

## ABSTRACT

Osteoporose kan behandles med enten antiresorptive lægemidler, som hindrer nedbrydning af knogle, eller knogleanabole lægemidler, som opbygger knogle. Denosumab, et humant monoklonalt antistof mod "receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$ -ligand" (RANKL), er et af de mest potente antiresorptive lægemidler til behandling af osteoporose. Behandling med denosumab er forbundet med stigende knogledensitet (BMD) i både ryg og hofte samt nedsat risiko for frakturer. Denosumab tåles generelt godt, men i sjældne tilfælde kan langtidsbehandling være forbundet med alvorlige bivirkninger (atypisk femurfraktur og kæbeosteonekrose). Ved behandlingspause ses tab af den knoglemasse, som er opbygget under behandlingen, hvorfor behandling med denosumab på nuværende tidspunkt anses som værende livslang.

Resultater fra kliniske studier tyder på, at romosozumab har potentiale til at blive en meget effektiv behandling af osteoporose. Romosozumab er et humant monoklonalt antistof mod proteinet sclerostin, og til forskel fra denosumab virker behandling med romosozumab både knogleanabolt og antiresorptivt. Ved behandling ses stigende BMD i hofte og lænderyg samt nedsat frakturrisiko både i forhold til placebo og i forhold til behandling med alendronat. Romosozumab er endnu ikke godkendt til behandling af osteoporose.

**EMNEORD** osteoporosis | denosumab | romosozumab | fracture | bone mineral density



Henvendelse til førsteforfatter  
**ANNE SOPHIE KOLDKJÆR SØLLING**  
annesoe@arm.dk

## Antistofbaseret behandling af osteoporose – Behandling af osteoporose med denosumab og romosozumab

**ANNE SOPHIE KOLDKJÆR SØLLING**, læge, ph.d.-studerende, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

**TORBEN HARSLØF**, afdelingslæge, ph.d., Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

**BENTE LOMHOLT LANGDAHL**, professor, overlæge, dr.med., ph.d., Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 14. maj 2018

Tandlægebladet 2018;122;xxx-xxx

**O****STEOPOROSE** er karakteriseret ved lav knoglemasse, mikroarkitektoniske forandringer i knoglevævet og øget risiko for frakturer (2). Ifølge Sundhedsorganisationen WHO stilles diagnosen osteoporose, hvis man ved en DXA-scanning (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA) finder en knogledensitet (BMD) på mindst 2,5 SD (standard deviation) under middelværdien for unge raske individer (T-score  $\leq$  -2,5) (3). Lavenergifraktur i ryggen eller hoften er dog diagnostisk for osteoporose uanset T-score.

Formålet med denne artikel er at give et overblik over nye antistofbaserede behandlinger af osteoporose.

### METODE

Der er foretaget litteratursøgning i databasen Pubmed med frisøgning på emneordene "denosumab", "romosozumab", "clinical trial", "study", "osteoporosis", "fracture" og "bone mineral density". Inklusionskriterier for udvælgelse af artikler blev fastsat til kliniske studier på engelsk eller dansk med eksponering for enten "denosumab" eller "romosozumab". Studiepopulation var bestående af patienter med osteoporose eller osteopeni. Der er endvidere foretaget MeSH søgning i Pubmed databasen på "denosumab", "romosozumab", "clinical trial", "fracture", "bone mineral density" og "osteoporosis" samt fundet publikationer via referencer fra udvalgte artikler.

## GENNEMGANG AF LITTERATUREN

### Denosumab

Der er forskellige behandlingsmuligheder ved osteoporose:

1. Antiresorptive lægemidler, som hæmmer dannelse og/eller aktivitet af de knoglebrydende celler, osteoklasterne, og dermed forhindrer nedbrydning af knogle.
2. Knogleanabole lægemidler opbygger knogle ved at stimulere rekruttering og aktivitet af de knogleopbyggende celler, osteoblasterne.

