

Bekanntmachungen

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Teriparatid vom 21. November 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. November 2006 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 17. Oktober 2006 (BAnz. 2007 S. 439), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu Teriparatid ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/Anlage 4

Therapiehinweise nach Nummer 14 AMR

Wirkstoff: Teriparatid (zum Beispiel Forsteo®)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Teriparatid ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl. Die Verordnung bleibt lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten. Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten keine nachgewiesene Überlegenheit. Die Inzidenz von mit hoher Morbiditätslast verbundenen Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert (siehe Fachinformation).

Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:

- nur bei manifester Osteoporose mit mindestens 2 neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten

und

- kein ausreichendes Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mindestens 1 Jahr oder
- nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung aufgrund von Unverträglichkeiten (z. B. ösophageale Ulcera, Erosionen oder Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome) oder
- bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen (siehe entsprechenden Therapiehinweis).

Die maximal zugelassene Behandlungsdauer von 18 Monaten darf nicht überschritten werden (siehe Fachinformation). Im amerikanischen Pflichttext wird der Hinweis gegeben, dass Teriparatid wegen der unsicheren Relevanz der Befunde von Osteosarkomen bei der Ratte für den Menschen nur für solche Patienten verordnet werden sollte, bei denen der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Während der Behandlung mit Teriparatid sollte für eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme gesorgt werden. Die parallele Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Osteoporosetherapie ist unwirtschaftlich.

Kosten (Stand: 15. 01. 2007)

Die pharmakodynamisch unterschiedlichen Therapiealternativen zur Behandlung der manifesten Osteoporose stellen sich kostenmäßig wie folgt dar:

Arzneimittelwirkstoff	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Teriparatid	20,28 €	11.072, – €

Forsteo enthält in dem mit 3 ml vorgefüllten Injektor 750 µg Teriparatid. Die empfohlene Tagesdosierung von 20 µg wird einmal täglich in das subkutane Fettgewebe des Oberschenkels oder der Bauchdecke appliziert. Der Injektor ist für eine 28-tägige Behandlung vorgesehen. Somit werden von den 750 µg lediglich 560 µg verbraucht, d. h. 25 % der Substanz verbleiben im Injektor beziehungsweise in den Einmalnadeln.

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Bisphosphonate	0,56 € bis 1,70 €	305, – € bis 928, – €

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
SERM	1,52 €	830, – €

Indikation

Teriparatid wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMA im Juli 2003 zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen für eine Therapiedauer von maximal 18 Monaten zugelassen. Nach Fachinformation ist eine signifikante Reduktion der Inzidenz (zu 80 Prozent asymptomatisch verlaufender) vertebraler Frakturen nachgewiesen. Die Inzidenz von Hüftfrakturen (verbunden mit einer hohen Morbiditätslast wie einer 20 % Mortalität und einer hohen nachfolgenden Pflegebedürftigkeit) wurde nicht-signifikant reduziert.

Wirkungen

Teriparatid ist das rekombinant hergestellte, biologisch aktive N-terminale Fragment (rhPTH 1-34) des humanen endogenen Parathormons [PTH (1-84)]. Die einmal tägliche subkutane Gabe von Teriparatid erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekuläre und kortikale Knochenoberflächen (am Endost und am Periost) durch stärkere Stimulation der Osteoblasten-Aktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklasten-Aktivität. Im Gegensatz dazu können kontinuierliche supraphysiologische Spiegel von endogenem Parathormon wie beim Hyperparathyreoidismus zu einer Schädigung des Skelettsystems führen, da die Knochenresorption stärker stimuliert wird als der Knochenanbau.

Beim Menschen führt der anabole Effekt von Teriparatid zu einem Anstieg der Knochenmasse, einem Anstieg der Marker für Knochenanbau und -resorption und einer Zunahme der Knochenstärke.

Wirksamkeit

Vier Hauptstudien der Phase III wurden zur Zulassung durchgeführt, davon allerdings nur zwei mit der zugelassenen Dosis von 20 µg. Von diesen beiden bezieht sich nur eine auf die zugelassene Population, nämlich postmenopausale Frauen.

Alle Studien wurden am 8. Dezember 1998 gestoppt, weil in einer Rattenstudie ein gehäuftes Auftreten von Osteosarkomen gefunden wurde. Den Patienten wurde angeboten, die Studie als Nachbeobachtung fortzuführen.

