

Neyro Bilbao JL¹, Palacios Gil-Antuñano S², Cano Sánchez A³

1 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario de Cruces - Universidad del País Vasco - UPV-EHU - Baracaldo - Bizkaia

Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

2 Instituto Palacios de Investigación y Salud de la Mujer - Madrid

3 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Dr. Peset - Universidad de Valencia

Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

Perfil de acción de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: José Luis Neyro Bilbao - Gran Vía, 81, 4º - 48011 Bilbao (España)

Correo electrónico: doctor@neyro.com

Fecha de recepción: 28/11/2010

Fecha de aceptación: 12/12/2010

Resumen

El reciente descubrimiento del sistema RANK/RANKL/OPG (RANK: receptor activador del factor nuclear κ B; RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ B; OPG: osteoprotegerina) como efector final en la patogénesis de la osteoporosis ha supuesto un importante avance en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que, al igual que la OPG, se une al RANKL impidiendo la activación del RANK. Por lo tanto, disminuye el recambio óseo y aumenta la densidad mineral ósea. Denosumab se administra de forma subcutánea cada 6 meses. Los ensayos clínicos han demostrado su eficacia en el aumento de la densidad mineral ósea y en la reducción de fracturas, así como su buen perfil de seguridad.

Palabras clave: *osteoporosis postmenopáusica, osteoprotegerina, RANKL, denosumab.*

Profile of action of denosumab in treatment of osteoporosis

Summary

The recent discovery of the RANK/RANKL/OPG system (RANK: Receptor Activator for Nuclear Factor κ B; RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand; OPG: osteoprotegerin) as final effector in osteoporosis pathogenesis have lead to the development of new therapeutic strategies. Denosumab is a human monoclonal antibody that, like OPG, binds to RANKL preventing RANK activation, thus decreasing bone turnover and increasing bone mineral density. Denosumab is administered subcutaneously every 6 months. Clinical trials have demonstrated efficacy on bone mineral density and reduction of fractures in postmenopausal women and a favourable safety profile.

Key words: *postmenopausal osteoporosis, osteoprotegerin, RANKL, denosumab.*

Caso Clínico

Mujer de 60 años que acude a consulta para chequeo preventivo general, con valoración de posible osteoporosis. Antecedentes personales: multipara (3 hijos) con menopausia a los 51 años. No tuvo síndrome climatérico, por lo que no requirió tratamiento hormonal. Fumadora moderada de 15 cigarrillos/día y bebedora esporádica. Con trabajo administrativo de oficina, y hábito sedentario. En general sana, a los 52 años tras una caída en su portal presentó fractura de Colles derecho sin complicaciones. Antecedentes familiares: fractura de cadera en su madre a los 78 años. Exploración física: peso, 60,6 kg; talla, 159 cm (IMC, 24). Exploraciones complementarias: la densitometría ósea mostró una *T-score* de -2,4 en columna lumbar y de -1,9 en cadera. Según la herramienta FRAX, la probabilidad de fractura mayor osteoporótica a los 10 años es del 10%, y del 2% para fractura de cadera. Dadas las características de la paciente y sus antecedentes personales y familiares, y teniendo en cuenta el riesgo de fractura a los 10 años según el índice de FRAX, se considera recomendable adoptar algunas medidas higiénicas, como la abstención del tabaco, la práctica de ejercicio y controlar el peso con el fin de no bajar del peso ideal. En cuanto a las medidas farmacológicas, se contempla también la posibilidad de administrar un fármaco antirresortivo como denosumab, junto a suplementos de calcio y de vitamina D.

Introducción

El caso clínico expuesto pone de manifiesto la importancia de investigar la situación de la masa ósea en una paciente postmenopáusica reciente aparentemente sana durante una revisión ordinaria de salud. Sus antecedentes de fractura ósea y los factores de riesgo sugieren la presencia de baja masa ósea, tal y como demuestra la densitometría ósea.

Teniendo en cuenta el impacto de la osteoporosis (OP) en la calidad de vida de los pacientes y su repercusión general en la sociedad, hemos considerado de interés realizar esta revisión acerca del anticuerpo monoclonal denosumab, un fármaco antirresortivo desarrollado recientemente a raíz del descubrimiento del efector final de la osteoporosis, el sistema RANK/RANKL/OPG¹.

