



2022년 대한임상건강증진학회  
추계학술대회

골다공증 치료의 최신지견

김영상 (분당차병원)



대한임상건강증진학회  
Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention



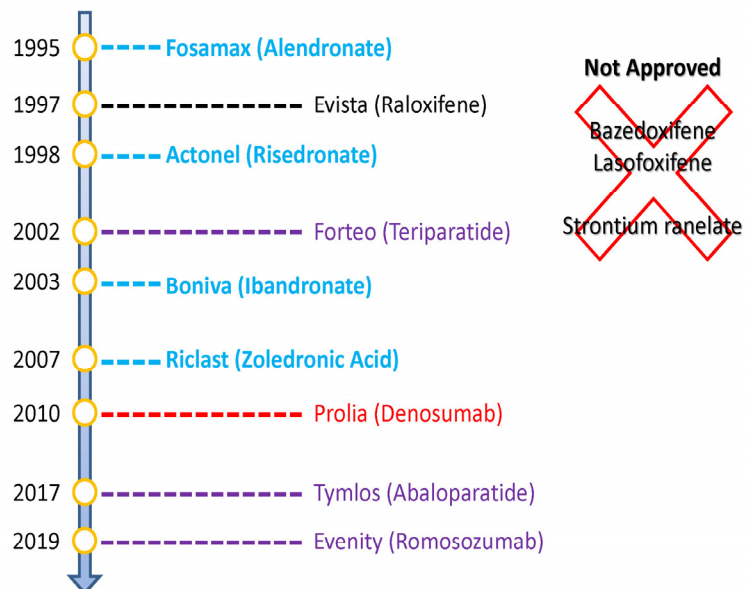


대한임상건강증진학회  
Korean Society for Health Promotion and Disease Prevention

## 골다공증의 정의

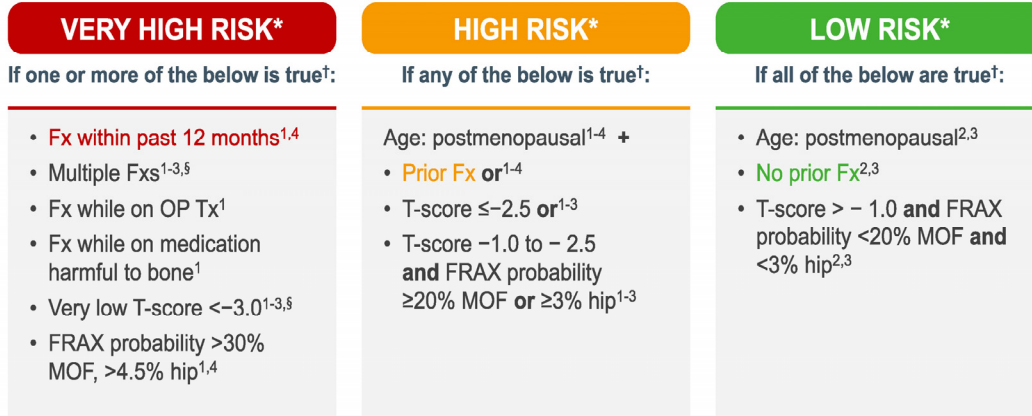
- Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by **low mineral bone mass and microarchitectural deterioration** of bone tissue, more specifically a decrease in the number of trabeculae coupled to trabecular thinning and loss of connectivity, as well as decrease in cortical thickness and an increase in its porosity. This consequently increases **bone fragility and susceptibility to fracture**.

## FDA approval for anti-osteoporotic agents





## Defining The Latest Guidelines for Fracture Risk



\*Regional and local guidelines may override certain of these criteria based on differences in FRAX data and cost-effectiveness thresholds.

† If FRAX not available, major determinants of risk should include age, BMD, fractures, and medication harmful to bone.

§ ENDO requires both risk factors to be met for very high risk categorization.

BMD, bone mineral density; FRAX, Fracture Risk Assessment Tool; Fx, fracture; MOF, major osteoporotic fracture; OP, osteoporosis; Tx, treatment.