In der maßgeblichen Zulassungsstudie wurden 9347 Patientinnen gescreent und 1637 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, d. h. mindestens einer moderaten osteoporotischen Fraktur (25–40 % Abnahme der Wirbelkörperhöhe) oder zwei milden Frakturen (20 % Abnahme) und zusätzlich einer Knochendichte von -1 SD der Hüfte oder des Lumbalbereichs randomisiert. Somit wurden nach Angaben der FDA 82 % der gescreenten Patientinnen nicht eingeschlossen, ohne dass die Gründe dafür nachvollziehbar sind. Die Wirbelsäule wurde zur Erfassung von Frakturen bei Studienbeginn und nach zwei Jahren bzw. bei Studienende geröntgt. Extravertebrale Frakturen wurden bei klinischer Symptomatik radiologisch verifiziert.

80 % der eingeschlossenen randomisierten Patientinnen konnten ausgewertet werden. Verglichen wurde mit einer Placebobehandlung. Alle Patientinnen erhielten als Supplement 400 bis 1200 IU Vitamin D und ca. 1000 mg Calcium. Unter Teriparatid traten während einer mittleren Behandlungsdauer von 19 Monaten 22/444 (5 %) neue Wirbelkörperfrakturen auf gegenüber 64/448 (14 %) unter Placebo ($p \leq 0,001$). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 9,3 %, das relative Risiko (RR) bei 0,35 (95 %iges Konfidenzintervall 0,22; 0,55). Es müssten 11 Patientinnen (95 %iges Konfidenzintervall 8–18) 19 Monate behandelt werden, um eine morphometrische Fraktur zu verhindern.

Ein prädefinierter sekundärer Endpunkt war auch die Auswertung nichttraumatischer nichtvertebraler Frakturen. 30/544 Patienten (5,5 %) erlitten solche Frakturen unter Placebo und 14/541 (2,5 %) unter Teriparatid, ARR 3,0 %, RR 0,47 (95 %iges Konfidenzintervall 0,25–0,88). Es müssten also 19 Monate lang 33 Patientinnen behandelt werden, um eine nichttraumatische extravertebrale Fraktur zu verhindern. Wegen der geringen Anzahl der Frakturen insgesamt sind Aussagen bezüglich der Lokalisationen der Frakturen nicht möglich.

Nimmt man alle nichtvertebralen Frakturen zusammen, beträgt die absolute Risikoreduktion 3,4 % oder es müssten 29 Patientinnen behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern (95 %iges Konfidenzintervall 15; 469).

Ein exakter Zeitbezug zu vertebrealen Frakturraten ist nicht herstellbar. Adäquate Berechnungen sind von daher nicht möglich.

Die mittels DXA-gemessene Knochenmineraldichte stieg im Behandlungszeitraum unter Placebo versus Teriparatid signifikant

- im Lumbalbereich (+1,1 %/+9,7 % [$p = 0,0001$]),
- im Hüftbereich ($-1,0$ %/+2,6 % [$p = 0,0001$]) und
- im Femur-Hals-Bereich ($-0,7$ %/+2,8 % [$p = 0,0001$]),
- im gesamten Körper ($-0,5$ %/+0,6 % [$p = 0,008$]), jedoch nicht signifikant
- am distalen Radius ($-1,6$ %/ $-0,1$ % [$p = 0,10$]) an und es kam zu einer Reduktion der Knochendichte
- am mittleren Radius ($-1,3$ %/ $-2,1$ % [$p = 0,06$]) unter Teriparatid.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Knochenmineraldichte bis auf den Lumbalbereich keinen größeren Anstieg unter Teriparatid als unter einer Behandlung mit 10 mg Alendronat über 12 bis 24 Monate.

Der im Rahmen der Zulassungsstudie miterfasste Lebensqualitätsparameter „Rückenschmerz“ kann nicht als Verbesserung unter einer Therapie mit Teriparatid herangezogen werden, sondern muss in die Nebenwirkungserfassung einbezogen werden.

Die Ergebnisse der Lebensqualitätsuntersuchungen konnten keine bedeutsamen Verbesserungen, auch nicht unter Osteoporose-korrelierten Aspekten, für Teriparatid aufzeigen.

Direkt vergleichende Studien zur Frakturrate mit der zugelassenen Dosierung zu anderen therapeutischen Optionen fehlen. Es gibt eine Studie, in der die doppelte Dosis von Teriparatid mit Alendronat verglichen wurde.

Relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit schwerer Osteoporosis:

Wirkstoff	Morphometrische Wirbelsäulenfrakturen	Hüftfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen
Alendronat	0,53 (0,41 bis 0,68)	0,49 (0,24 bis 1,01)	0,81 (0,65 bis 1,01)
Etidronat	0,43 (0,20 bis 0,91)	0,50 (0,05 bis 5,34)	1,04 (0,64 bis 1,69)
Risedronat	0,63 (0,51 bis 0,78)	0,60 (0,42 bis 0,88)	0,67 (0,50 bis 0,90)
Raloxifen	0,69 (0,56 bis 0,86)	No Data	No Data
Teriparatid	0,35 (0,22 bis 0,55)	0,50 (0,09 bis 2,73)	0,65 (0,43 bis 0,98)
HRT	0,58 (0,26 bis 1,30)	No Data	0,67 (0,12 bis 3,93)
Relative Risikoreduktion (95 % CI)			

Nach: M. Stevenson, M. Lloyd Jones, E. De Nigris et al.: A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol. Assess. 9 (2005) Nr. 22.

Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Teriparatid ist kontraindiziert bei vorbestehender Hyperkalzämie, ungeklärter Erhöhung der alkalischen Phosphatase, schwerer Niereninsuffizienz, bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Epiphysen, vorausgegangener Strahlentherapie des Skeletts sowie bei metabolischen Knochenkrankheiten, wie z. B. Hyperparathyreoidismus oder Morbus Paget.

Bei 3 % der Studienpatientinnen wurde eine Erhöhung der Serumcalciumspiegel über 11 mg/dl ($\sim 2,7$ mmol/l) beobachtet, die nach 16 bis 24 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückfiel, außerdem ein geringer Anstieg der Calciumausscheidung im Urin. Klinische Symptome einer Hyperkalzämie oder -urie traten jedoch nicht auf, sodass eine regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel während der Therapie nicht erforderlich ist. Teriparatid wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. Teriparatid muss bei Patienten mit einer derzeit oder vor kurzem bestehenden Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit bestehen könnte, dass sich dieser Zustand verschlechtert.

Vereinzelt wurden während der ersten Anwendungen Episoden einer orthostatischen Hypotonie innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion beschrieben. Gelegentliche Wadenkrämpfe wurden von 3 % der behandelten Frauen berichtet (Placebo: 1 %).

Die in Studien zur Toxizität beobachteten erhöhten Inzidenzen von Osteosarkomen bei Ratten sind im Hinblick auf die klinische Relevanz unklar. Die Firma Lilly hat deshalb auf Anordnung der Zulassungsbehörden zur weiteren Bewertung des kanzerogenen Potentials Langzeitbeobachtungen zugesagt. Bisher wurde ein Fall eines Osteosarkoms unter der Behandlung beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet. Da Teriparatid vorübergehend den Serumcalciumspiegel erhöht, sollte das Präparat bei digitalisierten Patienten jedoch nur mit Vorsicht angewandt werden.

