

Az osteoporosis teriparatid kezelése: van új a nap alatt?

Gaál János dr.

Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház, Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet

Összefoglalás: A TPT kezeléssel csaknem húsz év alatt összegyűlt klinikai tapasztalatok a pivotalis FPT vizsgálattal nyert ismereteinket jelentősen gyarapították és átformálták. Nyilvánvalóvá vált, hogy a TPT kiemelkedő mértékben növeli a gerinc és jelentős mértékben a csípőtáji BMD-t. Ennél is lényegesebb, hogy a TPT mind a gerinc, mind a csípő, mind a nonvertebrális törések rizikóját minden jelenleg hazánkban forgalomban lévő szernél erősebben csökkenti. A TPT kezelésnek a distalis radius kortikális porozitását csökkentő hatására nézve eltérő adatok láttak napvilágot, de a TPT csont erősségét növelő hatása minden vizsgálatban meggyőzőnek bizonyult. A pQCT vizsgálatok adatai szerint a TPT javítja a femurnyak szerkezetét, geometriáját és elősegíti a mechanikai terhelésnek leginkább kitett helyeken a csont funkcionális adaptációját. Mindezek alapján ártértékelésre került az anabolikus (hazánkban a gyakorlatban a TPT) kezelés helye a jelenlegi nemzetközi ajánlásokban. Az IOF/ESCEO közös ajánlása szerint a TPT adása első vonalban javasolt a szekunder törésprevencióban, illetve nagyon magas rizikójú betegek esetében a primer törésprevencióban is és a TPT kezelés az első törést követően a legrövidebb időn belül megkezdendő.

TERIPARATIDE FOR OSTEOPOROSIS: IS THERE ANYTHING NEW UNDER THE SUN?

The clinical experience accumulated with teriparatide (TPT) therapy over almost 20 years has augmented and transformed our knowledge obtained from the pivotal FPT study. It turned out that treatment with TPT achieves an extraordinary increase of vertebral – and a substantial increase of hip – BMD. Even more importantly, TPT mitigates the risk of vertebral, hip, and non-vertebral fractures to a greater extent than any other medicinal product marketed currently in Hungary. Although inconsistent data have been published on the TPT-induced reduction of cortical porosity in the distal radius, the enhancement of bone strength by TPT was convincing in all studies. According to pQCT scans, TPT improves bone structure and geometry in the femoral neck, as well as it facilitates the functional adaptation of bone at the sites of maximum mechanical stress.

Given the foregoing, the place of anabolic therapy (which practically means treatment with TPT in Hungary) has been re-evaluated in the current international guidelines. The joint IOF/ESCEO guideline recommends TPT as a first-line agent for secondary fracture prevention – or even for the primary prevention of fractures in very high-risk patients. TPT therapy should be introduced as soon as possible after the occurrence of the initial fracture.

A teriparatid (TPT), mint az első tisztán csont formációt fokozó antiporotikus szer bevezetésére a Fracture Prevention Trial (FPT) eredményeinek közlését követően 2002-ben került sor az Egyesült Államokban (1), ezt követően 2009-ben a magas törési rizikóval járó a glukokortikoid indukált osteoporosis kezelésére is befogadást nyert. A TPT-t lassan húsz éve világszerte használják a súlyos, emelkedett törési rizikóval járó osteoporosis kezelésére, jelenleg hazánkban az egyetlen forgalomban lévő anabolikus hatású antiporotikus szer. A kiterjedt klinikai tapasztalatok elle-

nére azonban maradt néhány olyan szempont a TPT kezeléssel kapcsolatban, amelynek a körültekintő tárgyalása nem haszontalan az osteológiával foglalkozók számára.