Førstevalgsbehandlingen af knogleskørhed i Danmark er, udover tilskud med kalk og vitamin D (Faktaboks 1), det antiresorptive lægemiddel alendronat er førstevalgsbehandlingen af osteoporose i Danmark (Tabel 1). Alendronat er ikke antistofbaseret, men derimod et såkaldt bisfosfonat og er derfor ikke omfattet af denne oversigtsartikel. Hvis en patient ikke tåler alendronat, vælger man ofte at påbegynde behandling med det potente antiresorptive lægemiddel denosumab, som er et humant monoklonalt antistof. Antistoffet administreres som en subkutan injektion (60 mg) halvårligt typisk via patients praktiserende læge. Denosumab blokerer "receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$ -ligand" (RANKL) og hæmmer derved rekruttering og differentiering af osteoklasterne (4).

Et stort randomiseret, placebokontrolleret klinisk studie (FREEDOM) med 7.868 postmenopausale kvinder med osteoporose viste, at knogleomsætningen faldt markant under behandling med denosumab (5). Resorptionsmarkøren CTx (Faktaboks 2) faldt således med ca. 90 % allerede to dage efter første injektion og holdt sig ca. 70 % under baseline niveau gennem studiet. Tilsvarende faldt knogleformationsmarkøren P1NP med ca. 70 % i løbet af de første seks måneder og holdt sig på det niveau resten af studiet. Således hæmmes knogleomsætningen ved behandling

## FAKTABOKS 1

### Tilskud med kalk og vitamin D

- Alle patienter med osteoporose anbefales som udgangspunkt et dagligt indtag af 800-1200 mg calcium samt 20-40 mikrogram vitamin D3.
- Kalkindtag i kosten kan estimeres ud fra følgende simple beregning:
- Calcium (mg/døgn) = 350 (basiskost) + (150 x "antal glas mælk") + (200 x "antal ostemadder") + (250 x "antal portioner skyr/A38/ymer").

med denosumab, hvorved remoduleringsrummet i trabekulær knogle og porositeten i kortikal knogle mindskes. BMD steg 9,2 % i ryggen og 6,0 % i hoften sammenlignet med placebo, og frakturrisikoen var reduceret for vertebrale sammenfald, hoftefrakturer og non-vertebrale frakturer med henholdsvis 68 %, 40 % og 20 % (5). Studiet blev forlænget, og tiårs data er netop publiceret (6). Langtidsbehandling med denosumab var forbundet med en stigning i BMD sammenholdt med baseline på 21,7 % i ryggen, 9,2 % i hoften og 2,7 % i distale radius. Observerede bivirkninger var hypokalcæmi, pancreatitis, cellulitis og erysipelas. Denosumab er ikke vist at være associeret med en øget infektionsrisiko og påvirker ikke immunsystemet (7,8). ▶

Tabel 1

Antiresorptive lægemidler				
Lægemiddelgruppe	Generisk navn	Handelsnavn	Administrationsform	Dosering
Bisfosfonat	Alendronat	Alendronat, tabl.	Oralt	Ugentligt
	Zoledronsyre	Aclasta, inj.	i.v.	Årligt
	Ibandronsyre	Bonviva, inj.	i.v.	Hver 3. måned
	Risendronat	Optinate, tabl.	Oralt	Ugentligt
Selektive østrogenreceptor-modulerende stoffer (SERM)	Raloxifen	Evista, tabl.	Oralt	Ugentligt
Strontiumanelat	Strontiumanelat	Protelos, pulver	Oralt	Dagligt
Antistof mod RANKL	Denosumab	Prolia, inj.	Subkutan	Hver 6. måned
Anabole lægemidler				
Lægemiddelgruppe	Generisk navn	Handelsnavn	Administrationsform	Dosering
Rekombinat humant parathyreoideahormon (PTH1-34)	Teriparatid	Forsteo, inj.	Subkutan	Dagligt

Tabel 1. Farmakologisk behandling af osteoporose. Godkendte lægemidler til behandling af osteoporose i Danmark

Table 1. Pharmacological treatment of osteoporosis. Approved medication for the treatment of osteoporosis Denmark

Af sjældne, men mere alvorlige bivirkninger er set atypisk femurfraktur (0,8 pr. 10.000 patientår) og osteonekrose i kæben (5,2 pr. 10.000 patientår) (6). En atypisk femurfraktur er defineret som en non-komminut transvers- eller skråfraktur af femurskafet (distalt for trochanter minor til suprakondylært) med langsom heling hos en patient behandlet med antiresorptive lægemidler (9). Frakturen må ikke være som følge af højenergitraumer, intratrokantære spiralfrakture, protesenære frakturer eller frakturer, der udgår fra primære eller sekundære knogletumorer (9).