1. Camacho PM, et al. *Endocr Pract.* 2020;26 (Suppl 1):1-46. 2. Shoback D, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):1-8. 3. Eastell R, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:1595-1622. 4. Kanis JA, et al. *Osteoporos Int.* 2020;31:1-12.

## AACE/ACE 2020 POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT ALGORITHM

Lumbar spine or femoral neck or total hip T-score of ≤ -2.5, a history of fragility fracture, or high FRAX® fracture probability\*

Evaluate for causes of secondary osteoporosis

Correct calcium/vitamin D deficiency and address causes of secondary osteoporosis

- Recommend pharmacologic therapy
- Education on lifestyle measures, fall prevention, benefits and risks of medications

High risk/no

**High risk / no prior fracture**

- Alendronate, denosumab, risendronate, zoledronate
- Alternate therapy: Ibandronate, raloxifene

Reassess yearly for response

Increasing or stable BMD and no fractures

Consider a drug holiday after 5 years of oral and 3 years of IV bisphosphonate therapy

Resume therapy when a fracture occurs, BMD declines beyond LSC, BTM's rise to pretreatment values or patient meets initial treatment criteria

### ABBREVIATIONS GUIDE

BMD - bone mineral density  
LSC - least significant change  
BTM - bone turnover marker

**Very high risk / prior fracture**

- Abaloparatide, denosumab, romosozumab, teriparatide, zoledronate
- Alternate therapy: Alendronate, risendronate

response to therapy

- Switch to injectable antiresorptive if on oral agent
- Switch to abaloparatide, romosozumab, or teriparatide if on injectable antiresorptive or at very high risk of fracture
- Factors leading to suboptimal response

- \* 10 year major osteoporotic fracture risk ≥ 20% or hip fracture risk ≥ 3%. Non-US countries/regions may have different thresholds.
- \*\* Indicators of very high fracture risk in patients with low bone density would include advanced age, frailty, glucocorticoids, very low T-scores, or increased fall risk.
- \*\*\* Medications are listed alphabetically.
- \*\*\*\* Consider a drug holiday after 6 years of IV zoledronate. During the holiday, an anabolic agent or a weaker antiresorptive such as raloxifene could be used.

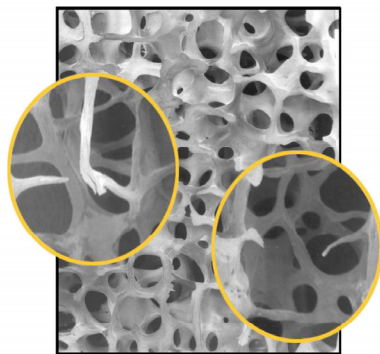
COPYRIGHT ©2020 AACE. MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPRESS WRITTEN PERMISSION FROM AACE.



## 최근 가이드라인에서의 일차치료제

- AACE/ACE 2020 폐경후 골다공증 치료
  - 고위험군: Alendronate, denosumab, risedronate, zoledronate
  - 초고위험군: Abaloparatide, denosumab, romosozumab, teriparatide, zoledronate
- Endocrine society clinical practice guideline (2019)
  - BP, denosumab, teriparatide/abaloparatide, romosozumab
- NOGG 2017
  - Alendronate & risedronate (alternate: iv BP, denosumab)
- ACP 2017
  - Alendronate, risedronate, zoledronate, denosumab

## Long-term osteoporosis management



Osteoporosis

- Osteoporosis is a **chronic disease requiring long-term therapy**
- Several osteoporosis drugs effectively reduce fracture risk both at hip and vertebral in patients with osteoporosis
- It is important to
  - understand the **benefit:risk profile of treatments**
  - have a **strategy for long-term management**
  - choose among treatment options to **individualizing management** of patients

1. U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.

## [일반원칙] 골다공증치료제

고시 제2018-253호(약제) >> 2018-12-01

1. 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함.

가. 칼슘 및 Estrogen제제 등의 약제 골밀도검사에서 T-score가 -1 이하인 경우(T-score  $\leq$  -1.0)

나. Elcatonin제제, Raloxifene제제, Bazedoxifene제제, 활성형 Vit D3제제 및 Bisphosphonate제제 등의 약제(검사지 등 첨부)

→요약하면, DXA T  $\leq$  -2.5, QCT  $\leq$  80 mg/cm<sup>3</sup>, X-ray Fx.