Literatur

- Arlot, M.; Meunier, P.J.; Boivin, G. et al.: Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters, in: *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), S. 1244–1253.
- Ashworth, L.E.: Teriparatide (hPTH-[1-34]): a recombinant human parathyroid hormone fragment with anabolic actions for the treatment of osteoporosis, in: *Formulary* 37 (2002), S. 129–139.
- Black, D.M.; Bilezikian, J.P.; Ensrud, K.E. et al.: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), S. 555–565.
- Black, D.M.; Greenspan, S.L.; Ensrud, K.E. et al.: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 349 (2003), S. 1207–1215.
- Body, J.-J.: Author's response: Efficacy of teriparatide and alendronate on nonvertebral fractures, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003), S. 1403.
- Body, J.-J.; Gaich, G.A.; Scheele, W.H. 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, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002), S. 4528–4535.
- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment: Emerging drug list: Teriparatide for the treatment of osteoporosis, No. 44, May 2003, http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No44_teriparatide_edrug_e.pdf [09. 05. 2006].
- Cosman, F.; Nieves, J.; Zion, M. et al.: Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), S. 566–575.
- Deal, C.; Omizo, M.; Schwartz, E.N. et al.: Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial, in: *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), S. 1905–1911.
- Delmas, P.D.: Treatment of postmenopausal osteoporosis, in: *Lancet* 359 (2002), S. 2018–2026.
- DeNoon, D.J.: Against teriparatide for osteoporosis: public citizens warns against teriparatide for osteoporosis, April 4, 2003, <http://www.annieappleseedproject.org/agterforos.html> [16. 05. 2006].
- Dobnig, H.; Sipos, A.; Jiang, Y. et al.: Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 3970–3977.
- East Lancashire Medicines Management Board: New drug recommendation — Teriparatide (Forsteo®, Eli Lilly), Date of Issue: February 2004, <http://www.elmmb.nhs.uk/Teriparatide%20v3%20Mar04.pdf> [16. 05. 2006].
- EMA/Ausschuss für Humanarzneimittel: Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Forsteo, EMA/H/C/0425, Rev. 3, published 23/09/05, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm> [09. 05. 2006].
- EMA/Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women, London, 25 January 2001, CPMP/EWP/552/95 rev 1, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295.pdf> [16. 05. 2006].
- Ettinger, B.; San Martin, J.; Grans, G. et al.: Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate, in: *J. Bone Miner. Res.* 19 (2004), S. 745–751.
- Finkelstein, J.S.; Hayes, A.; Hunzelman, J.L. et al.: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 349 (2003), S. 1216–1226.
- Finkelstein, J.S.; Klibanski, A.; Arnold, A.L. et al.: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1-34): a randomized controlled trial, in: *JAMA* 280 (1998), S. 1067–1073.
- Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Forsteo [teriparatide (rDNA origin)] Injection, Application No.: 021318, Approval Date: 11/26/2002, http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2002/21-318_Forteo.htm [16. 05. 2006].
- Forsteo®, Fachinformation der Firma Lilly, Stand: September 2005.
- Forsteo™, teriparatide (rDNA origin) injection, 750 mcg/3 mL, PA 9241 FSAMP, <http://pi.lilly.com/us/forsteo-pi.pdf> [09. 05. 2006].
- Friebe, H.; von Hanstein, K.-L.: Was gibt es Neues zum Parathormon? Aktueller Wissenschaftsstand zum Einsatz von PTH in der antiosteoporotischen Therapie, in: *Orthopäd. Prax.* 39 (2003), S. 76–78.
- 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, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 1583–1587.
- Heaney, R.P.; Recker, R.R.: Combination and sequential therapy for osteoporosis, in: *N. Engl. J. Med.* 353 (2006), S. 624–625.
- Hisel, T.M.; Phillips, B.B.: Update on the treatment of osteoporosis, in: *Formulary* 38 (2003), S. 223–243.
- Jiang, Y.; Zhao, J.J.; Mitlak, B.H. et al.: Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 1932–1941.
- Khosla, S.: Parathyroid hormone plus alendronate — a combination that does not add up, in: *N. Engl. J. Med.* 349 (2003), S. 1277–1279.
- Kudlacek, S.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis: Orwoll ES et al. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17, in: *J. Miner. Stoffwechs.* 2/2004, S. 36, <http://www.kup.at/kup/pdf/4391.pdf> [16. 05. 2006].
- Lane, N.E.; Sanchez, S.; Modin, G.W. et al.: 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, in: *J. Bone Miner. Res.* 15 (2000), S. 944–951.
- Lane, N.E.; Sanchez, S.; Modin, G.W. et al.: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial, in: *J. Clin. Invest.* 102 (1998), S. 1627–1633.
- 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, in: *Lancet* 350 (1997), S. 550–555.
- Lindsay, R.; Schelle, W.H.; Neer, R. et al.: Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] in postmenopausal women with osteoporosis, in: *Arch. Intern. Med.* 164 (2004), S. 2024–2030.
- Luijn, J.C.: CFH-rapport 03/25: teriparatide (Forsteo®), 18. Dezember 2003, http://www.cvz.nl/resources/cfh0325%20teriparatide-Forsteo%20rapport_tcm28-20366.pdf [16. 05. 2006].
- Manolagas, S.C.; Weinstein, R.S.; Jilka, R.L. et al.: Parathyroid hormone and corticosteroid-induced osteoporosis, in: *Lancet* 352 (1998), S. 1940.
- Marcus, R.; Wang, O.; Satterwhite, J. et al.: The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 18–23.
- McClung, M.R.; San Martin, J.; Miller, P.D. et al.: Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass, in: *Arch. Intern. Med.* 165 (2005), S. 1762–1768.
- McLellan, A.R.; Reid, D.M.; Forbes, K. et al.: Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland, CEPS 99/03, Date of submission: 20. 09. 2004, http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/99_03FullReportFINAL_040705.pdf [09. 05. 2006].