A kulcsfontosságú FPT vizsgálat alapvető eredménye a már prevalens csigolyatörésekkel rendelkező betegeken az új vertebrális törések rizikójának 2 év alatt 85%-kal való csökkenése, ez a hatás még kifejezettebb volt a multiplex törések esetében (2). A TPT az újonnan bekövetkező nonvertebrális törések rizikóját ezen vizsgálat eredményei alapján 53%-kal csökkentette (1). A vizsgálattal a

későbbiekben több kritika is megfogalmazódott. Az egyik, hogy a csípőtáji törések rizikójára nézve nem sikerült szignifikáns preventív hatást kimutatni, ennek a valószínűsíthető oka az lehetett, hogy a teljes vizsgálati populációban (a placebo és a kezelt csoportban összesen) mindössze 5 csípőtáji törés következett be ezen két éves követési periódusban. A másik kritika az volt, hogy a 40 µg-os TPT ágban a radius diaphysisén a placebohoz képest csökkent a BMD és a distális radiuson a kortikális porozitást fokozottnak találták (3). A továbbiakban a TPT antiporotikus hatásának tárgyalása során egyéb szempontok mellett ezen kritikus témaköröket is érinteni fogom.

A TPT ANTIPOROTIKUS HATÁSA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A CSÍPŐTÁJI TÖRÉSI RIZIKÓRA

Ismert, hogy habár a klinikai vizsgálatok evidencia piramisában a multicentrikus, kettős vak, randomizált placebo kontrolllos vizsgálatok erős evidenciát szolgáltatnak egy kérdéskör tisztázására, a több tanulmányt elemző szisztematikus metaanalízisek még ennél is megbízhatóbb tudományos bizonyítékokat képesek szolgáltatni. Éppen ezért érdemes a TPT antiporotikus hatásának tisztázása céljából azóta született nagy metaanalízisek eredményeit áttekintünk. Yang és mtsai 2019-ben publikálták annak a nagy komparatív network metaanalízisnek az eredményeit, melynek során 10 gyógyszernek [abaloparatid (ABL), alendronát (ALE), calcitonin (CT), denosumab (DEN), ibandronát (IBA), risedronát (RIS), raloxifen (RLX), strontium ranelát (STR), teriparatid (TPT), zoledronát (ZOL)] a csont denzitásra (BMD) valamint a gerinc-, csípőtáji és nonvertebrális törési rizikóra gyakorolt hatását elemezték (4). Ennek során a placeboval és egymással is összehasonlították az egyes szereket, majd úgynevezett SUCRA (surface under the cumulative ranking) görbéket is kreáltak, ez utóbbiak azt fejezik ki, hogy a vizsgált tanulmányok adatait összegezve az egyes szerek milyen arányban bizonyultak a leghatékonyabbnak. Ennek alapján lumbális gerinc BMD-t növelő hatás alapján a vizsgált hatóanyagokat hatékonyságuk szerint sorrendbe állítva az ABL-TPT-DEN-STR-ZOL-ALE-IBA-RIS-RLX-CT rangsort kapták. A teljes csípő BMD növelő hatás esetében a rangsor a következő volt: DEN-ABL-ZOL-STR-TPT-ALE-IBA-RIS-RLX-CT. A vertebrális törési rizikót csökkentő hatás erőssége szempontjából sorrendbe állítva a hatóanyagokat az ABL-TPT-DEN-ZOL-IBA-ALE-RIS-STR-RLX-CT sorrend, a nonvertebrális törési rizikócsökkentő hatás nagysága szempontjából pedig az ABL-TPT-ZOL-RIS-ALE-DEN-STR-IBA-CT-RLX rangsor adódott (4). Szintén 2019-ben láttak napvilágot egy másik nagy metaanalízis eredményei, ennek során Perez és mtsai 23 vizsgálat és 8644 beteg adatait elemezték, ennek során a TPT különféle komparátorokkal [placebo, ALN, RIS, ZOL, CT, STR, DEN, ABL, ROM (romosumab)] szemben mutatott hatékonyságát elemezték. Adataik alap-

