



## Şiddetli Postmenopozal Osteoporoz Hastalarında Tedavi Sonuçlarımız: Teriparatid Tedavisinin Kemik Mineral Yoğunluğu, Sırt Ağrısı ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

*Outcomes of Treatment in Patients with Severe Postmenopausal Osteoporosis: The Effects of Teriparatide Treatment on Bone Mineral Density, Back Pain and Biochemical Parameters*

© Tuba Nazlıgöl, © İlknur Aktaş\*, © Feyza Ünlü Özkan\*, © Pınar Akpınar\*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Van, Türkiye

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, şiddetli postmenopozal osteoporozu olan hastalarda teriparatid tedavisinin kemik mineral yoğunluğu (KMY), sırt ağrısı ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya osteoporoz polikliniğimizde takip edilen, subkütan 20 µg/gün teriparatid tedavisi alan, tedaviyi tamamlamış veya halen tedavi gören 13 şiddetli postmenopozal osteoporoz hastası dahil edildi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası KMY, biyokimyasal ve sırt ağrısının şiddeti bakımından retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası KMY ve sırt ağrısı şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanırken ( $p<0,05$ ) biyokimyasal parametreler anlamlı düzeyde farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Şiddetli postmenopozal osteoporozu bulunan hastalarda teriparatid, KMY değerlerinde düzelleme ve sırt ağrısında azalma sağlayarak etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sırt ağrısı, şiddetli osteoporoz, teriparatid

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to determine the effects of teriparatide treatment on bone mineral density (BMD), back pain, and biochemical parameters in patients with severe postmenopausal osteoporosis.

**Materials and Methods:** The study included 13 patients with severe postmenopausal osteoporosis who were followed up at our osteoporosis outpatient clinic and completed treatment or currently undergoing treatment with subcutaneous 20 µg/day teriparatide. Patients were retrospectively evaluated before and after treatment with regards to BMD, biochemical parameters, and severity of back pain.

**Results:** When the pre and post treatment values of the patients included in the study were compared, there was a statistically significant improvement in the BMD and severity of back pain after treatment ( $p<0.05$ ), while the biochemical parameters did not differ significantly ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In patients with severe postmenopausal osteoporosis, teriparatide therapy is seemed to be an effective treatment choice by improving the BMD values and reducing the back pain.

**Keywords:** Back pain, severe osteoporosis, teriparatide

### Giriş

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi ve kemik mikro mimarisinin bozulması sonucu kırık riskinde artışla sonuçlanan sistemik bir kemik hastalığıdır (1). Yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun giderek artmasıyla günümüzde önemli bir sağlık sorunu

haline gelmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada OP prevalansı %12,9 olarak bildirilmiştir (2). OP'nin en ciddi sonucu kırık olmakla beraber, vertebra kırıkları ağrı, boy kısalması, kifoz, skolyoz, omurga deformiteleri ve fonksiyonel kısıtlılıkla seyredir (3). Kalça kırığı ise önemli bir morbidite, mortalite ve sosyo-ekonomik maliyet nedenidir (1).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Tuba Nazlıgöl, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Van, Türkiye

**Tel.:** +90 432 444 99 65 **E-posta:** drtuba\_@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3557-2207

**Geliş Tarihi/Received:** 03.02.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.08.2019

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Osteoporoz Derneği / Türk Osteoporoz Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