2. GIO 관련

3. 병용요법 관련 - 대체로 Ca/D를 제외한 다른 요법끼리의 병용은 금기라는 내용

4. 특정조건 없이 단순히 **골다공증 예방목적**으로 투여하는 경우에는 비급여 함.

대개 골감소증 상태

## HRT or SERM

- 여성호르몬제, SERM (raloxifene, bazedoxifene)
- 여성에서만 사용 가능
- 폐경된지 얼마 안되고 골밀도가 너무 낮지 않고, 골절 위험이 많이 높지 않은 사람들을 대상으로
- SERM은 폐경 증상 중 홍조 악화 가능
- 치과치료와는 완전히 무관 (안전함)
- 이 치료로 충분치 않으면 다음 단계의 치료로 진행하면 됨

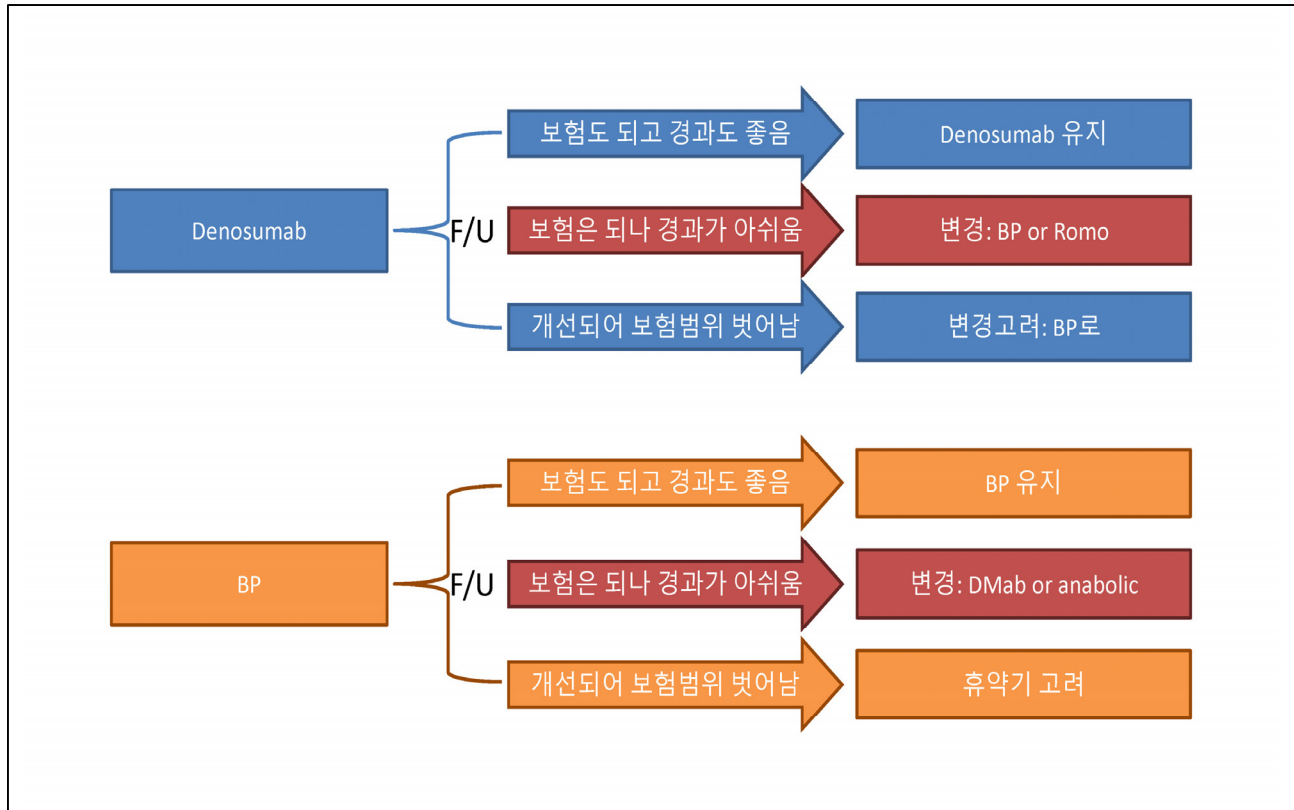
## 5년 이상 치료를 계획하고 있다면,

- 5년 이상 BMD를 증가시킬 필요가 있다면 BP or denosumab 을 사용하다가 나중에는 Denosumab을 사용
- 그 이하를 계획한다면 BP or Denosumab
- 국내 환경 고려하면, 1년마다 재검 요함
- 따라서, Denosumab을 사용하다가 치료 경과가 충분치 않으면 BP 또는 second-line으로 변경
- BP를 사용하다가 충분치 않으면 Denosumab 또는 second-line으로 변경

## $T \leq -2.5$ 에서 치료를 시작한 후,

- BP 또는 denosumab 사용하여 치료 시작.
- F/U  $T \leq -2.5$  이면서 치료 반응이 좋다면 기존 제제 그대로 사용.
- F/U  $T \leq -2.5$  이면서 반응이 안좋다면 교체
- F/U  $T > -2.5$  이면,
  - BP 사용중이면 BP 비급여로 사용 또는 휴약기
  - Denosumab 사용중이면 외국 지침에서는 지속 사용 또는 BP 전환
  - 국내 조건을 고려하면 denosumab or BP 비급여로 교체





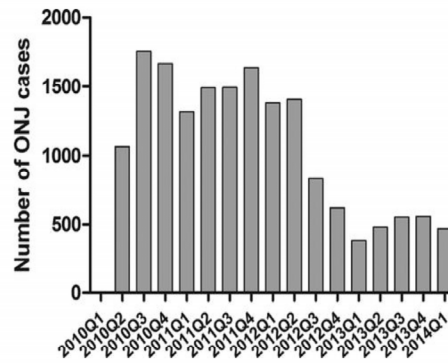
## Safety of Osteoporosis Therapies

<Efficacy, Safety, and convenience of osteoporosis therapies>

Therapy	Efficacy	Safety	Convenience (dosing and delivery)
Bisphosphonates	Reduces vertebral, nonvertebral <sup>a</sup> , and hip fracture risk <sup>b</sup> [12, 15, 17]	Short-term: gastrointestinal tolerability (PO), myalgias and arthralgias (PO or IV; rare), renal toxicity (IV) [21, 23, 24, 31] Long-term: atypical fractures (PO), osteonecrosis of the jaw (PO or IV) [24, 25, 28, 29]	May be given PO daily, weekly, or monthly or IV (over 10 seconds or as infusion lasting 15 min) every 3 months or once yearly Requires 30- to 60-min post-dose fast; patient must sit upright for at least 30 min after ingestion (PO only)