ján a felkar, alkar és csukló törések esetén a komparátorokkal szemben mutatott hatékonyságot egyben elemezve statisztikailag szignifikáns különbség nem adódott, viszont a csípőtáji törési rizikó 56%-kal volt alacsonyabb a TPT kezelt betegekben (5). A legfrissebb és legnagyobb network metaanalízis 2020-ban látott napvilágot. Simpson és mtsai a DEN, RLX, ROM, TPT, ALE, RIS, IBA és ZOL antiporotikus hatásait elemezték a mértékadó orvosi adatbázisok (MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstract of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database, Web of Science Citation Index Expanded, Web of Science Conference Proceedings Citation Index, WHO International Clinical Trials Registry Platform) adatainak áttekintésével (6). Ennek során a következő megállapításokra jutottak: az átlagosan 1,6 éves követési idő alatt a femurnyak BMD-t mindegyik szer a placebonál szignifikánsan nagyobb mértékben emelte. A ROM/ALE szekvenciális kezelés átlagosan 6,08%-kal, a ROM önmagában 4,2%-kal, a DEN 3,36%-kal, a ZOL 3,17%-kal, a TPT 2,58%-kal, az ALE 2,49%-kal, az intravénás IBA 2,39%-kal, a havonta adott orális IBA 2,32%-kal, a naponta adott orális IBA 1,85%-kal, a RIS 1,8%-kal, az RLX 1,53%-kal emelte a BMD-t. A töréspreventív hatékonyság tekintetében a sorrend nem egészen egyezett meg ezzel, a vertebrális törések rizikóját a placeboval összehasonlítva a TPT 77%-kal, a ROM/ALE szekvenciális kezelés 75%-kal, a ROM monoterápia 73%-kal, a DEN 70%-kal, a ZOL 60%-kal, az IBA különféle formái 52%-kal, az ALE 50%-kal, a RIS 48%-kal, az RLX 39%-kal csökkentette a relatív rizikót. A csípőtáji törési rizikót csökkentő hatás szempontjából releváns adatok elemzése során azt találták, hogy a relatív rizikót a TPT 65%-kal, ROM/ALR szekvenciális kezelés 61%-kal, a DEN és a ROM 46%-kal, az ALE és ZOL 36%-kal, a RIS 34%-kal, az RLX pedig 6%-kal csökkentette, a ROM monoterápia és RLX hatása a széles konfidencia intervallumok miatt nem volt szignifikánsnak tekinthető.

TPT KEZELÉS DISTÁLIS RADIUSRA GYAKOROLT HATÁSA ÉS A KORTIKÁLIS POROZITÁS KÉRDÉSEI

A pivotalis FPT study eredményei valóban a radius diaphysisének BMD csökkenését mutatták, de ezen eredmények korlátozottan értékelhetők, hiszen a betegek átlagosan 15%-a megelőző antiresorptív kezelésben részesült. Figyelembe véve, hogy a megelőző antiresorptív (bisfoszfonát) kezelés csökkenti a TPT hatékonyságát, ez szerepet játszhat a radius BMD növekedés elmaradásában.

A csontállomány szerkezetének elemzésében a pQCT vizsgálat alkalmazása jelentős előrelépést hozott, hiszen komplett háromdimenziós (3D) információkat, igen nagy felbontást, a kortikális és trabekuláris állomány állapotának szeparált megítélését is lehetővé teszi. Ilyen módon megítélhető a volumetriás BMD, a csont geometriája és a

finite elements analízis (véges elem analízis) módszerének köszönhetően megítélhető a csont erőssége (mechanikai erőbehatásokkal szembeni ellenállóképessége) is (7,8). A distalis radius kortikális porozitását tekintve figyelemre méltó adatokat szolgáltatott *Zanchetta* és mtsai. Ennek során az FPT vizsgálat 1638 betege közül 101 betegnél a radiusról perifériás kvantitatív CT (pQCT) vizsgálatot végeztek kiinduláskor és 18 hónap elteltével és azt találták, hogy a 40 µg-os dózist kapó betegeknél a kortikális BMD ugyan csökkent volt, de a BMC (Bone Mineral Content) emelkedett és a finite elements analízis alapján számított tengelyirányú és oldalirányú ellenállóképesség egyaránt növekedett a placebót kapó csoporthoz képest (9). *Nishiyama* és mtsai idiopathiás osteoporosisos nőbetegek 18 hónapos TPT kezelését követően QCT-t és finite elements analízist és DEXA vizsgálatokat végeztek a radius alsó harmadáról és a tibiáról. Ennek során azt találták, hogy a distalis radiusban emelkedett az areális (DEXA) és volumetriás (pQCT) BMD, valamint javult a trabekuláris állomány minősége és nőtt a csont erőssége (mechanikai hatással szembeni ellenállása) is (10).