OP tedavisinde kemik kütlesini koruyarak, ağrıyı ve yeni kırık insidansını en aza indirmek hedeflenmektedir. Uzun yıllardır antirezorptif ilaçlar olarak bilinen ve osteoklastik aktiviteyi azaltan ajanların kullanımı yaygın olsa da, son zamanlarda kemik yapımında artış sağlayan anabolik ajanların tedavideki rolü gittikçe artmaktadır. Rekombinant insan paratiroid hormonu (PTH) olan teriparatid [PTH (1-34)], postmenapozal OP ve erkek OP'nin tedavisinde onaylanan ilk anabolik ajandır (4). Yüksek PTH düzeylerinin özellikle kortikal kemikte katabolik etkisi ve kemik mineral yoğunluğunu (KMY) azalttığı bilinmektedir. Ancak düşük dozlarda intermitan uygulanması osteoblast sayı ve aktivitesinde artışa neden olarak kemikte yeniden şekillenmeyi (remodeling) ve yeni matriks oluşumunu artırmakta böylece özellikle vertebra gibi trabeküler kemiklerde olmak üzere KMY'de artış ve kırık riskinde düşme sağlamaktadır (5,6). Teriparatid, yüksek kırık riski taşıyan ya da daha önce kullanılan OP tedavilerine cevap vermeyen veya bu tedavilere intolerans gösteren hastalar için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almıştır. Önerilen kullanım dozu 20 µg/gün subkütan enjeksiyon şeklindedir (7). Ülkemizde kullanımı fazla yaygınlaşmamış olup, yan etkileri ve tedavi sonuçları konusunda yeteri kadar klinik deneyim ve çalışma yoktur (8). Bu çalışmadaki amaç şiddetli OP tanısı almış ve uzun süreli bifosfonat kullanım öyküsü bulunan hastalarda teriparatid tedavisinin KMY, sırt ağrısı ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya OP polikliniğimizde takip edilen, şiddetli OP tanısı olan ve teriparatid tedavisini tamamlamış veya halen tedavi gören 65 yaş üstü 13 hasta dahil edildi. Kemik ve kalsiyum metabolizmasını etkileyebilecek, Paget hastalığı, osteomalazi, hiperparatiroidi, hipertiroidi, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, malignensi ve malabsorbsiyon gibi OP dışında hastalığı bulunan, son 3 ay içinde travma öyküsü olan ve OP dışında sırt ağrısı nedeni saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. T-skoru <-2,5 ve ≥1 kırık olması Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre şiddetli OP olarak adlandırıldı (9). Çalışmanın yapılabilmesi için yerel etik kurul komitesinden etik kurul onayı ve hastalardan yazılı onam alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaş, cinsiyet, teriparatid kullanım süresi, kırık hikayesi, tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası KMY, biyokimyasal parametreler [25-OH Vitamin D (ng/mL), Ca (mg/dL), P (mg/dL), PTH (mg/dL)] ve sırt ağrısı bilgileri kaydedildi.

Lomber vertebralardan (L1-L4 arası anterior pozisyonda) ve proksimal femurdan dual enerji X-ray absorpsiyometri cihazı ile yapılan KMY sonuçları gr/cm<sup>2</sup> olarak ve pik genç erişkin kemik yoğunluk değerine göre belirlenen t-skorumları ile değerlendirildi. Vertebral yükseklik kayıpları torakolomber lateral grafi ile değerlendirildi. Bir vertebranın ön, orta ve arka yükseklik ölçümlerinden en az biri en yakın normal vertebranın yükseklik ölçümünden %20 azalmış ise bu kırık olarak kabul edildi (10). Sırt ağrısı şiddetini belirlemek için 0-10 cm'lik Vizüel Analog

skala (VAS) kullanıldı. Hastalara hiç ağrı hissetmemesinin "0", hayatı boyunca hissettiği en şiddetli ağrının ise "10" olduğu anlatıldı ve VAS üzerinde sırt ağrısının şiddetine göre işaretleme yapmaları istendi.

