

# 최신 골다공증 치료

김 정 환

을지대학교 을지병원 가정의학과

연수강좌

## 어떤 환자를 치료해야 하나?

폐경 후 여성, 50세 이상 남성

- 1) 대퇴골 골절 또는 척추 골절
- 2) BMD T-2.5이하 (요추, 대퇴골 경부/총대퇴골)
- 3) 골감소증 환자 중
  - 과거 골절력
  - 골절 위험이 증가된 이차성 원인 존재
  - FRAX 모델 10년 골절 위험도 대퇴골 3%, 주요 골절 20% 이상 (FRAX, Fracture Risk Assessment Tool - <https://www.shef.ac.uk/FRAX/>)



골다공증의 진단 및 치료지침 2015

## 현재 쓸 만한 골다공증 약물은?

Vitamin D, Calcium

HRT

- Estrogen/Progesterone, Estrogen  
SERM  
- Raloxifen  
- Bazedoxifen  
TSEC  
- Bazedoxifen/Esterogen

Bisphosphonate

- Oral  
: Alendronate, Risedronate,  
Ibandronate  
- IV  
: Ibandronate, Zoledronate,  
Pamidronate

Denosumab

PTH

## 폐경 여성에서 골절 위험 예방을 위한 1차 약제

Type of Fracture	Antiresorptive therapies						Bone formation therapy	
	Bisphosphonates			Denosumab	Raloxifene	HRT		Teriparatide
	Alendronate	Risedronate	Zoledronate					
Vertebral	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Hip	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	
Non-vertebral	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	

Ibandronate : only Vertebral Fx.  
Pamidronate : only Korea

## Bisphosphonate (경구용)

제제	용량/용법	폐경후 골다공증		글루코코르티코이드 유발 골다공증		남성 골다공증
		예방	치료	예방	치료	
Alendronate	5 mg/day	●	●		●	●
	10 mg/day				●	●
	70 mg/week (시럽제 가능)		●			●
	5 mg + calcitriol 0.5 µg/day (장용정 가능)		●		●	●
	70 mg + cholecalciferol 2800 IU/week		●			●
Risedronate	70 mg + cholecalciferol 5600 IU/week		●			●
	5 mg/day	●	●	●	●	
	35 mg/week (장용정 가능)	●	●			●
	Two 75 mg consecutively/month	●	●			
	150 mg/month	●	●			
Ibandronate	35 mg + cholecalciferol 5600 IU/week	●	●			
	150 mg + cholecalciferol 30,000 IU/month	●	●			
	150 mg/month	●	●			
	150 mg + cholecalciferol 24,000 IU/month		●			

## Bisphosphonate (경구용)

- 공복에 복용
- 물 200ml 이상 복용
- 30분 이상 공복 유지, 1시간 가량 눕지 않도록
- 흡수 방해 음식 - 유제품, 오렌지 주스, 보리차, 광천수
- 커피, 칼슘, 제산제 - 투약 후 1시간 이상 지난 후 섭취
- 장용제 - 식사와 상관없이 복용 가능
- 시럽제 - 최소 30mL 이상의 물과 함께 복용

## Bisphosphonate (경구용)

- 부작용
  - 1) 위장장애, 식도염, 위궤양
    - 일시 중단 후 증상 호전되면 재투약 고려
    - 지속되면 약제 종류, 투약 경로 변경
    - 위장장애 지속 시 내시경 확인 후 재투약 여부 결정
  - 2) 독감 유사 증상
    - 처음 투약, 과량 복용시
    - 수일 내 호전, 재투여시 빈도 감소
    - AAP 투여 고려
  - 3) 저칼슘혈증
    - 부갑상선 저하증, Vit D/Ca 섭취 부족
- 금기증
  - 식도협착, 중증신부전, 저칼슘혈증, 골연화증

