

farmakoterapi. Ved RA kan DMARD og anti-TNF α -behandling formentlig reducere risikoen for CVD, men definitive undersøgelser afventes. EULAR's ti anbefalinger vedrørende risikoen for CVD ved RA understreger vigtigheden af reduktion af traditionelle CVD-risikofaktorer, sufficient RA-behandling samt årlig vurdering af den kardiovaskulære risikoprofil, hvilket bør integreres i den kliniske kontrol af disse patienter.

KORRESPONDANCE: Jesper Lindhardsen, Kardiologisk Afdeling P, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup. E-mail: jesper@lindhardsen.net

ANTAGET: 13. februar 2010

FØRST PÅ NETTET: 17. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Jesper Lindhardsen har modtaget et introduktionsstipendium fra Gigtföreningen. Ole Rintek Madsen har modtaget honorar for konsulentydelse eller foredrag fra og/eller fået sponsoreret mødedeltagelse af Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Schering-Plough og Wyeth.

TAKSIGELSE: Gigtföreningens takkes for økonomisk støtte.

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til korrespondanceforfatteren.

LITTERATUR

1. Troelsen LN, Jacobsen S. Kronisk inflammation øger risikoen for kardiovaskulær sygdom hos patienter med reumatoid arthritis. *Ugeskr Læger* 2006;168:3304-8.
2. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;8:663-7.
3. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-9.
4. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
6. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
7. Meune C, Touze E, Trinquart L et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48:1309-13.
8. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H et al. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:60-7.
9. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.
10. Van Doornum S, Brand C, King B et al. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2061-8.
11. Douglas KMJ, Pace AV, Treharne GJ et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
12. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
13. Davis JM, Roger VL, Crowson CS et al. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum* 2008;58:2603-11.
14. Meune C, Wahbi K, Assou N et al. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled tissue-Doppler echocardiography study. *J Rheumatol* 2007;34:2005-9.
15. Stamatiopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1702-8.
16. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307.
17. Dixon WG, Watson KD, Lum T et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
18. Danila MI, Patkar NM, Curtis JR et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: Are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:327-33.
19. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
20. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.

Denosumab er en ny effektiv osteoporosebehandling

Lars Rejnmark, Peter Vestergaard & Leif Mosekilde

STATUSARTIKEL

Medicinsk-endokrinologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Osteoporosebehandling inddeles almindeligvis i anti-resorptiv (som hæmmer knogledbrydningen) og knogleanabol (som stimulerer knogleopbygningen) behandling. Denosumab er et nyt lægemiddel, som specifikt hæmmer nydannelsen af osteoklaster og dermed knogleresorptionen.

ET ANTISTOF MOD NUKLEAR FAKTOR- κ B-LIGAND

Knoglevævet fornyes gennem en remodeleringsproces, i hvilken gammelt knoglevæv resorberes af osteoklaster, hvorefter osteoblaster danner nyt knoglevæv. I de seneste år har man vist, at RANK-RANKL-OPG-signalsystemet er af stor betydning for interaktionen mellem osteoklaster og osteoblaster [1]. Osteoblasti-

ske celler udtrykker både membranbundet og opløselig receptor-aktivator af nuklear faktor- κ B-ligand (RANKL), der er et cytokin af betydning for osteoklasters dannelse, funktion og overlevelse. Når RANKL bindes til sin receptor (RANK), som findes på bl.a. multipotente celler fra makrofaglinjen, stimuleres cellernes proliferation og uddifferentiering til osteoklaster [2]. Osteoblaster secernerer tillige osteoprotegerin (OPG), der binder sig til og blokerer effekten af RANKL (Figur 1). Denosumab interagerer med denne proces gennem en OPG-lignende effekt, idet denosumab, som er et fuldt humant monoklonalt (IgG2) antistof, specifikt binder sig til og blokerer effekten af RANKL.

FARMAKOKINETIK

Denosumab administreres subkutan i en dosis på 60 mg hver sjette måned. Denosumab kan spores i den systemiske cirkulation efter en time. Maksimal plasma-koncentration opnås efter 26 dage. Eliminationen er bifasisk, idet en initialt langsom fase med en halveringstid ($t_{1/2}$) på op til 32 dage efterfølges af en hurtig terminal elimination med en $t_{1/2}$ på 5-10 dage [3]. Eliminationen foregår i det retikuloendoteliale system og er således uafhængig af nyre- og leverfunktionen [4].