A TPT KEZELÉS HATÁSA A FEMURNYAK FUNKCIONÁLIS ADAPTÁCIÓJÁRA, GEOMETRIÁJÁRA, SZERKEZETÉRE ÉS ERŐSSÉGÉRE

Régóta ismert, hogy teherviselő régiók csontjainak létezik funkcionális adaptációja, melynek lényege, hogy a csont-ra való mechanikai erőbehatásokat a csontsejtek észlelik és ennek megfelelően alakítják a csont képződésének és átalakulásának mértékét (11). Fontos kérdés, hogy az antiporotikus terápia hatásának érvényesülésében is létezik-e regionális különbség a csontra ható mechanikai erők megoszlásának megfelelően. Állatkísérletekben már kimutatták, hogy a TPT terápia és az ismétlődő mechanikai terhelés szinergisztikus hatású az osteoblastok aktivitását tekintve (12) és az FPT study kvantitatív CT vizsgálatával nyert eredményei is arra engednek következtetni, hogy a fokozott és folyamatos terhelésnek kitett femurnyakon a TPT hatása nagyobb mértékben érvényesül, mint a minimális terhelésnek kitett radiuson (1). Az utóbbi évek felismerése, hogy a csontok mechanikai erőbehatásokkal szembeni ellenállóképességének legfőbb meghatározója a kortikális állomány vastagsága, ennek eloszlásának vizsgálatára dolgozták ki a cortical thickness map technikát (13). *Poole* és munkatársai az EURORS study (14) 64 TPT-t kapó betegének pQCT thickness map vizsgálatát végezték el és azt találták, hogy 24 hónap TPT után a femur járás során leginkább terhelt régióiban alakult ki jelentős kortikális vastagodás, ezek a régiók egybeestek a csípőtáji törések predilekciós helyeivel (15). Ennek alapján alaposan feltételezhető a TPT kezelés célzott, a mechanikai terhelésnek leginkább kitett helyeken a funkcionális adaptációt elősegítő hatása.

Borggreve és mtsai szintén az EUROFORS study szubanalíziseként végezték el 52 TPT kezelésben részesült beteg femurnyak pQCT és DEXA vizsgálatát. Azt találták, hogy bár a 24 hónap TPT kezelés után a DEXA vizsgálat-mal mért femurnyak BMD jelentősen (4%-kal) növekedett, ez a növekedés kevésbé függött össze a csont mechanikai tulajdonságaival, mint a pQCT-vel mért volumetriás BMD (vBMD) változásai (16). A pQCT vizsgálat eredményei szerint a teljes vBMD átmeneti csökkenést követően 3%-kal, a trabekuláris vBMD 5,2%-kal, a teljes és kortikális vBMC szintén átmeneti csökkenés után 2,2%-kal, illetve 2,3%-kal, a trabekuláris vBMC 2,6%-kal növekedett, míg a kortikális vBMD 2%-kal csökkent. A femurnyak teljes keresztmetszetének területe szignifikánsan nem változott, míg a kortikális keresztmetszetének területe 4,3%-kal növekedett. A teljes és kortikális BMD és BMC átmeneti csökkenése nem befolyásolta lényegesen a csont mechanikai ellenállóképességét, ez utóbbi szignifikánsan emelkedett a 24 hónapos követési periódus végére, annál nagyobb mértékben, minél kisebb volt a kiinduláskor a csont mechanikai ellenállóképessége (16).