Acción farmacológica sobre el sistema RANK-RANKL-OPG. Denosumab

El tratamiento farmacológico de la OP incluye fármacos antirresortivos como los bisfosfonatos, el raloxifeno (y otros moduladores selectivos de los receptores de estrógenos -SERMs-, como bazedoxifeno) y la calcitonina; fármacos anabólicos como la teriparatida o la molécula completa de PTH recombinante; y fármacos de acción dual, como el ranelato de estroncio². Todos ellos han sido ensayados durante sus desarrollos clínicos con diversas dosis de calcio y vitamina D como suplementos farmacológicos. A partir del conocimiento del sistema RANK/RANKL/OPG se han propuesto distintas formas de regularlo^{3,4}:

Sobre el RANKL

- Inhibición de su expresión: por medio del 17 β -estradiol.

- Bloqueo del RANKL: por medio de la OPG o proteínas OPG-like, aplicación de proteínas neutralizantes o de anticuerpos anti-RANKL o generación de anticuerpos por autovacunación.

Sobre el RANK

- Mediante la interrupción de su unión con el RANKL o por supresión de la señal postreceptor (por el 17 β -estradiol).

Sobre la OPG

- Mediante el aumento de su producción endógena (por 17 β -estradiol, raloxifeno, bisfosfonatos...), por sobreexpresión transgénica de OPG o por la administración de OPG o proteínas OPG-like.

Dentro de esta línea de desarrollo se encuentra denosumab (AMG 162) (DMAB), un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que previene su acción al impedir que se acople con su receptor RANK. En el desarrollo de los anticuerpos monoclonales, los primeros fueron de origen 100% murino, pero dado los problemas que planteaban se han ido desarrollado anticuerpos cada vez con mayor contenido humano hasta llegar a los plenamente humanos (100%), con características farmacocinéticas más adecuadas y menor inmunogenicidad⁵. DMAB pertenece a este último grupo y comenzó su desarrollo clínico en el año 2000. Se trata de un isotipo de la inmunoglobulina IgG₂ plenamente humano, con alta afinidad y especificidad por RANKL⁶ y que actúa de forma similar a la OPG, esto es, previene la interacción entre RANKL y RANK y reduce la diferenciación, actividad y supervivencia de los osteoclastos, inhibiendo por tanto la resorción ósea. Uno de los riesgos potenciales del uso de moléculas de OPG es la generación de anticuerpos que pudieran reaccionar con la OPG endógena. Sin embargo, no se han observado anticuerpos neutralizantes anti-DMAB^{7,8}, probablemente debido a que la estructura del DMAB no se asemeja a la OPG.

• Farmacocinética y farmacodinamia de DMAB (Estudios preclínicos y fase I)

Aunque las propiedades farmacocinéticas de DMAB no están totalmente definidas, considerando las características farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales, su unión saturable con el antígeno correspondiente llevaría a una distribución y eliminación no lineal⁹. Por otra parte, basándonos en estudios con anticuerpos IgG similares, DMAB es probablemente absorbido por el sistema linfático y drenado posteriormente al sistema vascular⁶. Su biodisponibilidad estaría entre el 50 y el 100%, con una distribución similar al volumen plasmático y un aclaramiento dependiente del sistema retículo-endotelial⁶. Un estudio de dosis única comparado con placebo demostró la farmacocinética no lineal de DMAB⁸, con: a) una absorción prolongada que proporcionaba unas concentraciones plasmáticas máximas que aumentaban desproporcionadamente (2,6 veces) con respecto al incremento de las dosis, y que se observaban a los 5-21 días tras su admi-

nistración; b) una vida media prolongada, de hasta 32 días; y c) un tiempo medio de residencia en suero de 12 a 46 días dependiendo de la dosis. A la dosis recomendada de 60 mg subcutáneos cada 6 meses (ver más adelante), el tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) es de 26 días¹⁰.

