονιστικά της DEXA, αλλά ο μεγαλύτερος χρόνος εκτέλεσης της, η σημαντικά μεγαλύτερη ακτινοβολία και το κόστος της δεν επιτρέπουν την χρησιμοποίησή της στην καθημερινή πράξη
- > η χρησιμότητα προσδιορισμού των δεικτών οστικού μεταβολισμού, ως μέτρο αξιολόγησης της θεραπείας, δεν έχει διευκρινιστεί. Οι περισσότεροι ερευνητές και κλινικοί γιατροί πάντως προσδιορίζουν ένα δείκτη οστικού σχηματισμού και έναν απορρόφησης, για να επιβεβαιώσουν την επίδραση της αγωγής κατά τους πρώτους 3 -6 μήνες, όταν οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν εμφανίζουν ακόμη τις αναμενόμενες μεταβολές.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Σχετικά μειονεκτήματα της θεραπείας με τεριπαρατίδη αποτελούν:

- Η ανάγκη καθημερινής υποδόριας ένεσης του φαρμάκου
- Η ανάγκη εκπαίδευσης του ασθενούς για τον τρόπο εκτέλεσης της ένεσης (ανάλογη διαδικασία με τους διαβητικούς υπό ινσουλίνη)
- Οι περιορισμοί στην συντήρηση (αυστηρά 2-8° C) και μεταφορά του φαρμάκου (χρήση ειδικής μονωτικής συσκευής).
- Το κόστος

Η ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΑΣ

Η κλινική μας χορήγησε τεριπαρατίδη σε 12 ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση στα πλαίσια της μελέτης EUROFORS (European Study of Forsteo) τα πρώτα συμπεράσματα της οποίας ανακοινώθηκαν στο 26^ο Ετήσιο Συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρίας Μελέτης του Οστικού Μεταβολισμού (ASBMR). Δύο ασθενείς έχουν συμπληρώσει ενάμισι έτος και οι υπόλοιποι έχουν συμπληρώσει ένα έτος θεραπείας με 20μg TPTD καθημερινά. Τα πρώτα αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, αν και παρατηρήθηκε σημαντική διακύμανση στην αύξηση της.

Μετά την είσοδο του φαρμάκου στην Ελληνική αγορά, πολλοί ασθενείς μας με εγκατεστημένη οστεοπόρωση έχουν επίσης λάβει τεριπαρατίδη. Οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν μέχρι στιγμής, σε σύνολο 27 ασθενών με διάρκεια θεραπείας πάνω από 6 μήνες, ήταν ζάλη και ναυτία σε τέσσερις (4), οστικά άλγη σε τρεις (3) και ήπια παροδική υπερασβεστιαμία σε δύο (2) ασθενείς. Μια ασθενής μας εμφάνισε ορθοστατική υπόταση και άλλη μια επεισόδιο κωλικού νεφρού. Μέτρια αύξηση, μέσα στα φυσιολογικά όρια, εμφάνισε η αλκαλική φωσφατάση και το ουρικό οξύ ορού σε όλες τις ασθενείς. Ήπια αύξηση, μέσα στα φυσιολογικά όρια, παρατηρήθηκε και στο ασβέστιο ούρων 24ωρου.

Σε καμία από τις ασθενείς η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν ήταν εμμένουσα ή τόσο έντονη ώστε να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bauer W, Aub J, Albright F. Studies of calcium and phosphorus metabolism. J Exp Med 1929; 49:145-162.
2. Selye H. On the stimulation of new bone formation with parathyroid extract and irradiated ergosterol. Endocrinology 1932; 16:547-558.
3. Reeve J, Meunier P, Parsons J, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. Br Med J 1980; 280:1340-1344.
4. Misof B, Roschger P, Cosman F, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration

- on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1150-1156.
5. Jiang Y, Zhao J, Mitlak B, Wang O, Genant H, Eriksen E. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1932-1941.
 6. Hodsman A, Kiesel M, Adachi J, Fraher L, Watson P. Histomorphometric evidence for increased bone turnover without change in cortical thickness or porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27:311-318.
 7. Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 1999; 9:296-306.
 8. Okimoto N, Tsurukami H, Okazaki Y, et al. Effects of a weekly injection of human parathyroid hormone (1-34) and withdrawal on bone mass, strength, and turnover in mature ovariectomized rats. *Bone* 1998; 22:523-531.
 9. Pfutzner A, Flacke F, Pohl R, et al. Pilot study with technosphere/PTH(1-34) – a new approach for effective pulmonary delivery of parathyroid hormone (1-34). *Horm Metab Res* 2003; 35:319-323.
 10. Gopalakrishnan V, Hwang S, Loughrey H, et al. Administration of ThPTH to humans using Macroflux® transdermal technology results in the rapid delivery of biologically active PTH. *J Bone Miner Res* 2004; 19:460.
 11. Matsumoto T, Shiraki M, Nakamura T, Hagino H, Inuma H. Daily nasal spray of hPTH(1-34) for 3 months increases bone mass in osteoporotic subjects. *J Bone Miner Res* 2004; 19:44.
 12. Nemeth E. Calcimimetic and calcilytic drugs: just for parathyroid cells? *Cell Calcium* 2004; 35:283-289.
 13. Lane N, Sanchez S, Genant H, Jenkins D, Arnaud C. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:434-442.
 14. Oglesby A, Minshall M, Shen W, Xie S, Silverman S. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *J Rheumatol* 2003; 30:1579-1583.
 15. 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.
 16. Parfitt A. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1741-1743.
 17. Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate—a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003; 349:1277-1279.
 18. Sato M, Westmore M, Ma Y, et al. Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res* 2004; 19:623-629.

19. Zanchetta J, Bogado C, Ferretti J, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:539-543.
20. 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; 350:550-555.
21. Neer R, Arnaud C, Zanchetta J, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
22. Orwoll E, Scheele W, 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.
23. Rehman Q, Lang T, Arnaud C, Modin G, Lane N. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:77-81.
24. Finkelstein J, Klibanski A, Arnold A, Toth T, Hornstein M, Neer R. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1067-1073.
25. Body J, Gaich G, Scheele W, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4528-4535.
26. Finkelstein JS HA, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer, RM. Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 2003:1216-1226.
27. Black D, Greenspan S, Ensrud K, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1207-1215.
28. Rosen C. What's new with PTH in osteoporosis: where are we and where are we headed? *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15:229-233.
29. Fox J. Developments in parathyroid hormone and related peptides as bone-formation agents. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2:338-344.
30. Frolik C, Cain R, Sato M, et al. Comparison of recombinant human PTH(1-34) (LY333334) with a C-terminally substituted analog of human PTH-related protein(1-34) (RS-66271): In vitro activity and in vivo pharmacological effects in rats. *J Bone Miner Res* 1999; 14:163-172.
31. Stewart A, Cain R, Burr D, Jacob D, Turner C, Hock J. Six-month daily administration of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein peptides to adult ovariectomized rats markedly enhances bone mass and biomechanical properties: a comparison of human parathyroid hormone 1-34, parathyroid hormone-related protein 1-36, and SDZ-parathyroid hormone 893. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1517-1525.
32. Horwitz M, Tedesco M, Sereika S, Hollis B, Garcia-Ocana A, Stewart A. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1603-1609.
33. Sato M, Vahle J, Schmidt A, et al. Abnormal bone architecture and biomechanical properties

- with near-lifetime treatment of rats with PTH. *Endocrinology* 2002; 143:3230-3242.
34. Lindsay R, Scheele W, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164:2024-2030.
 35. Rittmaster R, Bolognese M, Ettinger M, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2129-2134.
 36. Lane N, Sanchez S, Modin G, Genant H, Pierini E, Arnaud C. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15:944-951.
 37. Kaufman J, 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* 2004; [Epub ahead of print].
 38. Kurland E, Heller S, Diamond B, McMahon D, Cosman F, Bilezikian J. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004; 3 [Epub ahead of print].
 39. Suzuki K, Miyakoshi N, Tsuchida T, Kasukawa Y, Sato K, Itoi E. Effects of combined treatment of insulin and human parathyroid hormone(1-34) on cancellous bone mass and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Bone* 2003; 33:108-114.
 40. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19:745-751.
 41. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid responsiveness in postmenopausal women with osteoporosis during treatment with parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:788-790.
 42. Barbehenn E, Lurie P, Wolfe S. Osteosarcoma risk in rats using PTH 1-34. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12:383.
 43. Vahle J, Long G, Sandusky G, Westmore M, Ma Y, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32:426-438.
 44. Wilker C, Jollette J, Smith S, et al. A No Observable Carcinogenic Effect Dose Level Identified in Fischer 344 Rats Following Daily Treatment with PTH(1-84) for 2 Years: Role of the C-Terminal PTH Receptor? *J Bone Miner Res* 2004; 19:98.
 45. Winer K, Ko C, Reynolds J, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4214-4220.