KLINISKE DOSIS-EFFEKT-STUDIER

Denosumab fører til en umiddelbar (inden for 12 timer) dosisafhængig langvarig suppression af knogle-resorptionen [3, 5]. Efter en enkelt injektion med denosumab mindskes knogle-resorptionen bedømt ud fra måling af biokemiske markører for knogleomsætningen med ca. 80% efter seks måneder [3]. Ligeledes fører denosumab til en dosisafhængig øgning af knoglemineraltætheden (BMD). I et fase II-studium med 412 postmenopausale kvinder med en T-score på mellem -1,8 og -4,0, som blev randomiseret til behandling med forskellige doser af denosumab eller placebo, førte en dosis på 60 mg til en signifikant øgning af BMD i lændecolumna og hofteregionen i forhold til placebo allerede efter en måned [5]. Efter et år var BMD tillige øget signifikant i underarmen og hele kroppen. Behandlingen er ligeledes effektiv hos postmenopausale kvinder med osteopeni (T-score mellem -1,0 og -2,5), hvor to års behandling med denosumab øgede BMD signifikant [6]. Effekten gjorde sig gældende både hos kvinder, som havde været postmenopausale i mindre og i mere end fem år [5].

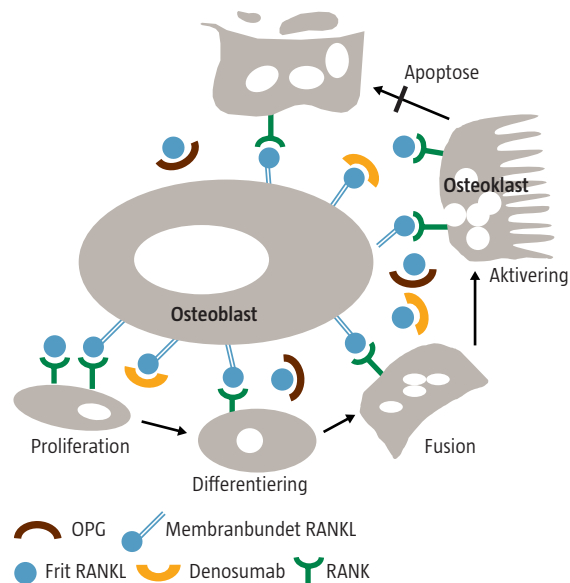
MINDSKET RISIKO FOR FRAKTUR

I to store randomiserede studier har man vist, at denosumab mindsker risikoen for fraktur [7, 8]. Begge studier inkluderede kun personer med serum-25(OH)D > 30 nmol/l, og deltagerne fik et dagligt tilskud på 1.000 mg calcium i kombination med cholecalciferol \geq 10 mikrogram/dag [9].

I FREEDOM-studiet blev 7.868 kvinder i alderen 60-90 år med osteoporose (T-score: -2,5 og -4,0) behandlet i tre år med enten 60 mg denosumab eller placebo, der blev administreret hver sjette måned [7]. Kvinder med to eller flere kompressionsfrakturer i columna eller tidligere farmakologisk osteoporose-behandling blev ekskluderet. I forhold til placebo førte denosumab til en signifikant øgning af BMD på 9,2% i columna lumbalis og 6,0% i hofteregionen og til en signifikant mindsket risiko for såvel radiografisk påviste kompressionsfrakturer i columna (relativ risiko (RR) 0,32; 95% konfidensinterval (KI)

FIGUR 1

Osteoblastiske celler udtrykker både membranbundet og opløselig (fri) receptoraktivator af nuklear faktor- κ B-ligand (RANKL), der gennem sin binding til receptoraktivator af nuklear faktor- κ B (RANK), som findes på bl.a. multipotente celler fra makrofaglinjen, stimulerer cellernes proliferation og uddifferentiering til osteoklaster. Osteoblaster secernerer tillige osteoprotegerin (OPG), der blokerer effekten af RANKL. Antistoffet denosumab binder sig til og blokerer effekten af RANKL.



0,26-0,41, absolut risiko-reduktion (ARR) 4,9%) som for hoftenære frakturer (RR 0,60; 95% KI 0,37-0,97; ARR 0,5%) og alle ikkevertebrale frakturer (RR 0,80; 95% KI, 0,67-0,95, ARR 1,5%). Effekten var hurtigt indsættende, idet behandling allerede i løbet af det første år førte til signifikant færre vertebrale kompressionsfrakturer (RR 0,39).

En fraktur reducerende effekt er tillige vist hos mænd med hypogonadisme som følge af bilateral orkidektomi eller antiandrogenbehandling pga. en histologisk verificeret ikke-metastaserende prostata-cancer [8]. Mænd der var yngre end 70 år blev kun inkluderet, hvis de tidligere havde haft en osteoporotisk fraktur eller havde osteopeni. Studiet ekskluderede mænd med en meget lav T-score (< -4,0) og