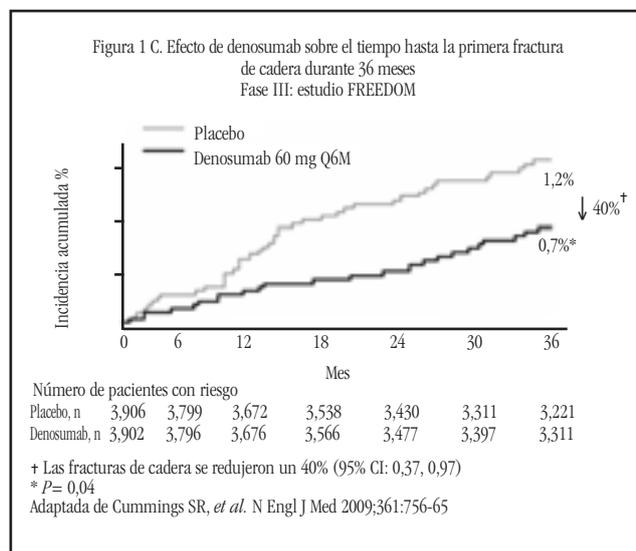
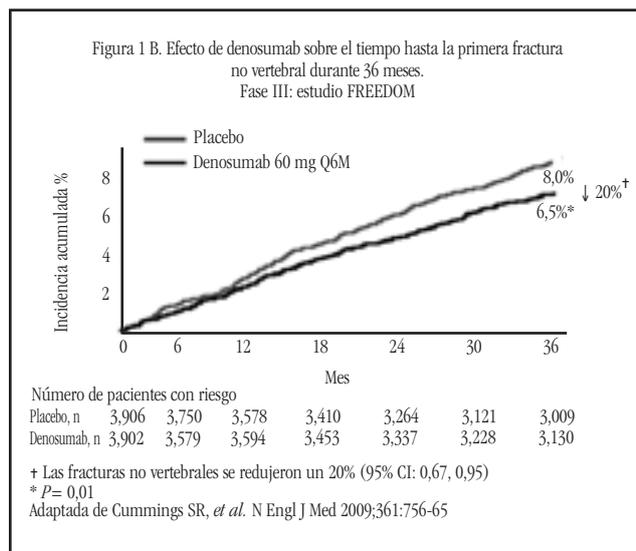
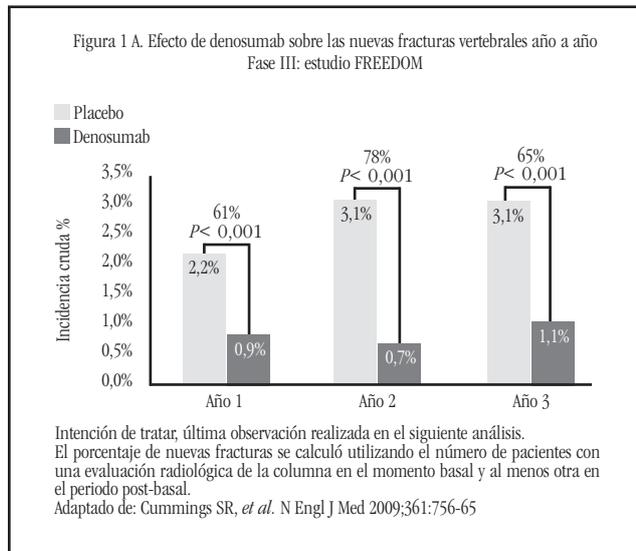
La acción de DMAB es rápida, prolongada y reversible. La larga duración de su efecto puede atribuirse a su vida media y a su efecto inhibitorio de los osteoclastos. Modelos preclínicos sugieren que el retraso en la recuperación de los osteoclastos tras la suspensión de la inhibición de RANKL parece debido al tiempo necesario para su regeneración a partir de las células precursoras¹¹. Sin embargo, una vez el fármaco ha sido eliminado y los osteoclastos se han regenerado, su efecto antirresortivo desaparece rápidamente. Esta reversibilidad distingue a DMAB de los bisfosfonatos, ya que a diferencia de ellos, no se incorpora en la matriz del hueso¹². Como se ha evidenciado por los cambios en marcadores de remodelado óseo (telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I -NTX- en orina y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I -CTX- y NTX en suero, entre otros), la administración subcutánea de DMAB reduce la función de los osteoclastos de forma rápida (entre 12 y 72 horas) y sostenible (hasta 6 meses) a su vez que reversible, como se demuestra por el aumento de dichos marcadores cuando el fármaco desaparece de la circulación, y recuperable cuando se reinstaura la terapia^{5,9,13}.

• Eficacia clínica de DMAB (Ensayos clínicos fases II y III)

La eficacia y seguridad de DMAB se evaluaron inicialmente en un estudio de fase II, aleatorizado y doble-ciego, de búsqueda de dosis, en el que 412 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis recibieron durante 12 meses DMAB por vía subcutánea cada 3 meses (a dosis de 6, 14 ó 30 mg) o cada 6 meses (a dosis de 14, 60, 100 ó 210 mg), tratamiento no enmascarado con alendronato semanal (a dosis de 70 mg) o placebo⁷. El tratamiento con DMAB se asoció a un rápido aumento de la densidad mineral ósea en columna, cadera y tercio distal del radio que fue superior al observado con placebo y similar o incluso superior (en cadera y extremo distal del radio) al encontrado con 70 mg de alendronato semanal⁷. A partir de este estudio, las dosis que se consideraron óptimas fueron 30 mg/3 meses y 60 mg/6 meses, siendo esta última la elegida para el desarrollo posterior⁷.