Hasta dosyalarında bulunan bilgilerinden TÖ ve tedavi sonrası (TS) değerlendirilen KMY, sırt ağrısı şiddeti ve biyokimyasal parametreler kaydedildi. Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma ve gözlem sayısı (%) şeklinde gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Gruplar içinde değişkenler yönünden farkın önemliliği normal dağılım gösteren verilerde paired Sample t-test, normal dağılım göstermeyen verilerde ise Wilcoxon Signed Rank test kullanılarak değerlendirildi. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 13 hastanın yaş ortalamaları 79,38±5,74 idi. Tedavi süreleri 3 ile 18 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 10,77±4,68 ay olarak saptandı. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmektedir. KMY değerleri, biyokimyasal parametreleri ve sırt ağrısı şiddetinin bazal değerleri ise Tablo 2'de sunuldu. TÖ ve sonrası değerler karşılaştırıldığında sırt ağrısı VAS skorunda anlamlı düşme izlendi (p<0,05). Total lomber t-skorumlarında anlamlı artış saptanırken (p<0,05), femur boyun t-skorumlarındaki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p>0,05). Biyokimya parametrelerinden serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) ancak 25-OH vitamin D3 düzeylerinde TS

**Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

Değişkenler	n=13 Ortalama ± SS veya n (%)
Yaş	79,38±5,74
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	13 (100)
Erkek	0 (0)
VKİ	26,92±4,77
Bifosfonat kullanımı	13 (100)
Tedavi süresi (ay)	10,77±4,68
Vertebra kırığı	12 (92,3)
Periferik kırık	6 (46,2)
SS: Standart sapma, VKİ: Vücut Kitle indeksi	

**Tablo 2. Kemik mineral yoğunluğu ve sırt ağrısı şiddeti bazal değerleri**

Değişkenler	Ortalama ± SS
Sırt ağrısı VAS skoru	8,31±2,53
Femur t-skoru	-2,55±0,63
L1-L4 t-skoru	-3,15±1,26
SS: Standart sapma, VAS: Vizüel Analog skala	

ölçümlerde anlamlı düşme izlendi ( $p<0,05$ ). Parametrelerin TÖ ve TS karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

## Tartışma

OP tedavisinde bifosfonatlar uzun yıllardır ilk tercih edilen seçenek olmuştur ancak son yıllarda kemik yapımını artıran ajanların kullanımı yaygınlaşmış, bunlar arasında özellikle teriparatid öne çıkmıştır (11,12). Bu çalışmada, şiddetli postmenopozal OP tanısı olan hastalarda teriparatid tedavisinin KMY, sırt ağrısı ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi araştırıldı. Sırt ağrısı şiddeti ve total lomber t-skorerlarında iyileşme izlenirken, femur boyun t-skorerları ve biyokimya parametreleri açısından anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Randomize plasebo kontrollü klinik bir çalışmada şiddetli OP'si olan 1637 postmenopozal kadında ortalama 21 ay süren TS plasebo grubu ile karşılaştırıldığında günlük 20 veya 40 µg teriparatid tedavisi sonrası vertebra KMY sırası ile %10 ve %14 oranında artarken, femur KMY yaklaşık %3 oranında artmıştır (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da benzer şekilde, 1 yıllık teriparatid tedavisi sonrası lomber bölgede %9 ve femur KMY'de yaklaşık %2-3 oranında artış sağlanmıştır (14). Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada ise teriparatid tedavisiyle vertebral KMY'de anlamlı düzelleme görülürken femur boyun KMY değerlerinde anlamlı bir fark görülmediği bildirilmiştir (15). Bulgularımız bu klinik çalışmalarla uyumlu olup, bu veriler ışığında teriparatidin lomber omurga üzerinde daha güçlü bir anabolik etkisi olduğu ve femur üzerinde daha az etkiye sahip olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan iki farklı çalışmada teriparatid kullanımı öncesi ve sonrası değerlendirilen biyokimyasal parametreler (Ca, P, alkalen fosfataz, PTH, aspartat aminotransferaz, alanin

aminotransferaz, üre, kreatinin) arasında anlamlı farklılık görülmemiş, normal sınırlarda bulunmuştur. Çalışmamızdaki verilere benzer şekilde yalnızca 25-OH vitamin D3 düzeylerinin normal sınırın altında olduğu gözlenmiştir (8,16). Orwoll ve ark. (17) tarafından yapılan çalışmada teriparatid tedavisi alan hastalarda serum kalsitriol düzeyinin tedavinin birinci ayında en yüksek seviyeye ulaştığı ve çalışma boyunca normal seviyenin üstünde seyrettiği, serum Ca düzeyinin bir miktar yüksek seyrettiği görülse de üst sınırı aşmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki tüm hastalara 880 IU/gün D3 vitamini ve 1000 mg/gün kalsiyum tedavisi verilmiştir. Ancak TS 25-OH vitamin D3 düzeylerinin düşmüş olması hastaların bu tedaviye yeterli uyum sağlamadığını göstermektedir.