The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons har defineret kæbeosteonekrose ud fra følgende kriterier: 1. Nuværende eller tidligere behandling med antiresorptive lægemidler, 2. Tilstedeværelse af blottet maksil- eller mandibelknogle, inklusive intraorale fistler, hvorigennem knoglen kan sonderes, der ikke er helet indenfor otte uger, 3. Ingen tidligere strålebehandling af kæben eller metastaser til maksil- eller mandibelknogle (10). Ætiologien er fortsat uafklaret. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons anbefaler i seneste konsensusartikel fra 2014 behandlingspause med antiresorptive lægemidler inden større invasive mundhuleoperationer hos patienter, som har fået længerevarende behandling (> 4 år) (10). Det pointeres dog i artiklen, at der ikke foreligger studier til at underbygge denne anbefaling, og at man dermed ikke ved, om en sådan pause mindsker risikoen for osteonekrose. Det skal understreges, at behandlingspause ikke kan anbefales ved denosumab, da behandling med denosumab til forskel fra andre antiresorptive lægemidler såsom alendronat og zoledronsyre (Tabel 1) er reversibel (11-13). Miller et al. fandt et fald i BMD på 6,6 % i ryggen og 5,3 % i hoften efter 12 måneders behandlingspause med denosumab (11). Kasuistisk er endvidere beskrevet, at behandlingspause er forbundet med en øget risiko for vertebrale frakturer (14-17). Risikoen for kæbeosteonekrose er, som illustreret af 10 års data fra FREEDOM studiet (atypisk femurfraktur: 0,8 pr. 10.000 patientår, osteonekrose i kæben: 5,2 pr. 10.000 patientår (6)), meget lille og ikke relevant at sammenholde med det tab af knogle og den øgede frakturrisiko, som ses ved behandlingspause med denosumab. Der pågår for tiden undersøgelse af, om man kan skifte patienter fra denosumab til andre antiresorptiva (bisfosfonater) og derved give mulighed for en behandlingspause, men hidtidige erfaringer tyder ikke på det. På nuværende tidspunkt anses behandling med denosumab derfor som værende livslang (18).

### Romosozumab

Lægemidlet romosozumab er under vurdering ved Det europæiske lægemiddelagentur (EMA) og derfor endnu ikke markedsført i Danmark. Romosozumab er et humant monoklonalt antistof mod det naturligt forekommende glykoprotein sclerostin.

Sclerostin hæmmer via binding til en receptor (lipoprotein related peptide 5/6) på osteoblasterne aktivering af den for osteoblastaktivitet meget vigtige intracellulære signalering (Wnt pathway) (19). Sclerostin hæmmer derved osteoblast rekruttering og aktivitet og dermed knogledannelsen (19). Derudover stimulerer sclerostin knogleresorption via øget RANKL produktion i osteocytterne (20). Ved at neutralisere sclerostin fremmer romosozumab således knogleopbygning og hæmmer knoglenedbrydning (19). Romosozumab administreres som en subkutan injektion (210 mg) månedligt.

Et 12 måneders fase II studie fra 2014 med 419 postmenopausale kvinder viste, at behandling med romosozumab 210 mg pr. måned øgede formationsmarkøren P1NP med 91 % en uge efter første dosis, hvorefter niveauet langsomt faldt til 20 % under baseline i slutningen af studiet (21). Faldet tilskrives en reduktion i antallet af osteoblastforstadier (22). CTx faldt med 41% i løbet af den første uge og forblev supprimeret resten af studiet. De biokemiske fund tyder derfor på, at romosozumab virker både antiresorptivt og knogleanabolt. Tilsvarende steg BMD i lænderyggen med 11,3 % sammenholdt med 0,1 % i placebogruppen og henholdsvis 4,1 % og 7,1 % i patientgrupperne behandlet med alendronat eller teriparatid (Tabel 1) (21). Også i hoften var behandlingen forbundet med signifikante BMD-ændringer (romosozumab 4,1 %, placebo -0,7 %, alendronat 1,9 %, teriparatid 1,3 %). En forlængelse af studiet medførte yderligere stigning i BMD hos kvinderne behandlet med romosozumab 210 mg (lænderyggen 15,7 %, hoften 6,0 %) (23). Efter to år blev deltagerne randomiseret på ny til enten placebo eller denosumab 60 mg hver 6. måned i 12 måneder (23). BMD faldt i placebogruppen til under baseline niveauer, mens denosumab-gruppen havde fortsat stigende BMD (19,4 % stigning i lænderyggen, 7,1 % i hoften). Således må også romosozumab anses for at være en reversibel behandling.