La eficacia de DMAB ha sido confirmada posteriormente en 4 estudios de fase 3 en mujeres con osteopenia u OP. En un ensayo clínico con aleatorización estratificada en función de la duración de la menopausia (>5 años ó ≤5 años), doble-ciego, de 2 años de duración, rea-

Figura 1. Tiempo hasta la primera fractura con DMAB frente a placebo (Adaptado de Cummings y cols.)



lizado en 332 mujeres postmenopáusicas con baja DMO (*T-score* en columna lumbar -CL- entre -1,0 y -2,5), se comparó la eficacia de DMAB 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses con la de placebo¹⁴. DMAB aumentó de forma significativa la DMO en CL a los 2 años, en comparación con placebo (6,5% *vs.* -0,6%, $p < 0,0001$), y lo hizo de forma independiente del tiempo pasado desde la menopausia¹⁴.

En otro estudio aleatorizado, doble-ciego con doble simulación realizado en 1.189 mujeres postmenopáusicas con una *T-score* de -2,0 o inferior en columna lumbar o cadera total, se comparó la eficacia de DMAB a la misma dosis con la de alendronato a dosis de 70 mg semanales¹⁵. En este estudio, tras un año de tratamiento, DMAB fue superior a alendronato en el aumento de la DMO en cadera total (3,5% *vs.* 2,6%, $p < 0,0001$) y en el resto de localizaciones óseas, y ambos fármacos mostraron un perfil similar de seguridad. Esta aparente superioridad de DMAB sobre alendronato en el incremento de la DMO ha sido demostrada también en otro ensayo clínico doble-ciego con doble simulación, en el que 504 mujeres postmenopáusicas con una *T-score* en CL o cadera total entre -2,0 y -4,0, que habían recibido 70 mg de alendronato semanal por vía oral durante 1 mes, fueron aleatorizadas a continuar tratamiento con alendronato 70 mg semanales o cambiar a DMAB a la dosis estándar durante 1 año¹⁶. Uno de los criterios de inclusión en este estudio consistía en que las pacientes hubieran estado en tratamiento con alendronato semanal, al menos durante 9 meses seguidos. Las mujeres que cambiaron a DMAB experimentaron un incremento de la DMO en cadera total al año de tratamiento de 1,9% comparado con el 1,05% observado en el grupo que recibió alendronato ($p < 0,0001$); los incrementos de la DMO también fueron significativamente superiores con DMAB en CL, cuello del fémur (CF) y tercio distal del radio, presentando ambos fármacos un perfil de seguridad similar¹⁶.

En una encuesta realizada en todas las pacientes de estos dos últimos ensayos, se encontró que las tratadas con DMAB por vía subcutánea preferían, estaban más satisfechas y les molestaba menos este tratamiento que el tratamiento con alendronato por vía oral semanal¹⁷.

Por último, dentro de lo que ha sido el desarrollo clínico de DMAB en el tratamiento de la OP cabe destacar un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo recientemente publicado, el estudio FREEDOM¹⁸. En él se incluyeron 7.868 mujeres de 60 a 90 años con una *T-score* por debajo de -2,5 pero no inferior a -4,0 a las que se administró DMAB a dosis de 60 mg cada 6 meses durante 3 años. En comparación con el placebo, DMAB redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales (reducción del riesgo relativo [RRR] de un 68%) en cualquiera de los 3 años considerados, incluso por separado (Figura 1A), no vertebrales (RRR, 20%) (Figura 1B) y de fractura de cadera (RRR, 40%) (Figura 1C).

También se asoció el tratamiento con DMAB con un aumento relativo de la densidad mineral en CL y cadera, así como con una disminución de

los marcadores de formación ósea (PINP, péptido aminoterminal del procolágeno tipo I) así como de los de resorción (CTX), de forma significativa en comparación con placebo¹⁸, ya desde el primer mes y durante todo el tiempo que duró el ensayo. Los autores concluyeron que DMAB, por su mecanismo de acción como inhibidor del RANKL, reduce la resorción ósea y aumenta la densidad mineral ósea, por lo que ofrece una alternativa válida en el tratamiento de la OP¹⁸.

