

# DENOSUMAB FOR PREVENTION OF FRACTURES

V Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 29.09-1.10.2011

## Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2011, vol 13 (Suppl. 1).  
str 70-71

## L24

### DENOSUMAB FOR PREVENTION OF FRACTURES

#### Cummings S.R.

Denosumab acts on the RANK-RANK-ligand (RANKL) system. RANKL is a cytokine that binds to its receptor, RANK, on the surface of osteoclast precursors and osteoclasts. Binding RANKL to RANK is essential and sufficient to develop and activate osteoclasts. Interestingly, RANKL is also essential for lactation suggesting that this system evolved to mobilize calcium from the skeleton to provide milk for newborns.

Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, potently inhibits the differentiation, activity, and survival of osteoclasts and thereby dramatically decreases bone resorption. Denosumab rapidly decreases bone resorption by about 90% (by serum CTX). This is faster and greater than seen with alendronate. Three years of denosumab every 6 months increases spine BMD about 9% and total hip BMD by about 6%. It increases BMD at these sites by about 1% more than

alendronate. Unlike bisphosphonates therapy, the effect of denosumab is fully reversible: after discontinuation bone resorption increases above baseline levels and BMD decreases. Resumption of treatment rapidly suppresses resorption again and restores BMD.

In the FREEDOM trial, denosumab reduced the risk of vertebral fractures 68%, hip fractures 40%, and nonvertebral fractures 20%. The reduction in risk of nonvertebral fractures was significantly greater (35% decreased risk) in those with FN BMD  $\leq -2.5$  than women with higher BMD. No cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) or atypical femoral fractures were observed during about 10,000 woman-years of treatment. Analyses from FREEDOM suggest that denosumab does not interfere with fracture healing, remains effective and safe in patients with decreased renal function. In an extension of FREEDOM, the efficacy and safety of denosumab appears to continue at least 5 years. Every 6 monthly subcutaneous treatment with denosumab may improve the poor compliance observed for pills. Denosumab is a cost-effective treatment for women with osteoporosis.

By acting on the fundamental pathways that control osteoclast development and survival, denosumab has taken treatment of osteoporosis to the limit of fracture reduction that is achievable by inhibiting bone resorption.

**L24**

**DENOSUMAB W ZAPOBIEGANIU ZŁAMANIAM**

**Cummings S.R.**

Denosumab działa na system RANK-RANK-ligand (RANKL). RANKL jest cytokiną, która wiąże się ze swoim receptorem, RANK, znajdującym się na powierzchni prekursorów osteoklastów oraz osteoklastów. Połączenie RANKL z RANK jest niezbędne i

wystarczające do rozwinięcia i aktywacji osteoklastów. Co ciekawe, RANKL jest niezbędny do laktacji, co sugeruje, że system ten rozwinął się w celu uwalniania wapnia ze szkieletu i zaopatrywania w nie mleka dla noworodków.

Denosumab, całkowicie ludzkie monoklonalne przeciwciało przeciwko RANKL, potencjalnie wstrzymuje różnicowanie, aktywację i przeżycie osteoklastów, przez co znacznie zmniejsza resorpcję kości. denosumab szybko zmniejsza resorpcję kości o około 90% (CTX w surowicy). Działanie to jest szybsze i większe niż po zastosowaniu alendronianu. Trzy lata ciągłego stosowania denosumabu co 6 miesięcy zwiększa BMD w kręgosłupie o około 9%, kość biodrowa o około 6%. Obserwowany wzrost BMD jest o około 1% większy niż w przypadku alendronianu. W przeciwieństwie do terapii bisfosfonianami, efekt denosumabu jest całkowicie odwracalny: po odstawieniu leku resorpcja kości wzrasta powyżej poziomu podstawowego a BMD obniża się. Wznowienie terapii szybko zmniejsza resorpcję i przywraca BMD.

W badaniach FREEDOM denosumab zmniejszył ryzyko złamań kręgów o 68%, złamań bkku (hip) o 40%, pozakręgowo złamania o 20%. Zmniejszenie ryzyka pozakręgowego złamania było istotnie większe (35% zmniejszenie ryzyka) u pacjentów z BMD szyjki kości udowej  $\leq -2.5$  w porównaniu do kobiet z wyższym BMD. Nie stwierdzono przypadków osteonekrozy kości szczękowej (ONJ) ani atypowych złamań kości udowych w trakcie leczenia 10,000 pacjentolat. Analiza wyników FREEDOM sugeruje, że denosumab nie koliduje z leczeniem złamań, jest efektywny i bezpieczny dla pacjentów z niewydolnością nerek. W rozszerzeniu FREEDOM wykazano, że efektywność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu jest utrzymane przez co najmniej 5 lat. Co 6-miesięczne podskórne aplikowanie denosumabu może poprawić słabe przestrzeganie podaży leku w przypadku pigułek. denosumab jest opłacalna terapią dla kobiet z osteoporozą.

Działając na podstawowe szlaki kontroli rozwoju i przeżycia osteoklastów, denosumab wpływa korzystnie na

przebieg osteoporozy, zmniejszając liczbę złamań. Jest to osiągalne dzięki hamowaniu resorpcji kości.