## Bisphosphonate (주사제)

제제	폐경후 골다공증		글루코코르티코이드 유발 골다공증		남성 골다공증	투여방법
	예방	치료	예방	치료		
Ibandronate		●				3 mg / 3 months 15-30초간 정맥주사
Pamidronate		●				30 mg / 3 months 생리식염수 500 mL에 혼합하여 2시간 이상 정 맥주사
Zoledronate	●	●	●	●	●	5 mg / 1 year 15분 이상 정맥주사

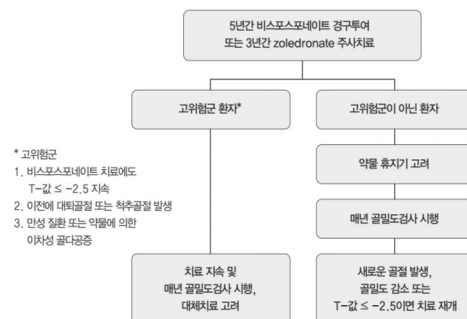
## Bisphosphonate (주사제)

- 반드시 정맥주사 (근육주사는 안됨)
- 천천히 투여
- 생리식염수 또는 5%포도당 수액에 혼합 (하트만 수액은 안됨)
- 이상반응
  - 독감 유사증상
  - 저칼슘혈증, 신기능 장애
- 금기
  - 중증 신부전, 저칼슘혈증, 골연화증, 임신, 수유

## MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw)

- 국내 발생률 0.04%
- 위험요인
  - 국소적 요인 : 구강 내 수술, 해부학적 요인, 돌출된 골표면 자극, 구강질환, 틀니
  - 전신적 요인 : BP 사용기간, 스테로이드 사용, 고령, 당뇨병, 흡연, 유전적 인자
- BP 장기 복용으로 인한 발생 (3~5년 복용 후)
- 3~5년 후(골절력 있는 골절 고위험군 6~10년) 평가
  - 골절 위험도/ 턱뼈괴사 위험 여부에 따라 결정
  - 골절 고위험군일 경우 휴약기간 중 대체약제 고려 가능

## BP drug holiday



## HRT

- 자궁이 있는 여성 : Estrogen-Progestosterone Therapy, EPT
- 자궁이 없는 여성 : Estrogen Therapy, EP

투여 방법	제제	1일 표준 용량
경구	conjugated equine estrogen	0.625 mg
	micronized estradiol	1~2 mg
	estropipate	0.625 mg
패치	estradiol	50 µg
정	estradiol	15 mg

- 요추/대퇴골 골밀도 증가
- 첫 1년 간 대부분 상승, 첫 HRT 여성에서 더욱 증가
- 골절 감소
- 골표지자 감소

## SERM (Raloxifen)

- Raloxifen
- 뼈 - 에스트로겐 유사 작용, 뼈 강도 증가, 골절 감소
- 자궁내막, 유방 - 에스트로겐 길항작용
  - 침윤성 유방암 발생 감소
  - 자궁내막증/자궁내막암 위험 증가 안 함
- 심혈관계 효과
  - 뇌졸중, 혈전색전증 증가 위험

유방암의 발생 위험이 높거나 유방암 발생에 대해 불안감이 있는 폐경 후 여성에서 골다공증의 예방과 치료에 도움

## SERM (Raloxifen)

- 이상반응
    - 안면홍조 : ¼에서 치료 후 수개월간 발생 (증상 가벼움)
    - 다리통증
  - 금기증
    - 정맥혈전 기왕력
    - 장기간 안정 필요 시
    - 수술 전후
    - 수술 등 장기간 부동상태 예상
- : 최소 3일 전 중단. 보행가능까지 투약 보류



## SERM (Bazedoxifen)

- 3세대 SERM
- 요추/대퇴골 골밀도 증가
- Raloxifen 비교
  - 척추 골절 발생 감소
  - 비척추 골절 발생 감소시키지 못함
  - 고위험 군에서는 비척추골절도 감소
  - 심혈관 질환 부작용 : 위약군에 비해 증가 보이지 않음
- 자궁내막 두께 영향 없음
- 신부전 용량 조절 필요 없음
- 뇌졸중 발생이 위약군보다 적었음
- 콜레스테롤 개선 효과
- 이상반응 : 안면홍조, 다리통증(경련)