A TPT SZEREPE AZ OSTEOPOROSIS KEZELÉSÉBEN AZ IOF/ESCEO AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

Az IOF (International Osteoporosis Foundation) és az ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) időről időre közzéteszi ajánlásait az osteoporosis diagnosztikájára és terápiájára nézve. Az utolsó ajánlás 2019-ben született meg, melyben számos, a klinikai gyakorlatot messzemenően befolyásoló szempontot tárgyalnak (17). Az ajánlás szerint, miután az osteoporosis kezelésének alapvető célja a törések megelőzése, a kezelésre szoruló betegek kiválasztásának alapvető szempontja a törési rizikó nagysága. A törési rizikót a BMD és számos klinikai rizikófaktor befolyásolja. A legfontosabb klinikai rizikófaktorok közé tartoznak a megelőző kis energiára bekövetkezett törés, a szülők csípőtáji törése, az életkor, a női nem, az alacsony BMI, bizonyos gyógyszerek (steroidok, protonpumpa gátlók) szedése, a dohányzás, alkoholizmus, az immobilizáció, a másodlagos osteoporosist okozó betegségek és a csontforgalmi markerek magas szintje. A törési rizikó becslésére számos eszköz használatos, a leginkább elterjedt a FRAX® (Fracture Assessment Tool), melyet könnyű internetes elérhetősége is népszerűvé tett (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) (18). A FRAX 2008-ban bevezetett alapvető változata tizenegy klinikai rizikófaktor figyelembe vételével, a femurnyakon mért BMD ismeretében vagy anélkül határozza meg a major osteoporotikus törések (csípő, csigolya, alkar, felkar) 10 éves kumulatív rizikóját. Természetesen a FRAX sem tökéletes eszköz, bevezetése óta számos kritika érte, ennek megfelelően a figyelemben nem vett faktorok ismerete korrekciós lehetőségeket is lehetővé tesz. Ennek megfelelően rendelkezésre áll a steroid dózisra (19), a

lumbális gerinc BMD-re (20), a trabekuláris csont score-ra (21), a combnyak hosszúságára (22), az elesési anamnézisre (23), az immigrációs státuszra (24) és a diabetes mellitusra (25) való korrekció lehetősége is.

Alapvető elv, hogy a kis erőbehatásra bekövetkezett törést elszenvedett beteg magas rizikójúnak tekintendő, ezért ez esetben gyógyszeres terápia további mérlegelés nélkül elindítandó. A törést még el nem szenvedett betegek közül a gyógyszeres terápiát igénylő betegek kiválasztásának első javasolt lépése a törési rizikónak a klinikai rizikófaktorok alapján való kiszámolása. Az IOF/ESCEO az egyes országokra vonatkozóan életkorra vonatkoztatott alsó és felső határértéket és egy intervenciós küszöböt határozott meg (26), ez utóbbi az alsó és felső határérték közötti tartományban helyezkedik el. Az ajánlás szerint amennyiben a kalkulált törési rizikó az életkorra és az adott országra megadott alsó határérték alá esik, akkor a preventív beavatkozásokon (kalcium és D3 vitaminpótlás, nem gyógyszeres kezelés) túl egyébre nincs szükség. Amennyiben ezen határérték fölött van a kalkulált rizikó és jó DEXA vizsgálatához való hozzáférés ezt követően DEXA vizsgálatot javasolnak. Amennyiben ennek alapján az adott országra és életkorra megadott intervenciós küszöb feletti a számolt rizikó, akkor specifikus antiporotikus terápia indítandó. A DEXA vizsgálatához való korlátozott hozzáférés esetén (hazánk is ide tartozik) amennyiben a klinikai rizikófaktorokkal kalkulált törésrizikó a megadott alsó határérték alatt van, akkor nem szükséges, ha a megadott felső határérték felett van, akkor specifikus antiporotikus kezelés indítandó, ha a kettő közötti, akkor a DEXA vizsgálat után ismételtlen kiszámítandó a rizikó, ha ez meghaladja az intervenciós küszöböt, akkor speciális antiporotikus kezelés indítandó. A DEXA készülékkel nem rendelkező országokban mindössze a javasolt intervenciós küszöb alapján határozandó meg a specifikus antiporotikus gyógyszerelés indítása a klinikai rizikófaktorok alapján kalkulált törési rizikónak megfelelően (annál magasabb érték felett a beteg kezelendő, annál alacsonyabb esetén nem) (26).