FORKORTELSER

ARR = absolut risiko-reduktion
 BMD = knoglemineraltæthed
 KI = konfidensinterval
 ONJ = *osteonecrosis of the jaw*
 OPG = osteoprotegerin
 PSA = prostataspecifikt antigen
 PTH = parathyroideahormon
 PTHrP = PTH-relateret peptid
 RANK = receptoraktivator af nuklear faktor- κ B
 RANKL = receptoraktivator af nuklear faktor- κ B-ligand
 RR = relativ risiko
 $t_{1/2}$ = halveringstid
 TNF α = tumornekrosefaktor alfa

mænd i farmakologisk osteoporosebehandling, i pågående stråle- eller antineoplastisk behandling samt mænd med prostataspecifikt antigen (PSA) > 5 ng/ml. I studiet blev 1.468 mænd (75 ± 7 år) randomiseret til tre års behandling med denosumab (60 mg hver sjette måned) eller placebo. Studiets primære endepunkt var ændringer i BMD, og denosumab førte til en signifikant stigning på 4-7% i forhold til placebo. Et prædefineret sekundært endepunkt var incidente vertebrale kompressionsfrakturer, og tre års behandling førte til en 62% (RR 0,38; 95% KI 0,19-0,78, ARR 1,9%) reduceret risiko [8].

Sammenligning af denosumab og alendronats effekter på knoglemassen

I en randomiseret undersøgelse med 1.189 postmenopausale kvinder (T-score ≤ -2,0) blev effekten af et års behandling med denosumab 60 mg/6. måned sammenlignet med alendronat 70 mg/ugentligt [9]. I forhold til alendronat førte denosumab til, at BMD efter såvel et halvt som et års behandling var signifikant øget med 0,6-1,1% på alle målesteder [9], og i lighed hermed har man i et andet studium vist forskel i BMD efter to års behandling med denosumab i forhold til alendronat [10]. Hos patienter, som allerede er i alendronatbehandling, er skift til denosumab tillige vist at øge BMD i forhold til forsat alendronatbehandling [11].

KONSEKVENSER AF OPHØR AF BEHANDLING

I modsætning til behandling med bisfosfonater, som indlejres i knoglemineralet og derved har en lang-

varig antiresorptiv effekt, fører denosumab til en umiddelbar hæmning af nydannelsen af osteoklaster uden en ledsagende langtidseffekt. Ophør med behandlingen fører til et hurtigt og markant fald i BMD på op til 5-7% i løbet af et år [10]. Hvis behandlingen reinitieres efter en pause, opnås en fornyet kraftig antiresorptiv effekt [10].

ANDRE PATIENTGRUPPER

Det er blevet påvist, at denosumab sammenlignet med placebo øger BMD hos patienter med brystkræft, der er i behandling med arometasehæmmere [12] og hos patienter med rheumatoid arthritis, der er i behandling med methotrexat [13].

Angiveligt er denosumab tillige effektiv ved behandling af malign hyperkalkæmi og knoglemetastaser. Osteoklastogenesen kan fremmes af maligne cellers syntese af parathyroideahormon (PTH)-relateret peptid (PTHrP) og proinflammatoriske cytokiner (f.eks. TNF α og IL-6), som stimulerer RANKL og hæmmer OPG, hvilket kan føre til malign hyperkalkæmi [14]. Hos patienter med myelomatose eller brystcancer med knoglemetastaser har man vist, at denosumab er noninferior til bisfosfonatbehandling, hvad angår dets evne til at mindske knogleresorptionen [15, 16]. Tillige kan denosumab angiveligt hæmme knogleresorptionen hos patienter med manglende effekt af bisfosfonat [16, 17], og i forhold til bisfosfonat (f.eks. zoledronsyre) er det vist, at denosumab mindsker risikoen for komplikationer til knoglemetastaser som f.eks. frakturer og nervekompression [14, 16-18]. Inden for de nærmeste år forventes resultater fra flere igangværende studier, som vil afklare denosumabs potentiale ved malign sygdom med knogleaffektion.

BIVIRKNINGER

Som følge af en kraftig antiresorptiv virkning fører denosumab til, at plasma-PTH øges med en faktor 2-3 i ugerne efter indgift. Efterfølgende falder plasma-PTH langsomt mod udgangsniveauet, som nås efter 5-6 måneder [3]. Symptomgivende hypokalkæmi forekommer kun sjældent. Selv om elimineringen af denosumab er uafhængig af nyrefunktion, tilrådes forsigtighed ved betydeligt nedsat nyrefunktion, da knogleomsætningen hos sådanne patienter kan være nedsat, hvorfor behandling med et antiresorptiv lægemiddel kan øge risikoen for adynamisk knoglesygdom.

I de større kliniske studier har forekomsten af bivirkninger været sammenlignelig med placebo. Ofte rapporterede bivirkninger hos både patienter, der var i behandling med denosumab, og hos placebo-patienter omfatter artralgi (25%), øvre luftvejs-



FAKTABOKS

Denosumab er et nyt biologisk lægemiddel til behandling af osteoporose.