Hormone therapy	Reduces vertebral, nonvertebral, and hip fracture risk [37, 38]	Increased risk of coronary heart disease, thromboembolic events, and stroke [41, 42]	PO administration on a continuous daily or cyclical regimen, as appropriate
SERMs (raloxifene)	Reduces vertebral fracture risk [44]	Increased frequency of hot flashes and venous thromboembolism [55]	PO administration once daily
Calcitonin	Reduces vertebral fracture risk [65]	Minor adverse events	Intranasal and injectable formulations available
Teriparatide	Reduces vertebral and nonvertebral fracture risk [71]	Osteosarcoma observed in rats [76]	Daily subcutaneous injection
Strontium ranelate	Reduces vertebral and nonvertebral fracture risk [79-81]	Increased incidence of nausea and diarrhea during first 3 months [79, 81]; potential vascular and neurological adverse events [82]	PO administration daily (granules dissolved in water to drink before bed)
Denosumab	Reduces vertebral, nonvertebral, and hip fracture risk [86]	Higher incidence of eczema, dermatitis, rash, and serious cellulitis at 3 years [84, 86]	Subcutaneous injection every 6 months

*Osteoporos Int.* 2012 Mar;23(3):797-809.

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



Drugs Associated With ONJ and the Reporting Odds Ratios in FAERS

Drug	Drug class	OR	95% CI	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	(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	RANKL inhibitor	13.8	(13.0–14.7)	<0.0001
Etidronate	BP	12.3	(8.4–18.0)	<0.0001

*J Bone Miner Res.* 2016 Feb;31(2):336-40.