STRUCTURE studiet, et randomiseret, fase III studie med 436 postmenopausale kvinder med osteoporose tidligere behandlet med bisfosfonater, fandt tilsvarende signifikant større stigning i BMD i både hofte og ryg ved behandling med romosozumab 210 mg efter 12 måneder sammenlignet med behandling med det knogleanabole lægemiddel teriparatid (24). De biokemiske markører P1NP viste lignende ændringer som i det beskrevne fase II studie.

Yderligere to fase III studier har undersøgt effekten af romosozumab sammenholdt med henholdsvis placebo og alendronat (Tabel 1). FRAME studiet, et stort klinisk studie med 7.180 postmenopausale kvinder fra 2016, viste, at behandling med romosozumab 210 mg månedligt i 12 måneder var forbundet med en 13,3 % BMD-stigning i lænderyggen og 6,8 % i hoften sammenlignet med placebo (25). Romosozumab

gav en 73 % lavere risiko for vertebrale frakturer og 36 % lavere risiko for kliniske frakturer. I ARCH studiet blev 4.093 postmenopausale kvindelige patienter behandlet med enten romosozumab 210 mg månedligt i 12 måneder efterfulgt af alendronat 70 mg ugentligt i yderligere et år (romosozumab-alendronat gruppen) eller alendronat 70 mg ugentligt i alle 24 måneder (alendronat gruppen) (26). Romosozumab-alendronat gruppen havde en 48 % nedsat risiko for nye vertebrale frakturer, 27 % nedsat risiko for kliniske frakturer og 19 % lavere risiko for non-vertebrale frakturer sammenlignet med alendronat gruppen. Romosozumab-alendronat gruppen havde ligeledes stigning i BMD i lænderyggen på 15,2 % og hoften på 7,1 %. Dette studie demonstrerer også, at man problemfrit kan skifte fra romosozumab, der er en reversibel behandling, til alendronat. Neutraliserende antistoffer blev observeret hos 12 patienter (0,6 %), men den kliniske betydning af disse er fortsat uafklaret.

Behandling med romosozumab er generelt veltolereret. Der er observeret enkelte tilfælde af kæbeosteonekrose og atypisk femur fraktur i fase III studierne: ingen tilfælde i STRUCTURE studiet (24), to tilfælde af kæbeosteonekrose og et tilfælde af atypisk femur fraktur i FRAME studiet (25), i ARCH studiet observeredes et tilfælde af kæbeosteonekrose og et tilfælde af atypisk femur fraktur i romosozumab-alendronat gruppen (26). I ARCH studiet blev også observeret en overvægt af kardiovaskulære hændelser blandt patienterne i romosozumab-alendronat gruppen (2,5 % romosozumab-alendronat gruppen vs. 1,9 % alendronat gruppen efter 12 måneder; 6,5 % romosozumab-alendronat gruppen vs. 6,1 % alendronat gruppen efter 24 måneder) (26). En nærmere analyse af disse hændelser afventes, før romosozumab kan godkendes.

## KONKLUSION

De humane monoklonale antistoffer denosumab og romosozumab er begge effektive lægemidler til behandling af osteoporose. Denosumab hæmmer rekruttering og differentiering af osteoklasterne, mens romosozumab via neutralisering af glykoproteinet sclerostin fremmer knogleopbygning og hæmmer knoglenedbrydning. Ved denosumabbehandling ses suppressed knoglemarkører (CTX og P1NP) som udtryk for den anti-resorptive behandlingseffekt, mens der ved behandling med romosozumab ses høje formationsmarkører og lave markører for knogleresorption, hvilket illustrerer den kombinerede anti-resorptive og knogleanabole effekt af romosozumab. Begge behandlinger nedsætter markant risikoen for nye knoglebrud. Behandling med denosumab medfører en yderst beskedne risiko for atypiske femurfrakturer og kæbenekrose, men pausering af behandlingen medfører hastigt tab af BMD [11] og formentlig øget risiko for frakturer (14-17). I modsætning til behandling