Hastalarımızda VAS ile değerlendirilen sırt ağrısı şiddetinde, literatürle uyumlu olarak anlamlı düzelleme mevcuttu. Langdahl ve ark. (18) tarafından yapılan çok merkezli "European Forsteo Observational Study" çalışmasında, postmenopozal OP tanılı 1648 hastada 18 ay süre ile uygulanan teriparatid tedavisinin etkinliği araştırılmış, hastaların 3, 6, 12 ve 18. aylarda kontrolleri yapılmıştır. Sırt ağrısı ve yaşam kalitesi düzeylerinde 3. ayda başlamak üzere, yapılan tüm kontrollerde belirgin düzelleme olduğu tespit edilmiş ve yaşam kalitesindeki iyileşmenin özellikle günlük aktivite ve ağrı alt parametrelerinde görüldüğü belirtilmiştir. Akyol ve ark. (16) şiddetli OP'li hastalarda teriparatid tedavisinin 6. ayında VAS ile değerlendirilen ağrı şiddeti, QUALEFFO (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) ağrı ve total skorlarında istatistiksel anlamlı düzelleme saptamışlardır.

Teriparatid tedavisi alan hastalarda ağrı skorlarındaki azalmanın; yeni vertebral fraktür insidansında azalma ve teriparatidin hayvan deneylerinde gösterilen kırık iyileşmesinde hızlanma etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (13,19,20). Ancak insanlar üzerinde teriparatidin kırık iyileşmesini artırdığına dair çalışmalar kısıtlıdır (21). Teriparatidin direkt analjezik etkisi bulunduğu dair de yeterli miktarda veri yoktur (19).

Çalışmaya dahil edilen hastaların teriparatid kullanım sürelerinin 3-18 ay arasında değişmekte olması bir kısıtlılık olarak görünmekte ise de bulgularımız literatürle uyumlu olarak tedavinin etkili olduğunu göstermiştir. Bu durum teriparatidin olumlu etkisinin tedavinin erken dönemlerinde de görülebileceğini düşündürmektedir. Hasta sayısının az olması, retrospektif olarak planlanması ve kontrol grubunun bulunmaması çalışmanın diğer kısıtlılıklardır. Bununla birlikte ülkemizde teriparatidin etkinliğini araştıran az sayıda çalışmadan biri olması açısından önemlidir.

## Sonuç

Şiddetli postmenopozal OP'si bulunan hastalarda teriparatid, KMY değerlerinde düzelleme ve sırt ağrısında azalma sağlayarak etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Ülkemizde OP tedavisinde teriparatidin etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla, randomize kontrollü, izlem süresi uzun olan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kemik mineral yoğunluğu, biyokimyasal parametreler ve sırt ağrısı şiddeti değerlerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	Tedavi öncesi Ortalama ± SS	Tedavi sonrası Ortalama ± SS	p
Sırt ağrısı VAS skoru	8,31±2,53	3,62±1,89	10,003*
Femur t-skoru	-2,55±0,63	-2,42±0,68	10,858
L1-L4 t-skoru	-3,15±1,26	-2,74±1,32	10,006*
<b>Biyokimyasal parametreler</b>			
25-OH D vitamini (ng/mL)	61,18±49,42	30,55±20,06	20,020*
Paratiroid hormon (mg/dL)	50,45±24,74	46,98±35,54	20,737
Ca (mg/dL)	9,52±0,41	9,36±1	20,509
P (mg/dL)	3,72±0,39	3,68±0,54	20,791

