

Denosumab for behandling av postmenopausal osteoporose

Sammendrag

Bakgrunn. Behandling med bisfosfonater reduserer risikoen for nye frakturer og er førstevalget ved osteoporose. Denosumab, som hemmer beinresorpsjonen via en annen mekanisme enn bisfosfonatene, er nylig blitt tilgjengelig for behandling av osteoporose. Vi gir her en oversikt over virkningsmekanisme og kliniske effekter.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed.

Resultater. Denosumab er et humant monoklonalt antistoff mot RANKL, et medlem av TNF-superfamilien som dannes i osteoblaster. Binding av denosumab til RANKL medfører nedsatt rekruttering av osteoklaster og hemming av osteoklastaktiviteten. Denosumab 60 mg gis subkutant hver sjette måned. Det er vist at dette hemmer beinresorpsjonen kraftigere enn bisfosfonatbehandling. I en treårig studie med 7 868 kvinner i alderen 60–90 år med postmenopausal osteoporose var det en reduksjon i relativ risiko for vertebrale brudd, ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd på henholdsvis 68 %, 20 % og 40 % sammenliknet med placebo. Forekomsten av bivirkninger var på linje med placebo, med unntak av en noe større forekomst av cellulitter og eksem. Andre studier viser at denosumab synes å ha gunstige effekter på skjelettet ved kreft og ved revmatoid artritt.

Fortolkning. Behandling med denosumab har effekt ved postmenopausal osteoporose og kan være et alternativ til behandling med bisfosfonater. Det er lite bivirkninger og enkel administrasjonsmåte.

Unni Syversen

unni.syversen@ntnu.no
Avdeling for endokrinologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for kreftforskning og molekylær medisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Johan I. Halse

Osteoporoseklinikken
Oslo

Jürgen Geisler

Institutt for klinisk medisin
Fakultetsdivisjon Akershus universitetssykehus
og
Onkologisk avdeling
Akershus universitetssykehus

Erik Fink Eriksen

Avdeling for klinisk endokrinologi
Oslo universitetssykehus, Aker

Antiresorptive medikamenter – bisfosfonater, østrogener og selektive østrogenreseptormodulatorer (SERM), som raloxifen – er oftest anvendt som behandling av osteoporose. Disse medikamentene gir redusert frakturrisiko og økt livskvalitet (1, 2). Det er vist at intravenøs zoledronatbehandling i tillegg til redusert frakturrisiko kan gi lavere mortalitet hos pasienter med tidligere hoftebrudd (3).

Dagens osteoporosebehandling har imidlertid svakheter. Ofte fører bivirkninger og relativt komplekse doseringsregimer til lav pasientetterlevelse. Bisfosfonater til intravenøs bruk gir bedre etterlevelse, men prosedyrene ved bruk av disse medikamentene er relativt omfattende og antallet pasienter som får slik behandling hos primærlege er lavt. I denne artikkelen tar vi for oss denosumab, som er et nytt antiresorptivt medikament til behandling av osteoporose. Vi gir en oversikt over virkningsmekanisme, effekter på osteoporose og andre beinrelaterte sykdommer samt bivirkninger.

Materiale og metode

Vi har utført et ikke-systematisk PubMed-søk. Artikkelen er valgt ut på bakgrunn av vår erfaring som klinikere og forskere innen fagfeltet osteoporose.

Regulering av osteoklastaktivitet – OPG/RANKL/RANK-systemet

Tumornekrosefaktor-superfamilien (TNF) av cytokiner regulerer en rekke patofysiologiske prosesser i kroppen. For 12 år siden ble det vist at overekspressjon av en faktor i TNF-

superfamilien hos mus ga høy beinmasse ved fødselen og økende beinmasse med økende alder, sammenliknet med friske mus (4–6). Dette proteinet fikk navnet osteoprotegerin (OPG) på grunn av den beskyttende effekten på beinmassen. OPG er en løselig reseptor som produseres og først og fremst skilles ut fra osteoblaster og osteoblastforstadier, men også fra endotelceller og glatt muskulatur i arteriene (7, 8). Trolig stammer mesteparten av det sirkulerende OPG i plasma fra disse kildene.