## ● Ideal SERM

### E-agonistic effect

Bone  
Cardiovascular system

### E-antagonistic effect

Endometrium  
Breast tissue

## ● TSEC

: new therapeutic drug in absence of progestin, for managing postmenopausal osteoporosis and menopausal symptoms

Conjugated estrogens



Bazedoxifene

DuAIVE  
CONJUGATED ESTROGENS/  
BAZEDOXIFENE

→ 선택적 에스트로겐 수용체 조절제의 유방과 자궁내막에 대한 중립적 또는 길항적 역할과 에스트로겐의 역할을 부작용 없이 사용하는 것이 목적임.

## TSEC

- Ideal SERM

### E-agonistic effect

Bone  
Cardiovascular system

### E-antagonistic effect

Endometrium  
Breast tissue

- TSEC

- absence of progestin, for managing postmenopausal osteoporosis and menopausal symptoms

Conjugated estrogens

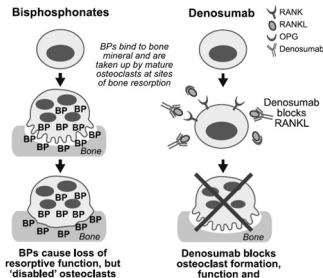


Bazedoxifene

DuAIVE  
CONJUGATED ESTROGENS/  
BAZEDOXIFENE

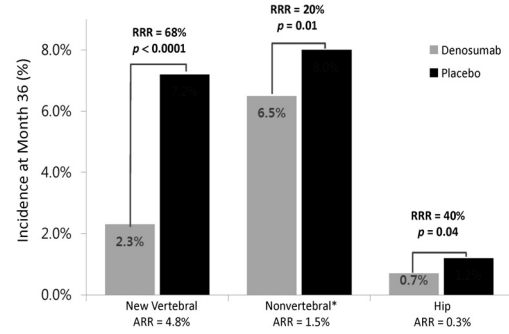
## Denosumab

- RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) 억제
- 파골전구세포에서 발현하는 RANKL과 결합
- 파골세포 생성, 활성화 억제 - 골흡수 감소



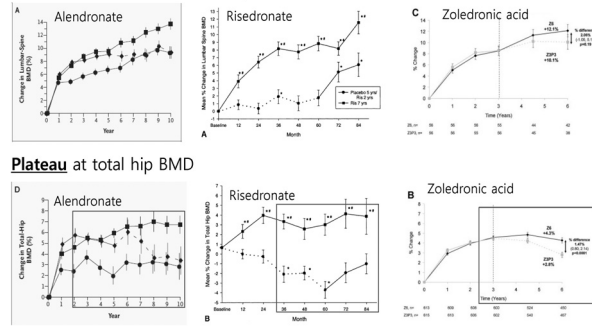
Baron R et al. Bone 2011; 48:677-692.

## Effect of Denosumab on Fracture Risk at 36 Months



## Limitation of Long term effect with BP on Hip BMD

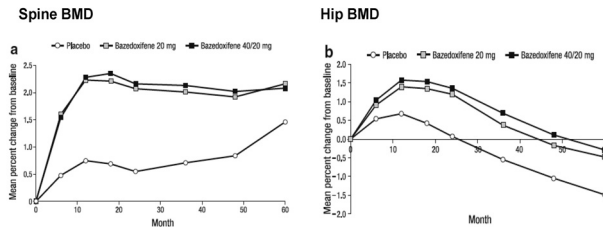
Continuous increase at lumbar spine BMD



Bone HG et al. N Engl J Med 2004; 350:1189-1199; Mellstrom DD et al. Calcif Tissue Int 2004; 75:462-468; Black DM et al. JBM 2012; 27:243-254