I lighed med andre antiresorptive lægemidler (f.eks. bisfosfonater) hæmmer denosumab knogleresorptionen, men virkningsmekanismen er ny, idet lægemidlet er et antistof, som hæmmer et af de cytokiner (receptoraktivator af nuklear faktor- κ B-ligand), der stimulerer nydannelsen af osteoklaster.

Denosumab administreres som en subkutan injektion a 60 mg hver sjette måned.

Tre års behandling med denosumab mindsker knogleomsætningen med ca. 80% og øger knoglemineraltætheden med 6-9%. Hos postmenopausale kvinder med osteoporose mindsker behandlingen risikoen for kompressionsfrakturer i columna med 68% og risikoen for hoftenære frakturer med 40%. Hos mænd i antiandrogenbehandling pga. prostatacancer mindskes risikoen for kompressionsfrakturer i columna med 62%. Behandlingen er således mindst lige så effektiv som allerede eksisterende behandlinger.

Der er kun rapporteret få bivirkninger, men der er grund til at have særlig opmærksomhed rettet mod en evt. øget risiko for infektioner samt hududslæt, herunder cellulitis.

Indikation

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder med forhøjet risiko for frakturer.

Behandling af knogletab, der er forbundet med antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer, der har forhøjet risiko for frakturer.

infektion (20%), rygsmerter (25%) og hovedpine (15%) [6, 8, 9, 19]. I forhold til placebo har man fra nogle studier rapporteret en signifikant øget forekomst af hududslæt [6, 9], flatulens [9], obstipation [6], katarakt [8], arteriel hypertension [19], »ondt i halsen« [6], urinvejsinfektioner [19] og cellulitis/erysipelas. I de større studier er der ikke fundet en øget forekomst af neoplasier eller alvorlige infektioner, hvilket dog er tilfældet i to mindre studier [5, 6]. Da både T- og β lymfocytter har RANK-receptorer, kan det ikke udelukkes, at denosumab har en immun-supprimerende virkning, hvorfor det tilrådes at være særligt opmærksom på disse forhold.

Der er ikke rapporteret tilfælde med aseptisk kæbeknoglenekrose (*osteonecrosis of the jaw* (ONJ)) hos osteoporosepatienter i denosumabbehandling. Hos cancerpatienter med knoglemetastaser forekommer ONJ hos ca. 2% under behandling med denosumab, hvilket er ca. samme hyppighed som ved behandling med zoledronsyre [20].

KONKLUSION

Denosumab er et kraftigt virkende antiresorptivt lægemiddel, der har en hurtigindsættende effekt, som fører til en signifikant øgning af BMD hos kvinder med osteopeni og osteoporose samt hos mænd med iatrogen hypogonadisme pga. cancer prostatae. Effekten på BMD er større end under behandling med alendronat. Hos postmenopausale kvinder med osteoporose og mænd med hypogonadisme er der dokumenteret en signifikant mindsket risiko for fraktur, som svarer til risikoreduktionen ved behandling med de kraftigst virkende bisfosfonater. Bivirkningsprofilen er gunstig, men måske kan behandlingen øge risikoen for infektion. Osteoporosebehandling er ofte forbundet med en ringe *adherence*. Denne kan muligvis bedres ved et regime, som består af en halvårlig subkutan injektion. Imidlertid er det væsentligt at være opmærksom på, at manglende *adherence* vil føre til en umiddelbart øget knogleomsætning med tab af knoglemineral og på ny øget risiko for fraktur.

KORRESPONDANCE: Lars Rejnmark, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, THG, 8000 Aarhus C.
E-mail: rejnmark@post6.tele.dk

ANTAGET: 13. august 2010

FØRST PÅ NETTET: 6. december 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423: 337-42.
- Ueland T, Bollerslev J, Mosekilde L. Osteoklastfunktionen reguleres af nabo-osteoblaster. *Ugeskr Læger* 2002;164:3526-30.
- 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.
- Lewiecki EM. Denosumab: An investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics* 2008;2:645-53.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *NEJM* 2006;354:821-31.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 2008;93:2149-57.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009;361:756-65.
- Smith MR, Egerdie B, Toriz NH et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *NEJM* 2009;361:745-55.
- 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 Mineral Res* 2009;24:153-61.
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al. 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.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL 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.
- 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.
- Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al. Effects Of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872-5.
- Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother* 2009;43:1445-55.
- Body JJ, Facon T, Coleman RE et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221-8.
- Body JJ, Lipton A, Galow J et al. Effects of denosumab in patients with bone metastases, with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 2010;23:440-6.
- Fizazi K, Lipton A, Mariette X et al. Randomized phase ii trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27:1564-71.
- Neville-Webbe HL, Coleman RE. Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2010;46:1211-22.
- 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.
- Kyrgidis A, Toulis K. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporosis International* 2010, 20. marts (E-pub ahead of print).