Allerede for 30 år siden postulerte man på grunnlag av cellekulturstudier at osteoblastene produserte en «osteoklastaktiviserende faktor» (9). Det ble senere funnet at OPG blokkerte effekten av et annet medlem av TNF-superfamilien – «reseptoraktivator av nukleær faktor kappaB» (RANKL) (10, 11). RANKL ble opprinnelig beskrevet i T-celler, og det ble funnet at den beskyttet dendritiske celler mot apoptose. Oppdagelsen av OPG plasserte RANKL som en essensiell faktor for rekruttering, differensiering, stimulering og funksjon av osteoklaster. RANKL binder seg til reseptoren RANK på osteoklastens cellemembran og starter dermed en kaskade av reaksjoner som resulterer i økt osteoklastaktivitet. Binding av RANKL til OPG hindrer binding til RANK og stopper rekruttering og aktivitet av osteoklaster. Reguleringen av signalveien til OPG og RANKL er kompleks og påvirkes av en rekke ulike vekstfaktorer, hormoner og cytokiner så vel som av medikamenter (10, 11).

Den biologiske betydningen av OPG og RANKL for andre celler enn osteoklastene er i stor grad uavklart. Spesiell interesse er viet forbindelsen til kardiovaskulære sykdommer (12–15), immunsystemet (15) og laktasjon (16). Trolig er de mange kildene til

Hovedbudskap

- Denosumab er et humant monoklonalt antistoff mot RANKL
- Denosumab gir økt beinmineralitet og redusert risiko for både vertebrale og ikke-vertebrale brudd
- Denosumab ser ut til å ha en gunstig bivirkningsprofil
- Denosumab kan være et alternativ i behandlingen av postmenopausal osteoporose

OPG og RANKL årsaken til at det er vanskelig å påvise klare og entydige relasjoner mellom serumnivåer, beinmasse og grad av beintap (17).

Denosumab

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som er analogt til OPG, men har lengre halveringstid (11, 18). Det binder seg til RANKL og hemmer osteoklastaktiviteten (fig 1). Det er det første såkalt biologiske legemidlet for behandling av osteoporose. Denosumab brytes som andre antistoffer ned av det retikuloendoteliale system, og eliminasjonen er derfor uavhengig av nyrefunksjonen. Medikamentet gis som en subkutan injeksjon hver sjetten måned.

Effekt på beinmarkører

Denosumab gir en doserelatert suppresjon av markører for beinnedbrytning (C-telopeptid (CTX) og N-telopeptid i urin (NTX)) og beindanning (beinspesifikk alkalisk fosfatase (bALP)) (18–22). CTX og NTX er markører for nedbrytning av kollagen i beinvevet, og nivåene i henholdsvis serum og urin er maksimalt redusert få dager etter en injeksjon av denosumab (18).