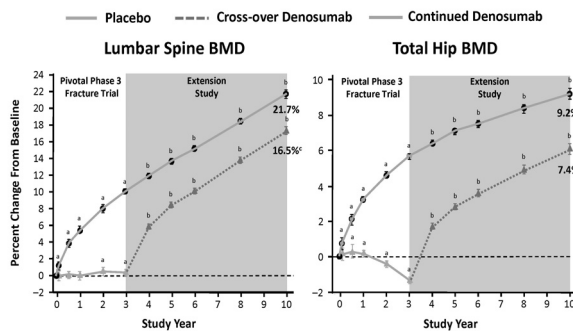
## Limitation of the effect with SERM on Hip BMD

Hip BMD decreased even while on therapy



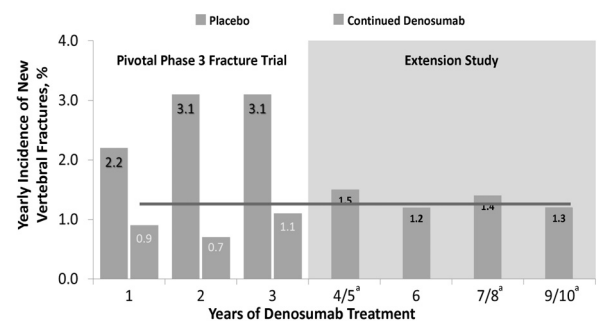
Silverman OI 2012

## Change in Lumbar Spine and Total Hip BMD Through 10 Years With Denosumab Treatment



Data represents LS means and 95% CI.  
\*p < 0.05 vs Pivotal Phase 3 study baseline; \*p < 0.05 vs Pivotal Phase 3 study baseline and extension baseline; \*Percentage change while on denosumab treatment.  
BMD = bone mineral density; LS = least-squares; CI = confidence interval.  
Adapted from: Bone HG, et al. Presented at: American Society of Bone and Mineral Research; October 12, 2015; Seattle, WA. Oral presentation LB-1157.

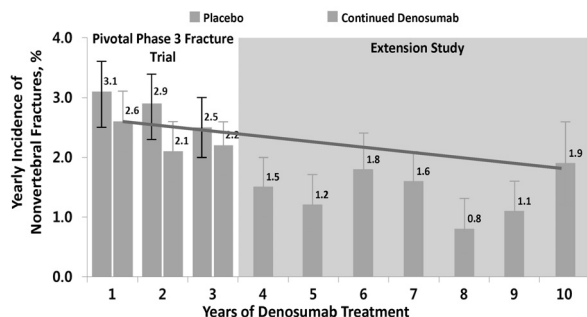
## Yearly Incidence of New Vertebral Fractures Through 10 Years



The primary endpoint of the open-label extension study was safety and tolerability of denosumab for up to 10 yrs. Fractures were collected as AEs in this study.

\*Annualized incidence: (2-year incidence) / 2.  
Adapted from: Bone HG, et al. Presented at: American Society of Bone and Mineral Research; October 12, 2015; Seattle, WA. Oral presentation LB-1157.

## Yearly Incidence of Nonvertebral Fractures Through 10 Years



The primary endpoint of the open-label extension study was safety and tolerability of denosumab for up to 10 yrs. Fractures were collected as AEs in this study.

Adapted from: Bone HG, et al. Presented at: American Society of Bone and Mineral Research; October 12, 2015; Seattle, WA. Oral presentation LB-1157.

## Incidence of Adverse Events (Rates per 100 Subject-Years)

	FREEDOM Years 1-3 Placebo (N = 3883)	Extension Years 1-7 Cross-over Denosumab (N = 2206)	Long-term Denosumab (N = 2343)
All AEs	156.1	96.8	97.0
Infections	30.7	20.7	19.9
Malignancies	1.6	2.0	2.0
Eczema	0.6	0.9	0.9
Hypocalcemia	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Pancreatitis	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Serious AEs	10.4	10.1	10.3
Infections	1.3	1.4	1.5
Cellulitis or erysipelas	< 0.1	< 0.1	< 0.1
Fatal AEs	0.8	0.8	0.8
Osteonecrosis of the jaw	0	< 0.1	< 0.1
Atypical femoral fracture	0	< 0.1	< 0.1