• Seguridad clínica

Debido a la interferencia de DMAB sobre el sistema RANK/RANKL/OPG y teniendo en cuenta que el RANKL se expresa tanto en las células óseas como en las células inmunitarias¹⁹, merece especial atención la posible incidencia de infecciones y neoplasias con este fármaco. Sin embargo, en los estudios clínicos publicados hasta la fecha no se han observado diferencias significativas entre DMAB, placebo y alendronato en relación con los efectos adversos graves notificados, tanto en cuanto a infecciones como a neoplasias. Tan sólo en un estudio se notificaron 6 infecciones que requirieron hospitalización en el grupo de DMAB durante la fase de extensión del mismo a 24 meses²⁰. Sin embargo, todas ellas correspondían a infecciones adquiridas en la comunidad, no seguían un determinado patrón infeccioso común y respondieron adecuadamente al tratamiento antibiótico estándar²⁰.

En el estudio FREEDOM¹⁸ anteriormente mencionado, no se observó un aumento del riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la consolidación de las fracturas o hipocalcemia, ni se comunicaron casos de osteonecrosis de mandíbula tras 36 meses seguidos de empleo de DMAB; los acontecimientos adversos más frecuentes o relevantes del estudio FREEDOM se presentan en la Tabla 1. De forma coherente, se han comunicado resultados similares de seguridad en otro ensayo clínico aleatorizado y doble-ciego en 1.468 pacientes con cáncer de próstata sometidos a deprivación androgénica y tratados con DMAB o placebo durante 36 meses²¹. Sin embargo, en el estudio FREEDOM las pacientes tratadas con DMAB, en comparación con las tratadas con placebo, presentaron una frecuencia significativamente superior de eczema, flatulencia y celulitis como afecto adverso grave (Tabla 1)¹⁸; por el contrario, en comparación con placebo, las tratadas con DMAB presentaron una incidencia significativamente inferior de caídas¹⁸, circunstancia que, sin duda, merecerá un análisis mucho más profundo, por su posible trascendencia en el próximo futuro.

En los otros tres ensayos fase III^{14,15,16}, la incidencia global de acontecimientos adversos y de acontecimientos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento estudiados. En el ensayo clínico fase II, en el que se incluía una rama de tratamiento no enmascarado con alendronato, a excepción de una incidencia significativamente superior de dispepsia con alendronato, no se observaron diferencias en el perfil de aconteci-

Tabla 1. Acontecimientos adversos con denosumab en el estudio FREEDOM (adaptada de Cummings y cols.¹⁸)

	Placebo (n = 3.876)	Denosumab 60 mg Q6M (n = 3.886)	p-valor
Acontecimientos adversos			
Infección	2.108 (54,4)	2.055 (52,9)	NS
Proceso tumoral	166 (4,3)	187 (4,8)	NS
Reacción en el lugar de inyección	26 (0,7)	33 (0,8)	NS
Hipocalcemia sintomática	3 (0,1)	0 (0)	NS
Recuperación tardía de la fractura	4 (0,1)	2 (0,05)	NS
Fractura de la diáfisis femoral	3 (0,1)	0 (0)	NS
Fractura de húmero (no en el lugar de unión)	1 (0,03)	0 (0)	NS
Osteonecrosis mandibular	0 (0)	0 (0)	NS
Acontecimientos adversos con una incidencia \geq 2% y $p \leq$ 0,05 en la comparación con placebo			
Eczema	65 (1,7)	118 (3,0)	< 0,001
Caídas*	219 (5,7)	175 (4,5)	0,02
Flatulencias	53 (1,4)	84 (2,2)	0,008
Acontecimientos adversos graves			
Proceso tumoral	125 (3,2)	144 (3,7)	NS
Infección	133 (3,4)	159 (4,1)	NS
Eventos cardiovasculares	178 (4,6)	186 (4,8)	NS
Infarto	54 (1,4)	56 (1,4)	NS
Enfermedad coronaria	39 (1,0)	47 (1,2)	NS
Enfermedad vascular periférica	30 (0,8)	31 (0,8)	NS
Fibrilación auricular	29 (0,7)	29 (0,7)	NS
Acontecimientos adversos graves con una incidencia \geq 0,1% y $p \leq$ 0,01 en la comparación con placebo			
Celulitis (incluye erisipelas)	1 (< 0,1)	12 (0,3)	0,002
Conmoción	11 (0,3)	1 (< 0,1)	0,004