Ezen ajánlás egyszerűsített, mindennapi gyakorlatra adaptált, kezelési stratégiát is érintő módosítását az IOF/ESCEO valamivel később úgynevezett „position paper”-ként adta közre (27). Ennek oka leginkább az volt, hogy széles körben ismertté vált, hogy az első felismert „sentinel” törést követően a következő törés rizikója kb. 2 évig kiemelkedően magas („imminens rizikó”), az idő előrehaladtával pedig fokozatosan csökken. Mindezek mellett a friss sentinel törés okozta többlet rizikó függ a beteg életkorától is, fiatalabb életkorban szignifikánsan magasabb (28). Több tanulmány adatai szerint 10 év követési időt elemezve a második törés az esetek 50%-ában 2 éven belül, ezek zöme az első éven belül következik be (29, 30) és 5 év elteltével már nem jelent többlet rizikót (31). Ennek megfelelően tehát egyrészt az első törés 2 éven belül való bekövetkezése magánál a törés tényénél fokozottabban (egy éven belüli duplájára) emeli a törési rizikót, másrészt egy gyors hatású antiporotikus szer késedelem

nélküli bevezetése hatékonyabban előzi meg a következő törés kialakulását mint a később bevezetett terápia (31). Tulajdonképpen úgy is értelmezhetjük, hogy létezik egy, a reumatoid arthritisben ismert „window of opportunities”-hez hasonló periódus, mely alatt a hatékony kezelést elkezdve a másodlagos prevenció sikere lényegesen nagyobb. Számos közlemény adatai szólnak amellett, hogy az anabolikus hatású készítmények hatása gyorsabban alakul ki, és erőteljesebb az antirezorptív szerekenél, és az anabolikus készítmény után adott antirezorptív kezelés tovább növeli a már elért csonttömeg nyereséget (52,32,33). Az IOF/ESCEO által ajánlott algoritmus alacsony, magas és nagyon magas kategóriákra osztja a törési rizikót a klinikai rizikófaktorokkal kalkulált törésrizikó alapján. Amennyiben ez az adott országokra megadott életkorra vonatkoztatott alsó határérték alatt van (ez az alacsony törésrizikó alapesete), akkor (a preventív beavatkozásokon kívül) specifikus terápia nem szükséges. Ha a törési rizikó a megadott felső határérték felett van, akkor ez a nagyon magas rizikó tartománya, ilyenkor anabolikus terápiát javasolt indítani amilyen gyorsan csak lehet. A két határérték közötti törésrizikó esetén elvégzendő a DEXA vizsgálat, ennek alapján ismételtlen kiszámítandó a rizikó. Ha ez meghaladja az életkorra vonatkoztatott felső határértéket, akkor a nagyon magas rizikónak megfelelően kell eljárni. Ha meghaladja az intervenciós küszöböt, de az életkorra vonatkoztatott határértéket nem lépi át (magas törési rizikó kategóriája), akkor antirezorptív kezelés indítandó. Ha a DEXA alapján újra kalkulált érték az intervenciós küszöb alá esik, akkor ez alacsony törési rizikót jelent, és specifikus antiporotikus kezelésre nincs szükség (27).

IRODALOM

1. Neer R. M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. 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.
2. Gallagher J. C., Genant H. K., Crans G. G. et al.: Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005.90.1583-1587.
3. Minisola S., Cipriani C., Grotta G. Della et al.: Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019.11.
4. Yang L., Kang N., Yang J. C. et al.: Drug efficacies on bone mineral density and fracture rate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: A network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019.23.2640-2668.
5. Díez-Pérez A., Marin F., Eriksen E. F. et al.: Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019;120.:1-8.
6. Simpson E. L., Martyn-St. James M., Hamilton J. et al.: Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2020.130.