- No difference of Cellulitis in 3 groups
- Cumulative osteonecrosis of the jaw cases: 6 cross-over, 7 long-term
- Cumulative atypical femoral fracture cases: 1 cross-over, 1 long-term

## ORIGINAL ARTICLE

## JBM®

## Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS)

Xiaoyan Zhang,<sup>1\*</sup> Issam S Hamadeh,<sup>2,3\*</sup> Shuang Song,<sup>2</sup> Joseph Katz,<sup>4</sup> Jan S Moreb,<sup>5</sup> Taimour Y Langaee,<sup>2,3</sup> Lawrence J Lesko,<sup>1</sup> and Yan Gong<sup>2,3</sup>

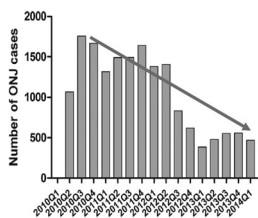


Fig. 1. The number of ONJ cases reported to FAERS by quarter from the first quarter of 2010 through the first quarter of 2014.

Table 2. Drugs Associated With ONJ and the Reporting Odds Ratios in FAERS

Drug	Drug class	OR	95% Confidence Interval	p Value
Pamidronate	BP	498.9	(475.2-523.8)	<0.0001
Zoledronate	BP	171.7	(166.1-177.6)	<0.0001
Alendronate	BP	63.6	(61.6-65.7)	<0.0001
Clodronate	BP	33.0	(22.8-47.7)	<0.0001
Risedronate	BP	16.6	(15.4-17.8)	<0.0001
Ibandronate	BP	16.3	(15.1-17.6)	<0.0001
Denosumab	RANK inhibitor	18.8	(13.9-25.7)	<0.0001
Etidronate	BP	12.3	(8.4-18.0)	<0.0001
Sunitinib	Antiangiogenic	4.6	(4.2-5.1)	<0.0001
Bevacizumab	Antiangiogenic	4.5	(4.2-4.9)	<0.0001
Temsirolimus	m-TOR inhibitor	3.1	(2.2-4.6)	<0.0001
Sorafenib	Antiangiogenic	1.5	(1.2-1.9)	<0.0001
Everolimus	m-TOR inhibitor	1.4	(1.2-1.8)	0.0008
Pazopanib	Antiangiogenic	1.3	(0.7-2.5)	0.38
Axitinib	Antiangiogenic	0.8	(0.4-1.5)	0.49

OR = reporting odds ratio; BP = bisphosphonates; DANIL = human monoclonal antibody to the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand; m-TOR inhibitor = mammalian target of rapamycin inhibitor.

J Bone Miner Res 2016;31:336-340.

## PTH

- 골형성 촉진제
- 조골세포 자멸사 억제, 조골세포 분화/활성화 촉진
- 골흡수억제제에 치료 반응이 불충분한 경우 (골절발생/골량 감소)

- PTH(1-34) – Teriparatide



매일 1회 피하주사



주1회 피하주사

- 골흡수억제제보다 골량 증가 효과 높음 (특히 척추 골량 증가)

## PTH

- 부작용
    - 오심, 두통, 경미한 다리경련, 고칼슘혈증
  - 금기
    - 파제트씨병
    - 알칼리인산분해효소가 증가했으나 원인이 명확하지 않은 환자
    - 소아
    - 뼈에 방사선 치료를 받은 환자
    - 골육종의 발생 위험이 높은 환자, 골전이상, 골의 악성종양
    - 골다공증 외의 대사성 골질환
    - 고칼슘혈증
    - 중증 신부전
    - 임신 또는 수유 시
- \* 요로결석이 있거나 digitalis 복용 중인 경우 주의

## PTH 사용 시 주의점

- PTH 중단 후 급격하게 골량 감소 (특히 남성)
- 투약 종료 후 순차적으로 골흡수억제제로 전환
- Denosumab 사용 중단 후 Teriparatide 투여하면 골소실이 증가
- Denosumab 사용 후 Teriparatide 쓸 경우 Add 권고.