## Incidence of atypical femur fracture

- Incidence of atypical fractures in naïve patients
  - 0.1 per 10,000 person-years
- Incidence of atypical fractures in patients on BP
  - 5.5 per 10,000 person-years
- Incidence of atypical fractures in patients on denosumab
  - 0.3 per 10,000 person-years

*Curr Opin Support Palliat Care.* 2012 Sep;6(3):348-54.

## Guidelines on Long-term Bisphosphonate Treatment

- After 5 years of oral bisphosphonates or 3 years of intravenous bisphosphonates, reassessment of risk should be considered.
- In women at high risk (eg, older women, those with a low hip T-score or high fracture risk score, those with previous major osteoporotic fracture, or those who fracture on therapy), continuation of treatment for up to 10 years (oral) or 6 years (intravenous), with periodic evaluation, should be considered.
- The risk of atypical femoral fracture, but not osteonecrosis of the jaw, clearly increases with the duration of bisphosphonate therapy, but such rare events are outweighed by vertebral fracture risk reduction in high-risk patients.
- For women not at high fracture risk, a drug holiday of 2 to 3 years can be considered after 3 to 5 years of BP treatment.

Adler et al. JBMR 2016

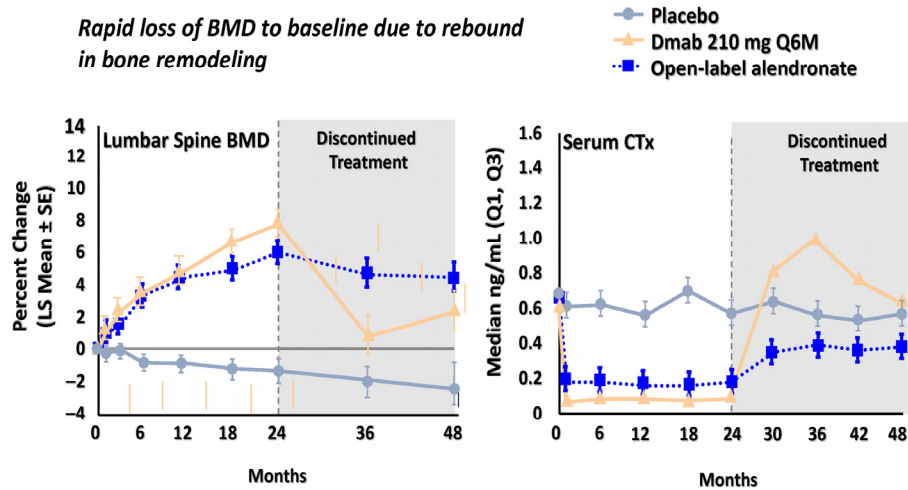
## 부작용을 생각한다면,

- ONJ, atypical fracture가 강렬한 인상을 남기지만, 흔한 부작용이 아니다.
  - (BP의 훨씬 흔한 부작용은 flu-like symptom)
- 상기 부작용은 BP에서 더 많이 보고된다.
- BP는 효과와 부작용 면에서 3-5년후 휴약기를 고려
- Denosumab은 CKD 환자에서도 사용이 가능
- BP는 심혈관계 보호 효과가 있을지도 모르겠음?



## Discontinuation of Denosumab : Phase 2 Study in Women With Low BMD

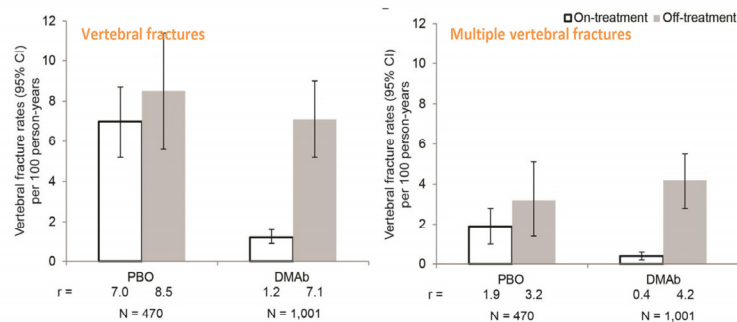
*Rapid loss of BMD to baseline due to rebound  
in bone remodeling*