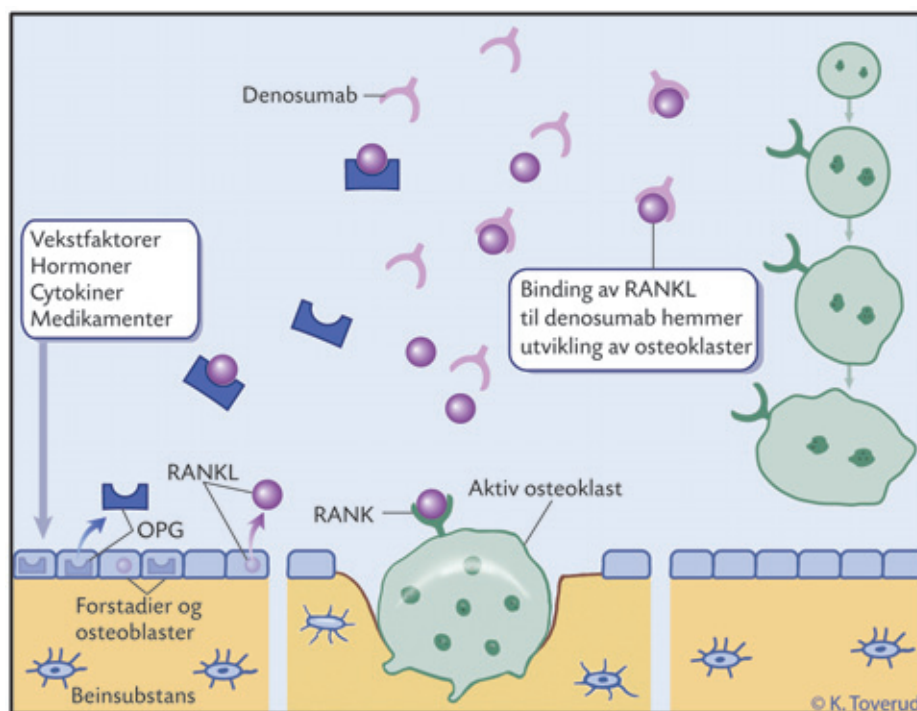
Reduksjonen i bALP, som er et mål for osteoblastfunksjonen, kommer etter flere uker, som ledd i koblingen mellom osteoklaster og osteoblaster under remodelering av beinvev. Selv doser på 0,01 mg per kilo kroppsvekt gir en reduksjon i beinmarkører, og en dose på 60 mg supprimerer beinmarkørene i mer enn seks måneder (18–22). Denne dosen gir også en signifikant raskere og sterkere reduksjon i beinmarkørene enn 70 mg alendronat ukentlig (21).

Effekt på beinmineraltetthet

I en dose-respons-studie med 412 postmenopausale kvinner med osteopeni eller osteoporose fant man en doseavhengig økning i beinmineraltettheten i rygg, hofte, distale radius og helkropp for doser fra 6 mg til og med 60 mg denosumab hver sjetten måned, men ingen ytterligere økning i beinmineraltetthet ved høyere doser (19, 20). Økningen i beinmineraltetthet i ryggen varierte fra 3,0% til 6,7% etter ett år og fra 4,1% til 8,9% etter to år (19, 20). På alle målesteder var det en tilsvarende eller større økning av beinmineraltettheten enn hva man oppnådde med behandling med 70 mg alendronat ukentlig, mens det i placebogruppen var uendret beinmineraltetthet eller en liten reduksjon i beinmineraltettheten i løpet av studien (19, 20).

Nesten 1 200 postmenopausale kvinner deltok i en sammenliknende studie mellom 60 mg denosumab hver sjetten måned og 70 mg alendronat ukentlig. Både i rygg, total hofte og lårhals fant man etter 12 måneder signifikant høyere beinmineraltetthet (henholdsvis 1,1%, 3,5% og 0,6% høyere, $p \leq 0,0002$) hos dem som fikk denosumab (21).

I FREEDOM-studien (Fracture reduction



Figur 1 Denosumab – virkningsmekanisme. OPG er osteoprotegerin, RANK er reseptoraktivator av nukleær faktor kappaB og RANKL er dennes ligand

evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months), der 7 868 postmenopausale kvinner med osteoporose ble randomisert til enten aktiv behandling eller placebo, fant man etter 36 måneders behandling med 60 mg denosumab hver sjetten måned en økning i beinmineraltetthet på 9,3% i ryggen og 6% i hoften sammenliknet med placebogruppen. Begge gruppene fikk tilskudd av kalsium og vitamin D (22). Økningen i beinmineraltetthet var størst det første året, deretter var det en jevn økning de neste to år. Det er observert at beinmineraltettheten i radius øker under behandling med denosumab, mens den i beste fall holder seg stabil under bisfosfonatbehandling. Forklaringen på dette er ikke kjent (23, 24). Ulike effekter på kortikalt beinvev er én potensiell forklaring.