* Se excluyen caídas sucedidas el mismo día de la fractura

mientos adversos entre los pacientes que recibieron denosumab y los que recibieron placebo o alendronato⁷. Sin embargo, en otra comparación de fase III con alendronato, no se encontraron diferencias en la frecuencia de acontecimientos adversos entre DMAB y alendronato, incluido los trastornos gastrointestinales¹⁵. Del mismo modo, en el ensayo clínico de sustitución de alendronato por DMAB, no hubo diferencias en el perfil o frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes que cambiaron a DMAB y los que continuaron con alendronato, siendo los acontecimientos

adversos más frecuentes la naso-faringitis (13,4% vs. 10,8), el dolor de espalda (10,7% vs. 11,6%), la bronquitis (6,3% vs. 5,6%), la artralgia (5,9% vs. 10,4%) y el estreñimiento (5,1% vs. 4,8%)¹⁶.

Finalmente, en uno de los ensayos clínicos comparativo con placebo, los pacientes que recibieron DMAB presentaron una incidencia significativamente superior de estreñimiento (11% vs. 4,8%), dolor de garganta (9,1% vs. 3%) y exantema (8,5% vs. 3%)¹⁴. Dichas circunstancias, aparentemente, no presentan mayor trascendencia clínica, aunque es preciso señalarlas.

Comentarios finales

La investigación farmacológica en el campo de las terapias biológicas ha diseñado recientemente un primer anticuerpo monoclonal contra RANK-L totalmente humano que posee un mecanismo de acción fisiológico y único, que actúa en la raíz fisiopatológica de la enfermedad. Es una "variante farmacológica alternativa de la osteoprotegerina", podría decirse, que al unirse específicamente al RANK-L impide la destrucción ósea acelerada de la OP

DMAB ha demostrado en múltiples ensayos clínicos bien diseñados (aleatorizados, controlados con placebo, prospectivos y multicéntricos) notables incrementos en DMO en todas las localizaciones medidas y en los tipos principales de hueso, cortical y trabecular, siempre mayores que lo observado en el brazo placebo. Igualmente, cuando se comparó DMAB con un brazo de tratamiento activo con alendronato.

Además, en un gran ensayo fase III, la confirmación de la notable protección contra fracturas en todas las localizaciones (tanto vertebrales como de cadera y no vertebrales, sin distinción), lo posiciona como un fármaco de primera elección en el nutrido arsenal terapéutico contra la OP.

La demostrada reversibilidad de sus efectos óseos, una vez suprimida la administración del fármaco, así como el buen perfil de seguridad farmacológica global es comparable a placebo y a alendronato, éste último paradigma de la farmacopea clásica contra la osteoporosis, en función precisamente de su experiencia acumulada hoy en día de más de 13 años. Su cómoda posología con administración por vía subcutánea dos veces al año, lo hace teóricamente un buen candidato para el abordaje de una patología crónica como es la OP.

Agradecimientos: Los autores agradecen a Eliana Mesa y Fernando Rico-Villademoros su asistencia editorial en la preparación de esta publicación.

Financiación: AMGEN ha colaborado en la financiación de esta publicación. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores, no asumiendo AMGEN responsabilidad alguna sobre las mismas.

Conflicto de intereses: Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Am Fam Physician* 2009;79:193-200.
- Lewiecki EM. Denosumab - an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:467-76.
- Hofbauer LC, Schoppet MS. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
- Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(Suppl 1):37-47.
- Kamolmatyakull S, Chen W, Lil Y. Interferon γ down-regulates gene expression of cathepsin K in osteoclasts and inhibits osteoclast formation. *J Dent Res* 2001;80:351-5.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, 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.
- Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004;93:2645-68.
- Peterson MC, Stouch BJ, Martin SW, Miller PD, McClung MR, Fitzpatrick L. The pharmacokinetics of denosumab (AMG 162) following various multiple subcutaneous dosing regimens in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl 1):293.
- Capparelli C, Morony S, Warmington K, Adamu S, Lacey D, Dunstan CR, et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. *J Bone Miner Res* 2003;18:852-8.
- Lewiecki EM. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics* 2008;2:645-53.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. 2008. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149-57.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, 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.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.
- Kendler DL, Bessette L, Hill CD, Gold DT, Horne R, Varon SF, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int* 2009 Aug 6. [Epub ahead of print] PMID: 19657689.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis - focus on denosumab. *Clin Interv Aging* 2009;4:241-50.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.