Adapted from Miller PD, McClung M et al. Bone 2008;43:222-29

## Vertebral Fractures After Discontinuing Denosumab or Placebo in FREEDOM Study

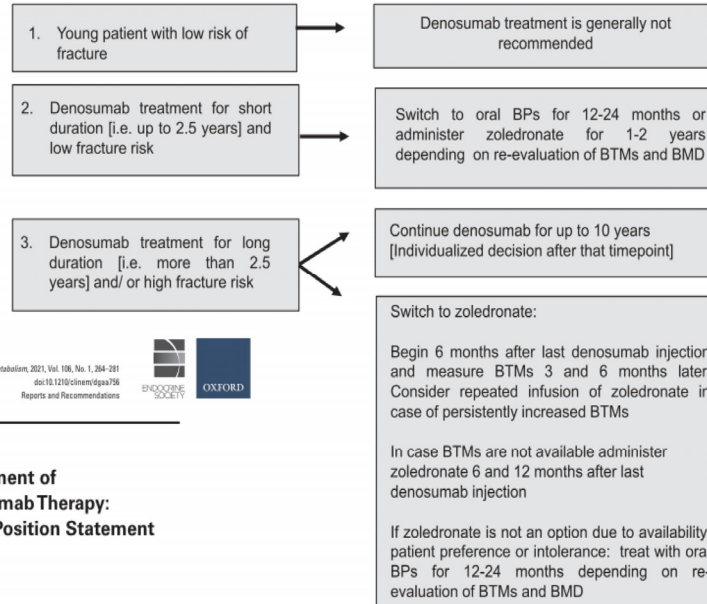
- Vertebral fracture risk was assessed in patients who discontinued either placebo or denosumab in the FREEDOM study or who stopped denosumab in the FREEDOM Extension study and who had a follow-up at least 7 months after their last dose
- Fracture risk increased upon stopping denosumab but not to levels greater than seen in those who stopped placebo**



Cummings SR et al. J Bone Miner Res 2018;33:190-8

## A Systematic Review and Position Statement by ECTS

### Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy



*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, Vol. 106, No. 1, 264-281  
doi:10.1210/clinem/dgaa756  
Reports and Recommendations



Reports and Recommendations

**Fracture Risk and Management of Discontinuation of Denosumab Therapy: A Systematic Review and Position Statement by ECTS**

*JCEM*, 2021, 106, 264-281

## Case: F/49

- 폐경 1년
- No PHx
- Hot flash+, sleep disturbance
- 검진 BMD T score: Lumbar -2.5, FN -1.4, TH -1.7

BMD: 22.9	
계산 10년 동안 뼈 골절 위험 (%)	
BMD와	
주요 골다공증성 골절	4.1
그 외 골절	0.7

$T = -2.5$  라면,

- 초기 골다공증임.
- 나이 및 위험도에 따라 모든 약제 사용 가능
- 단, 프롤리아를 사용한다면, 1년후  $T < -2.5$ 로 예상됨.
- 1년후부터는 보험 적용이 안될 것이고, 프롤리아를 끊으면 이후 골밀도의 급격한 저하가 예상됨.

## Case: F/56

- PHx: dyslipidemia
- Current med
  - Fosamax Plus D (4년간 사용)
  - Dicamax 1.25g+1000U
  - Livalo 2mg
- L3 compression Fx (old, 젊었을때 사고로)

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cm <sup>3</sup> )	Young-Adult (%)	<sup>2</sup> T-Score
L1	0.727	68	-2.9
L2	0.812	72	-2.6
L3	1.065	89	-1.1
L4	0.852	72	-2.8
L1-L2	0.773	70	-2.7
L1-L4	0.871	76	-2.3

1y

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cm <sup>3</sup> )	Young-Adult (%)	<sup>2</sup> T-Score
Neck	0.651	69	-2.4
Total	0.680	70	-2.4

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cm <sup>3</sup> )	Young-Adult (%)	<sup>2</sup> T-Score
L1	0.700	65	-3.1
L2	0.867	77	-2.2
L3	1.058	88	-1.2
L4	0.833	70	-2.9
L1-L2	0.787	72	-2.6
L1-L4	0.869	76	-2.3