## Klinisk relevans

**Osteoporose er en folkesygdom, som rammer en ud af tre postmenopausale kvinder og to ud af fem mænd over 50 år (1). Sygdomsfølgerne i form af frakturer og smerter har stor betydning for folkesundheden, hvorfor tidlig og effektiv behandling er essentielt. Denosumab har siden 2010 været anvendt til behandling af osteoporose i Danmark, og der er store forhåbninger til det endnu ikke godkendte lægemiddel romosozumab.**

med bisfosfonater anbefales behandlingspause derfor ikke, og behandlingen anses som livslang (18). Behandling med romosozumab synes ikke at give de samme sjældne bivirkninger, og selvom denne behandling også er reversibel, kan man problemfrit skifte til alendronat. Der er store forventninger til romosozumab, men i første omgang afventes yderligere analyser af de rapporterede hændelser, før lægemidlet kan godkendes til behandling af osteoporose. ♦

## FAKTABOKS 2

### Biokemiske markører for knogleomsætningen

- Knogleresorption og knogleformationen kan vurderes biokemisk.
- Ved knogleresorption frigør osteoklasterne C-telopeptid fragmenter fra kollagenmolekylet (s-CTX).
- Prokollagen I, N-term.propeptid (s-P1NP) er fra-spaltede dele af kollagenpropeptid, som afspejler osteoblasternes aktivitet og dannes i forbindelse med knogleformation.
- Referenceintervallerne for CTx og P1NP afhænger af alder og køn.

## ABSTRACT (ENGLISH)

**ANTIBODY TREATMENT OF OSTEOPOROSIS – TREATMENT OF OSTEOPOROSIS WITH DENOSUMAB AND ROMOSOZUMAB**

Osteoporosis is treated with antiresorptive agents, which inhibit bone resorption or bone anabolic medicine that increase bone formation. Denosumab, a human monoclonal antibody against "receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$ -ligand" (RANKL), is one of the most potent treatments of osteoporosis. Treatment with denosumab increases bone mineral density (BMD) in the hip and lumbar spine, and decreases the risk of fractures. Denosumab is generally well tolerated, however, in rare cases long-term treatment might be associated with serious side effects (atypical femur fracture and osteonecrosis

of the jaw). When discontinuing treatment bone mass gained during therapy rapidly declines, thus at present treatment with denosumab is considered to be life long.

Results from clinical trial indicate, that romosozumab has the potential to become a very effective treatment of osteoporosis. Romosozumab is a human monoclonal antibody against the protein sclerostin, and unlike denosumab, treatment with romosozumab has at the same time bone forming and antiresorptive effects on bone. Treatment increases BMD in the hip and lumbar spine and decreases fracture risk compared to placebo and compared to treatment with alendronate. Romosozumab is not yet licensed for the treatment of osteoporosis.

## LITTERATUR

1. Ström O, Borgström F, Kanis JA et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011; 6:59-155.
2. FOURTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON OSTEOPOROSIS. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
3. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
4. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:401-19.
5. 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.
6. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-23.
7. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? *Osteoporos Int* 2011;22:435-46.
8. 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;58:1299-1309.
9. Shane E, Burr D, Abrahamson B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
11. 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.
12. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-80.
13. Brown JP, Roux C, Törring O et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013;28:746-52.
14. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P et al. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017;32:1291-6.
15. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016;27:1923-5.
16. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D et al. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102: 354-8.
17. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016;27:1917-21.
18. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int* 2016;27:1677-82.
19. Lewiecki EM, Miller PD, Harris ST et al. Understanding and communicating the benefits and risks of denosumab, raloxifene, and teriparatide for the treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2014;17: 490-5.
20. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP et al. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One* 2011; 6:e25900.
21. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20.
22. Ferrari S. Future directions for new medical entities in osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:859-70.
23. McClung MR, Chines A, Brown JP et al. Effects of 2 years of treatment with romosozumab followed by 1 year of denosumab or placebo in postmenopausal women with low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2015;74:166-7).
24. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:1585-94.
25. Cosman F, Crittenden DB, Adachi MD et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
26. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.