SS: Standart sapma, VAS: Vizüel Analog skala, <sup>1</sup>Wilcoxon Signed Rank test, <sup>2</sup>Paired Sample t-test, \*:  $p<0,05$

**Bildiri:** Bu çalışmanın özeti 6. Ulusal Osteoporoz Kongresi'nde poster sunumu olarak yayınlanmıştır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Yerel etik kurul komitesinden etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Hastalardan yazılı onam alınmıştır ve çalışma retrospektiftir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.N., İ.A., F.Ü.Ö., Konsept: T.N., İ.A., Dizayn: T.N., İ.A., Veri Toplama veya İşleme: T.N., Analiz veya Yorumlama: T.N., İ.A., F.Ü.Ö., Literatür Arama: T.N., P.A., Yazan: T.N., P.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Rizzoli R. Postmenopausal Osteoporosis: assessment and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:739-57.
2. Tuzun S, Eskiurt N, Akarımak U, Sarıdoğan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23:949-55.
3. Yıldızgören MT, Öziş TN, Baki AE, Tutkun E, Yılmaz H, Tiftik T, et al. Evaluation of bone mineral density and 25-hydroxyvitamin D levels in subjects with silica exposure. *Environ Health Prev Med* 2016;21:149-53.
4. Hodsmen AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, 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.
5. Chen P, Miller PD, Rocker R, Resch H, Ranan A, Pavo I, et al. Increase in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with Teriparatide treatment in post-menopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007;22:1173-80.
6. Ma YL, Zeng Q, Donley DW, Ste-Marie LG, Gallagher JC, Dalsky GP, et al. Teriparatide increases bone formation in modeling and remodeling osteons and enhances IGF-II immunoreactivity in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:855-64.

7. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007;2:499-507.
8. Çevikol A, Karaahmet ÖZ, Gürçay E, Karataş G, Karaca Umay E, Çakıcı A. Şiddetli Osteoporozlu Hastalarda Teriparatid Tedavisi: Kemik Mineral Yoğunluğu, Biyokimyasal Parametreler, Sırt Ağrısı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkiler. *Turk J Osteoporos* 2014;20:51-5.
9. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
10. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semi quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
11. Akarımak Ü, Özkul İ. Osteoporoz tedavisinde paratiroid hormon (PTH). *Turk J Osteoporos* 2002;8:40-6.
12. Rubin MR, Comsan F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002;13:267-77.
13. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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.
14. Özşahin M, Büyükkaya R, Kaya E, Baki AE, Aydın Y, Çelebi E, ve ark. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Teriparatid ve Alendronat Sodyumun Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Duzce Medical Journal* 2013;15:30-3.
15. Berry SD, Dufour AB, Trivison TG, Zhu H, Yehoshua A, Barron R, et al. Changes in bone mineral density (BMD): a longitudinal study of osteoporosis patients in the real-world setting. *Arch Osteoporos* 2018;12;13:124.
16. Akyol Y, Atmaca A, Durmuş D, Ulus Y, Tander B, Alaylı G. Şiddetli Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda Teriparatid Tedavisinin Ağrı, Yaşam Kalitesi, Depresyon ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi: Erken Dönem Sonuçlar. *Turk J Phys Med Rehab* 2011;57:134-8.
17. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A, 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.
18. Langdahl BL, Gerald R, Jakop F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int* 2009;85:484-93.
19. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:273-80.
20. Nakajima A, Shimoji N, Shiomi K, Shimizu S, Moriya H, Einhorn TA, et al. Mechanisms for the enhancement of fracture healing in rats treated with intermittent low-dose human parathyroid hormone (1-34). *J Bone Miner Res* 2002;17:2038-47.
21. Shi Z, Zhou H, Pan B, Lu L, Liu J, Kang Y, et al. Effectiveness of Teriparatide on Fracture Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0168691.