T = -3.0 이라면,

- 초기에 프롤리어나 zol 투여하여 경과 개선이 필요함.
- zol을 선택한 경우
  - 3년 투여에도 효과가 충분치 않으면 프롤리아로 변경
- 프롤리아 선택한 경우
  - 골밀도 개선된 후에는 zol 투여로 전환하고 휴약기.
  - 단, 프롤리아 3년 이상 투여한 경우에는 전환하지 않는 것이 더 나을 수도 있음

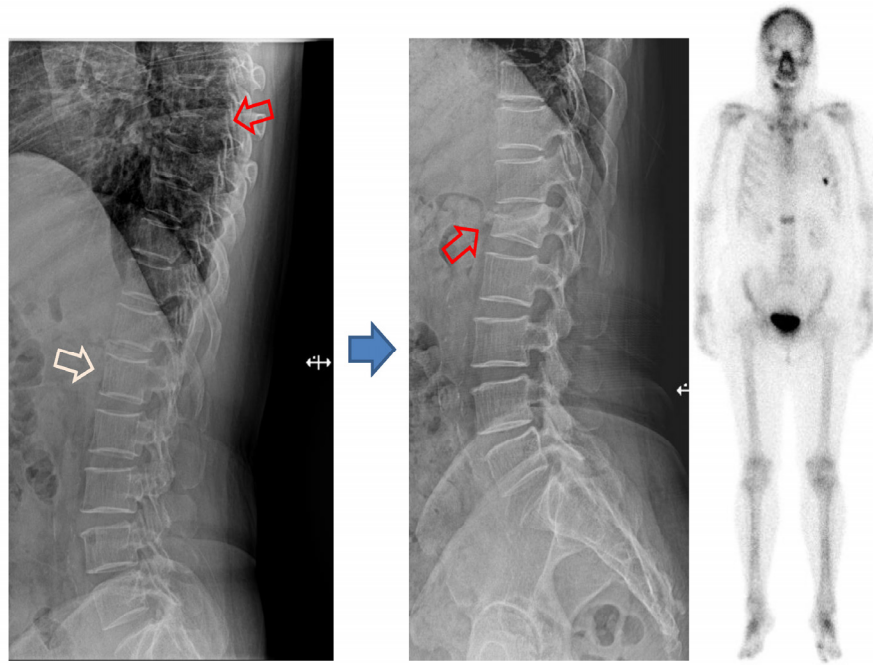
## Case: F/67

- PHx: known T7 comp Fx, DM, dyslipidemia
  - 유방암 진단후 수술 및 Bretra 사용
  - 낮은 의자에서 떨어진 후 L1골절
- Current med
  - Risenex M (4년간 사용), Dicamax 1.25g+1000U
  - Livalo 2mg, Glucodown OR 750mg

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cm <sup>3</sup> )	<sup>2</sup> Young-Adult (%)	T-score
L1	0.672	63	-3.3
L2	0.829	73	-2.5
L3	0.835	70	-3.0
L4	1.002	85	-1.5
L1-L2	0.753	68	-2.9
L1-L4	0.847	74	-2.5
Neck	0.701	74	-2.0
Total	0.793	81	-1.5

1y

Region	<sup>1</sup> BMD (g/cm <sup>3</sup> )	<sup>2</sup> Young-Adult (%)	T-score
L1	0.637	60	-3.6
L2	0.843	75	-2.4
L3	0.920	77	-2.3
L4	1.061	90	-1.0
L1-L4	0.876	76	-2.3
L2-L4	0.946	81	-1.9
Neck	0.777	82	-1.4
Total	0.858	88	-1.0



## Multiple Fx. 또는 심한 골다공증

- 이베니티 사용 고려
- 보험 규정 등으로 어려움이 있으면 대안으로 프롤리아 또는 ZOL 선택 가능
- BP → teriparatide 가능.
- 단, denosumab → teriparatide는 하지 말 것 (골절 위험 증가)
  - 대신 denosumab → denosumab + teriparatide는 가능 (급여문제!!)