7. *Duchemin L., Bousson V., Raossanaly C. et al.*: Prediction of mechanical properties of cortical bone by quantitative computed tomography. *Med Eng Phys.* 2008.30.321-328.
8. *Bauer J. S., Kohlmann S., Eckstein F. et al.*: Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: a comparison with dual X-ray absorptiometry for predicting biomechanical strength in vitro. *Calcif Tissue Int.* 2006.78.78-89.
9. *Zanchetta J. R., Bogado C. E., Ferretti J. L. 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.
10. *Nishiyama K. K., Cohen A., Young P. et al.*: Teriparatide increases strength of the peripheral skeleton in premenopausal women with idiopathic osteoporosis: A pilot HR-pQCT study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014.99.2418-2425.
11. *R. H., R. R., G. H. van L., J. D. J.*: Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature.* 2000.405(6787).
12. *Roberts M. D., Santner T. J., Hart R. T.*: Local bone formation due to combined mechanical loading and intermittent hPTH-(1-34) treatment and its correlation to mechanical signal distributions. *J Biomech.* 2009.42.2431-2438.
13. *Treece G. M., Gee A. H., Mayhew P. M., Poole K. E. S.*: High resolution cortical bone thickness measurement from clinical CT data. *Med Image Anal.* 2010.14.276-290.
14. *Eastell R., Nickelsen T., Marin F. et al.*: Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled european study of forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009.24.726-736.
15. *Poole K. E. S., Treece G. M., Ridgway G. R. et al.*: Targeted regeneration of bone in the osteoporotic human femur. *PLoS One.* 2011.6.
16. *Borggrefe J., Graeff C., Nickelsen T. N. et al.*: Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: Results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res.* 2010.25.472-481.
17. *Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y.*: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019.30.44.
18. *Kanis J. A., Johnell O., Oden A. et al.*: FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008.385-397.
19. *Kanis J. A., Johansson H., Oden A., McCloskey E. V.*: Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011.22.809-816.
20. *Leslie W. D., Lix L. M., Johansson H. et al.*: Spine-hip discordance and fracture risk assessment: A physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011.22.839-47.
21. *Leslie W. D., Shevroja E., Johansson H. et al.*: Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporos Int.* 2018.29.751-758.
22. *Leslie W. D., Lix L. M., Morin S. N. et al.*: Adjusting Hip Fracture Probability in Men and Women Using Hip Axis Length: the Manitoba Bone Density Database. *J Clin Densitom.* 2016.19.326-331.
23. *Masud T., Binkley N., Boonen S., Hannan M. T.*: Official Positions for FRAX® Clinical Regarding Falls and Frailty: Can Falls and Frailty be Used in FRAX®?. From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011.14.194-204.
24. *Johansson H., Odén A., Lorentzon M. et al.*: Is the Swedish FRAX model appropriate for Swedish immigrants? *Osteoporos Int.* 2015.26.2617-2622.
25. *Leslie W. D., Johansson H., McCloskey E. V. et al.*: Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018.33.1923-1930.
26. *Kanis J. A., Cooper C., Rizzoli & R., Reginster J. Y.*: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. doi:10.1007/s00198-018-4704-5.
27. *Kanis J. A., Harvey N. C., McCloskey E. et al.*: Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1).
28. *Johansson H., Siggeirsdóttir K., Harvey N. C. et al.*: Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017.28.775-780.
29. *Nymark T., Lauritsen J. M., Ovesen O. et al.*: Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. *Osteoporos Int.* 2006.17.1353-1357.
30. *Johnell O., Oden A., Caulin F., Kanis J. A.*: Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2001.12.207-214.
31. *Giangregorio L. M., Leslie W. D.*: Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2010.25.1400-1405.
32. *Kendler D. L., Marin F., Zerbin C. A. F. et al.*: 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.* 2018.391.230-240.
33. *Leder B. Z.*: Optimizing Sequential and Combined Anabolic and Antiresorptive Osteoporosis Therapy. *JBM Plus.* 2018.2.62-68.