38. Midland Therapeutic Review & Advisory Committee, Department of Medicines Management: Teriparatide (Forsteo®) for the treatment of osteoporosis, Date: February 2004, VS04/05, <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/T/TERIPARATIDE1.PDF> [09. 05. 2006].
39. Midland Therapeutic Review & Advisory Committee, Department of Medicines Management: Summary sheet for Teriparatide (Forsteo) for the treatment of osteoporosis, Date: February 2004, SS04/05, <http://www.keele.ac.uk/depts/mm/MTRAC/ProductInfo/summaries/T/TERIPARATIDE2.PDF> [09. 05. 2006].
40. National Horizon Scanning Centre: New and Emerging Technology Briefing: Teriparatide for osteoporosis, July 2001, http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2001reports/Teriparatide.pdf [09. 05. 2006].
41. National Institute for Clinical Excellence: Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Issue Date: January 2005, <http://www.nice.org.uk/TA087guidance> [16. 05. 2006].
42. 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, in: *N. Engl. J. Med.* 344 (2001), S. 1434–1441.
43. Nevitt, M.C.; Chen, P.; Dore, R.K. et al.: Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis, in: *Osteoporos. Int.* 17 (2006), S. 273–280.
44. New drugs: Teriparatide, in: *Australian Prescriber* 27 (2004), S. 22–23, <http://www.australianprescriber.com/magazines/vol27no1/pdfs/newdrugs.pdf> [16. 05. 2006].
45. Oglesby, A.K.; Minshall, M.E.; Shen, W. et al.: The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women, in: *J. Rheumatol.* 30 (2003), S. 1579–1583.
46. Orwoll, E.S.; Scheele, W.H.; Paul, S. et al.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 9–17.
47. Pfeilschifter, J.: Teriparatid, in: *Tägl. Prax.* 45 (2004), S. 907–910.
48. Prince, R.; Sipos, A.; Hossain, A. et al.: Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment, in: *J. Bone Miner. Res.* 20 (2005), S. 1507–1513.
49. Reeve, J.: Recombinant human parathyroid hormone: osteoporosis is proving amenable to treatment, in: *BMJ* 324 (2002), S. 435–436.
50. Regional Drug and Therapeutics Centre: The use of teriparatide in the management of osteoporosis, July 2004, http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/eva_04jul_teriparatide.pdf [09. 05. 2006].
51. Scottish Medicines Consortium: Teriparatide (Forsteo®): Summary of recommendation, No. 71/03, Stand: 08. 12. 2003, [http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Teriparatide%20\(Forsteo\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/Teriparatide%20(Forsteo).pdf) [09. 05. 2006].
52. Semler, J.; Pfeilschifter, J.: Osteoporose-Patientenleitlinie für Frauen nach den Wechseljahren, für Frauen und Männer im höheren Lebensalter, bei chronischer Einnahme von Glucocorticoiden, Erstellungsdatum: März 2003, Gültigkeitsdauer: Oktober 2004, http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/archiv_patienten/download/patientenleitlinienentwurf_22_04_2003.pdf [16. 05. 2006].
53. Shukla, V.K.: Treating osteoporosis with teriparatide: many unknowns?, in: *Issues in Emerging Health Technologies*, Issue 51, November 2003, http://www.cadth.ca/media/pdf/275_teriparide_cetap_e.pdf [09. 05. 2006].
54. Stevenson, M.; Lloyd Jones, M.; De Nigris, E. et al.: A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, in: *Health Technol. Assess.* 9 (2005) Nr. 22, <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon922.pdf> [09. 05. 2006].
55. Uebelhart, D.; Frey, D.; Frey-Rindova, P. et al.: Osteoporosebehandlung: Bisphosphonate, SERM's, Teriparatide und Strontium, in: *Z. Rheumatol.* 62 (2003), S. 512–517.
56. United Kingdom Medicines Information Pharmacists' Group/National Prescribing Centre: New drugs in clinical development: Teriparatide, Monograph Number: 3/02/05, Date published: June 2002, <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/Secure/Teriparatide.pdf> [09. 05. 2006].
57. Vorsicht — bedenkliches Arzneimittel: Teriparatid (Forsteo) bei Osteoporose, in: *Arznei-Telegramm* 34 (2003), S. 109–110.
58. Waldegger, L.; Cranney, A.; Adachi, J.D. et al.: Human parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis in post-menopausal women. (Protocol), in: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2001) Issue 2, DOI: 10.1002/14651858.CD003111.
59. Watts, N.B.: Efficacy of teriparatide and alendronate on nonvertebral fractures (letter), in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003), S. 1402–1403.
60. Welsh Medicine Partnership: Therapeutic Development Assessment: Teriparatide (Forsteo®), 6a/AWMSG/0604, <http://www.wales.nhs.uk/sites/documents/371/Enclosure%206a%20Teriparatide%20WMP%20Assessment.pdf> [16. 05. 2006].
61. 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, in: *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003), S. 539–543.
62. Ziegler, R.: Osteoporosetherapie: Ist die Kombination eines Stimulators des Knochenbaus mit einer Antiresorptivum sinnvoll?, <http://www.akdae.de/25/Archiv/20042.pdf> [16. 05. 2006].

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 21. November 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende
H e s s