Denosumab og frakturer

FREEDOM-studien hadde forebygging av nye vertebrale frakturer som primært endepunkt (22). Kvinnene som deltok var i alderen 60–90 år, med en gjennomsnittsalder på 72,3 år. Om lag 75% av deltakerne kom fra Europa, de øvrige fra Nord- og Sør-Amerika, Australia og New Zealand. Pasientene ble inkludert på bakgrunn av osteoporose i lumbalcolumna eller hofte. Vel 23% hadde hatt en vertebral fraktur ved inklusjonstidspunktet. I behandlingsgruppen pådro 86 kvinner seg nye vertebrale frakturer i løpet av tre år, mens tilsvarende tall i placebogruppen var 264, tilsvarende en absolutt risikoreduksjon på 4,8% (95% KI 3,9–5,8) og en reduksjon i relativt risiko på 68% (RR 0,32 (0,26–0,41), $p < 0,001$).

Det var også 20% reduksjon i forekoms-

ten av ikke-vertebrale frakturer (8,5% brudd i denosumabgruppen versus 8% i placebogruppen, $p = 0,011$) og 40% reduksjon i hoftefrakturforekomsten (0,7% i denosumab- og 1,2% i placebogruppen, $p = 0,036$). Videre var det signifikant reduksjon i nye kliniske vertebrale frakturer ($p < 0,001$) og i multiple nye vertebrale frakturer ($p < 0,001$).

Disse dataene er på linje med det som tidligere er rapportert for intravenøs behandling med zoledronat (25) og noe bedre enn de resultatene som er oppnådd med perorale bisfosfonater. Det er imidlertid problematisk å sammenlikne disse studiene, siden populasjonene ikke er like. Verken i dose-responsstudien eller i sammenlikningsstudien med alendronat var frakturer endepunkt (19, 20). I begge studiene ble de imidlertid registrert som bivirkninger (adverse events), uten at man fant signifikante forskjeller i frakturrate mellom gruppene.

Beinhistologi under denosumabbehandling

Beinbiopsier fra hoftekammen ble tatt fra 45 pasienter i placebogruppen og 47 pasienter i behandlingsgruppen i FREEDOM-studien (22). Antallet osteoklaster og beinoverflater med tegn til resorpsjon var svært lavt, det var også antallet enkelt- og dobbeltmerkede tetrasyklinlinjer (som er et mål for beinomsattningen) (26). Disse endringene er mer uttalte enn det man finner ved behandling med bisfosfonater (26). Øvrige histomorfometriske variabler er i tråd med det man finner under bisfosfonatbehandling. Det var normal beinkvalitet etter tre års behandling og opprettholdelse av normal trabekulær og kortikal mikroarkitektur (26).

Denosumab ved andre indikasjoner

Skjelettmetastaser gir ofte opphav til smerter og kan føre til patologiske frakturer, som i verste fall kan resultere i tverrsnittslasjoner. Spesielt ved brystkreft og prostatakreft, men også ved andre kreftformer er skjelettmetastaser en vanlig komplikasjon (27). I tillegg til onkologisk systembehandling er bisfosfonater etablert som tilleggsbehandling ved skjelettmetastaser (28). Bisfosfonater brukes dessuten hos brystkreftpasienter som behandles med aromatasehemmere og som har fått påvist uttalt osteopeni eller osteoporose (29).

Denosumab er nå under utprøving ved ulike kreftformer. Hos menn med prostatakreft som ble behandlet med antiandrogener ga behandling med denosumab (60 mg subkutant hver sjette måned i 24 måneder) økning i beinmineralitet og reduksjon i frakturnrate (30). Hos prostatakreftpasienter med skjelettmetastaser som tidligere hadde fått intravenøs bisfosfonatbehandling førte denosumab i høye doser til normalisering av utskillelsen av beinresorpsjonsmarkørene NTX eller CTX i urin (31). Tilsvarende resultater er oppnådd hos pasienter med brystkreft og myelomatose (32–34). I en studie med brystkreftpasienter fant man at denosumab forsinket eller forebygde skjelettrelaterte hendelser, sammenliknet med zoledronat (35). Bivirkningsprofilen var lik for de to medikamentene, men det var flere renale bivirkninger i zoledronatgruppen.