## Romosozumab 주사제 고시 (2022-207)

가. 투여대상

기존 Bisphosphonate 제제 중 한 가지 이상에 효과가 없거나※ 사용할 수 없는 환자로 다음의 조건을 모두 만족하는 경우

- 다음 -

- 1) 65세 이상의 폐경 후 여성 (TPTD는 여성 조건이 없음)
- 2) 중심골 골밀도(Central bone DXA) 검사결과 T-score -2.5 SD 이하
- 3) 골다공증성 골절\*이 2개 이상 발생(과거에 발생한 골절에 대해서는 골다공증성 골절에 대한 자료를 첨부하여야 함.)

나. 투여기간: 일생에서 1개월 간격으로 총 12회까지만 인정

※ 효과가 없는 경우란 1년 이상 충분한 투여에도 불구하고 새로운 골절\*이 발생한 경우를 의미함.

\* 골다공증성 골절 인정가능 부위: 대퇴골, 척추, 요골, 상완골, 골반골, 천골, 발목골절

## 골감소증에서의 약물치료

- 골절의 고위험군으로 판단될 때 치료함.
  - 골다공증성 골절이 확인된 골감소증 (골다공증에 준함)
  - 스테로이드 치료중인 골감소증 환자 (별개의 기준에 따름)
  - **높은 골절위험도 (FRAX, risk factor, TBS 등으로 평가)**
  - 약물 치료 후 T점수 -2.5 이내로 들어온 경우 (case by case, 기존 약물 이어서 사용, 비급여)
  - 약물 치료 중단 후 BTM이 뜨는 골감소증 (기존 약물 이어서 사용, 비급여)



## 국내 유통 골흡수억제제 적응증

### SERM

- Raloxifene 60mg qd
  - 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
- Bazedoxifene 20mg qd
  - 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

### Bisphosphonate

- Risedronate 35mg qw
  - 1. 폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방
  - 2. 남성의 골다공증 치료
- Alendronate 70mg qw
  - 1. 폐경 후 여성의 골다공증 치료
  - 2. 남성의 골다공증 치료

- Zoledronic acid 5mg iv
  - 1. 골다공증의 치료
    - (1) 폐경 후 여성의 대퇴골, 척추 및 비척추 골다공증성 골절의 발생을 감소
    - (2) 저충격 고관절 골절 후 새로운 골절 발생을 감소
    - (3) 남성의 골다공증 치료
  - 2. 폐경 후 여성의 골다공증 예방
  - 3. 글루코코르티코이드에 의한 골다공증의 치료 및 예방
  - 4. 골파제트병의 치료
- Denosumab 60mg sc
  - 1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
  - 2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료
  - 3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료
  - 4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료
  - 5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

### 국내 유통 골다공증 치료제

	용량	폐경후 골다공증/골감소증	남성 골다공증	스테로이드 유발 골다공증
Alendronate	5, 10 mg	●	●	●
	5 + calcitriol 0.5 mcg	●	●	●
	70 mg (qw)	●	●	
	70 mg + D3 2,800 IU	●	●	
	70 mg + D3 5,600 IU	●	●	
Risedronate	5 mg	●/○		●
	35 mg (qw)	●/○	●	
	35 EC, 75, 150 mg (qm)	●/○		
	35 mg + D3 5,600 IU	●/○	●	
	150 mg + D3 30,000 IU	●/○		
Ibandronate	150 mg (qm)	●		
	150 mg + D3 24,000 IU	●		
	3 mg iv (q3m)	●		
Zoledronic acid	5 mg iv (qy)	●/○	●	●
Pamidronate	30 mg iv	●		
Raloxifene	60 mg	●/○		
Denosumab	60 mg sc (q6m)	●	●	●
Teriparatide	250µg/mL sc	●	●	●
Romosozumab	105 mg sc (qm)	●	● (비급여)	

## Summary – 치료

- 초기 골다공증에서는 급여인정 다양한 치료제 중 필요에 따라 선택
- 초기(?)가 아니라고 판단되면 일차치료로 BP or denosumab
- BP는 3-5년 치료 후 plateau 및 드문 부작용 위험 증가
- Denosumab은 끊으면 골밀도 저하와 골절 위험 증가
- 일차치료제 사용 후 문제 있으면 다음 치료제 고려