Ερωτήσεις

1. Η θεραπεία της οστεοπόρωσης με PTH αυξάνει την οστική μάζα:
 - A. μόνο στο σπογγώδες οστό
 - B. μόνο στο φλοιώδες οστό
 - Γ. τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό
 - Δ. δεν αυξάνει την οστική μάζα, απλά βελτιώνει την αρχιτεκτονική

2. Ποιό από τα παρακάτω δεν ισχύει: η PTH έχει θετική επίδραση στο σκελετό μέσω αύξησης:
 - A. του αριθμού των οστικών δοκίδων στο σπογγώδες
 - B. της συνδετικότητας (connectivity) των οστικών δοκίδων στο σπογγώδες
 - Γ. του αριθμού των πόρων στο φλοιώδες
 - Δ. της διαμέτρου του φλοιώδους οστού

3. Αναβολική δράση στο σκελετό ασκεί:
 - A. μόνο το ακέραιο μόριο της PTH 1-84
 - B. μόνο το μόριο της PTH 1-34
 - Γ. η PTH 1-84 και η PTH 1-34
 - Δ. η PTH 1-84 και η PTH 1-34 και τμήμα του μορίου της PTHrP

4. Σε ασθενείς υπό αγωγή με τεριπαρατίδη, η μέγιστη βελτίωση της οστικής μάζας επιτυγχάνεται όταν χορηγείται αλενδρονάτη:
 - A. πριν την τεριπαρατίδη
 - B. συγχρόνως με την τεριπαρατίδη
 - Γ. αμέσως μετά την τεριπαρατίδη
 - Δ. σε καμιά από τις παραπάνω περιπτώσεις

5. Η αποτελεσματικότητα της rhPTH μετριάζεται περισσότερο όταν έχει προηγηθεί θεραπεία με:
 - A. αλενδρονάτη
 - B. καλσιτονίνη
 - Γ. οιστρογόνα
 - Δ. ραλοξιφένη

6. Μετά την διακοπή της αγωγής με τεριπαρατίδη η οστική πυκνότητα:
 - A. συνεχίζει να αυξάνει
 - B. παραμένει σταθερή

- Γ. μειώνεται ελαφρά αλλά δεν επιστρέφει στα προ της αγωγής επίπεδα
Δ. επιστρέφει στα προ της αγωγής επίπεδα
7. Στην Ελλάδα η μέγιστη διάρκεια θεραπευτικής χορήγησης τεριπαρατίδης είναι:
Α. 1 έτος
Β. 1,5 έτος
Γ. 2 έτη
Δ. 3 έτη
8. Η μέγιστη αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά την αγωγή με τεριπαρατίδη εμφανίζεται:
Α. στους 6 μήνες
Β. στους 12 μήνες
Γ. στους 18 μήνες
Δ. στους 24 μήνες
9. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της τεριπαρατίδης είναι:
Α. ορθοστατική υπόταση
Β. ζάλη
Γ. κολικός νεφρού
Δ. ανάπτυξη οστεοσαρκώματος
10. Η tRPTH είναι θεραπεία εκλογής στην αντιμετώπιση:
Α. οστεοπενίας
Β. κάθε μορφής οστεοπόρωσης
Γ. νεανικής οστεοπόρωσης
Δ. σοβαρής ή εγκατεστημένης οστεοπόρωσης
11. Η θεραπεία με τεριπαρατίδη ενδείκνυται σε:
Α. μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση
Β. υποκατάσταση υποπαραθυρεοειδισμού
Γ. οστεομαλακία
Δ. οστεοπόρωση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
12. Δεν αποτελεί αντένδειξη για αγωγή με τεριπαρατίδη:
Α. ιστορικό καρκίνου μαστού
Β. v. Paget
Γ. νεφρολιθίαση
Δ. οστεοπόρωση από κορτικοειδή

Απαντήσεις

1. Γ., 2. Γ., 3. Δ., 4. Γ., 5. Α., 6. Γ., 7. Β., 8. Δ., 9. Β., 10. Δ., 11. Α., 12. Δ.