Behandling med denosumab er også blitt forsøkt for å motvirke beinerosjoner ved revmatoid artritt. Disse erosjonene er en av hovedfaktorene i utviklingen av leddeformiteter ved denne sykdommen. Denosumab beskyttet mot utvikling av erosjoner og førte til en økning av beinmineralitet i hånden (36, 37)

Bivirkninger under denosumabbehandling

I alle de kliniske studiene med denosumab har forekomsten av bivirkninger vært lav og på linje med placebo (22). I FREEDOM-studien ble det rapportert 3 605 bivirkninger i behandlingsgruppen, mot 3 607 i placebogruppen (22). Man fant imidlertid 12 tilfeller av cellulitt, inklusive erysipelas, i behandlingsgruppen, mot én i placebogruppen (p = 0,002). Antallet rapporterte tilfeller av eksem var også høyere i behandlingsgruppen (188 mot 65, p < 0,001), mens antallet infeksjoner ikke var signifikant forskjellig i de to gruppene (2 055 i behandlingsgruppen og 2 108 i placebogruppen). For alvorlige kardiovaskulære hendelser var det ingen forskjell mellom gruppene (186 i behandlingsgruppen og 178 i placebogruppen). Antallet fatale hendelser var 70 i behandlingsgruppen, mot 90 i placebogruppen.

Langsom frakturtilheling kunne tenkes å være et problem når beinresorpsjonen hemmes under behandling med denosumab. Imidlertid ble det kun påvist to tilfeller av forsinket frakturtilheling i denosumabgruppen, mot fire i placebogruppen (22).

Kjevebeinsnekrose er en sjelden komplikasjon av bisfosfonatbehandling. Årsaken er ikke kartlagt, men er av enkelte satt i forbindelse med redusert beinomsetning. Tilstanden har så langt ikke vært rapportert for denosumab i noen av primærpubliseringene, men et tilfelle har vært rapportert i forlengelsen av FREEDOM-studien, og nylig er flere enkelttilfeller rapportert hos kreftpasienter (38, 39). Disse hadde fått høyere dose denosumab enn det som ble gitt i osteoporosestudiene. I ovennevnte studie med brystkreftpasienter hvor denosumab og zoledronat ble sammenliknet, var det signifikant flere renale bivirkninger i zoledronatgruppen (35). Hypokalsemi forekom hyppigere med denosumab, kjevebeinsnekrose forekom sjelden i begge gruppene (hos 2,0% i denosumabgruppen og hos 1,4% i zoledronatgruppen, p = 0,39) (35).

Medikamentetterlevelse

Medikamentetterlevelsen når det gjelder alendronat uketablett og denosumab ble undersøkt i en randomisert, åpen overkrysningsstudie av to års varighet hos postmenopausale kvinner med lav beintetthet (40). Det ble påvist signifikant bedre etterlevelse med denosumab – alendronat 76,6% (95/124) og denosumab 87,3% (110/126). I en oversiktsartikkel hvor 14 studier med perorale bisfosfonater ble gjennomgått, ble det vist at 18–78% av pasientene fortsatt brukte medisinen etter et år (41).

Konklusjon

Subkutane injeksjoner av 60 mg denosumab hver sjette måned fører til en mer markert hemming av beinomsetningen enn bisfosfonat gitt oralt eller intravenøst. Hos kvinner med postmenopausal osteoporose øker denne behandlingen beintettheten og reduserer risikoen for frakturer i betydelig grad. Bivirkningsfrekvensen er på linje med placebo, men det er en liten økning i forekomst av eksem og cellulitter. Behandling med denosumab for osteoporose er et lovende alternativ. Også ved ulike kreftformer og andre skjelettsykdommer har man foreløpig sett lovende resultater av denosumabbehandling mot skjelettrelaterte hendelser.

Unni Syversen

er spesialist i indremedisin, lungemedisin og endokrinologi. Hun er professor ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og overlege ved Avdeling for endokrinologi. Hun har lang forskningserfaring innen osteoporose, beinmetabolisme og neuroendokrine svulster og er veileder for doktorander.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har holdt foredrag for Amgen og flere andre legemiddelfirmaer og sitter også i «advisory board» for Amgen vedrørende denosumab. Hun har vært nasjonal hovedutprøver for denosumab (FREEDOM-studien).

Johan I. Halse (f. 1944)

er dr.med. og spesialist i endokrinologi og indremedisin. Han er leder for Osteoporoseklinikken, har lang forskningserfaring innen osteoporose og endokrinologi og er veileder for doktorander.

Oppgitte interessekonflikter: Har mottatt foredragshonorar, bidrag til kongressdeltakelse og rådgivningshonorar (advisory board) fra Amgen. Osteoporoseklinikken har mottatt honorar for deltakelse i FREEDOM-studien, som er sponset av Amgen. For øvrig har han fått honorar for foredrag og bidrag til kongressdeltakelse fra alle andre firmaer i Norge som selger osteoporosemedikamenter.

Jürgen Geister (f. 1963)

er spesialist i onkologi og stråleterapi, professor ved Universitetet i Oslo og for tiden avdelingsoverlege ved kreftavdelingen ved Akershus universitetssykehus. Han har drevet forskning på endokrin terapi av brystkreft, på beinmetabolisme hos kreftpasienter og på behandling av malignt melanom.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Erik Fink Eriksen (f. 1953)

er spesialist i indremedisin og endokrinologi. Han er professor og avdelingsoverlege ved Avdeling for klinisk endokrinologi og har mange års forskningserfaring innen osteoporose og beinmetabolisme.

Oppgitte interessekonflikter: Har fått foredragshonorar og reisetilskudd fra Amgen, Novartis og Eli Lilly.

Litteratur

1. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006; 28: 151–73.
2. Syversen U, Halse JI. Bisfosfonatbehandling av osteoporose og andre skjelettsykdommer. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 244–7.
3. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1799–809.
4. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell 1997; 89: 309–19.
5. Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. Biochem Biophys Res Commun 1997; 234: 137–42.
6. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165–76.
7. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR et al. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. Calcif Tissue Int 2004; 74: 103–6.
8. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6323–31.
9. Chambers TJ. The cellular basis of bone resorption. Clin Orthop Relat Res 1980; 151: 283–93.
10. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3597–602.
11. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. Endocr Rev 2008; 29: 155–92.

>>>

12. Ueland T, Yndestad A, Øie E et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2461–8.
13. Vik A, Mathiesen EB, Brox J et al. Relation between serum osteoprotegerin and carotid intima media thickness in a general population – the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2133–9.
14. Pedersen ER, Ueland T, Seifert R et al. Serum osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2010; 212: 644–9.
15. Baud'huin M, Lamoureux F, Duplomb L et al. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2334–50.
16. Naylor KE, Rogers A, Fraser RB et al. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5361–5.
17. Jørgensen L, Vik A, Emaus N et al. Bone loss in relation to serum levels of osteoprotegerin and nuclear factor-kappaB ligand: the Tromsø Study. *Osteoporos Int* 2010; 21: 931–8.
18. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1059–66.
19. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821–31.
20. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832–41.
21. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153–61.
22. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.
23. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677–92.
24. Genant HK, Engelke K, Hanley DA et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010; 47: 131–9.
25. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
26. Reid IR, Miller PD, Brown JP et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2256–65.
27. Vallet S, Smith MR, Raje N. Novel bone-targeted strategies in oncology. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 4084–93.
28. Norsk bryst cancer gruppe Adjuvant behandling, 1. juli 2009. www.nbcg.no [8.4.2011].
29. Gnani M. Can oral bisphosphonates really reduce the risk of breast cancer in healthy women? *J Clin Oncol* 2010; 28: 3548–51.
30. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
31. Fizazi K, Bosserman L, Gao G et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2009; 182: 509–516.
32. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875–82.
33. Lipton A, Steger GG, Figueroa J et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6690–6.
34. Vij R, Horvath N, Spencer A et al. An open-label, phase 2 trial of denosumab in the treatment of relapsed or plateau-phase multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009; 84: 650–6.
35. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132–9.
36. Cohen SB, Dore RK, Lane NE et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299–309.
37. Deodhar A, Dore RK, Mandel D et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 569–74.
38. Taylor KH, Middlefield LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2010; 48: 221–3.
39. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 959–63.
40. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1725–35.
41. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1023–31.

Mottatt 18.10. 2010, første revisjon innsendt 28.1. 2011, siste revisjon 31.3. 2011, godkjent 8.4. 2011. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.