

골다공증 일차 치료제 – 데노수맙(denosumab)



김 영 상

건양의대 건양대학교병원 / 정형외과

서론

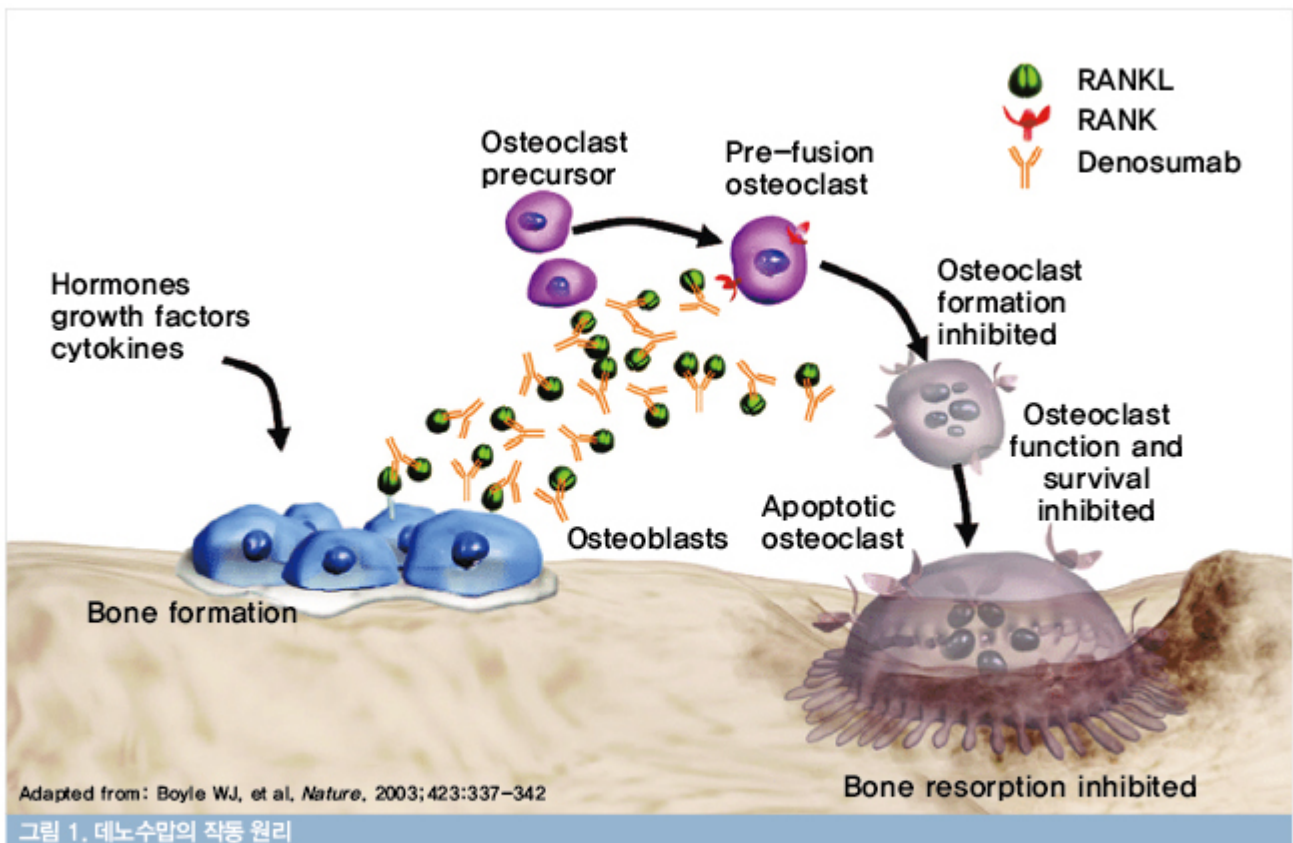
골다공증은 장기간의 치료가 필요한 만성 질환이다. 실제로 현재까지 개발되어 온 다양한 골다공증 약물들은 골다공증 환자에서 골질의 위험도를 낮추는 데 기여해 왔다. 이제는 약물의 종류가 다양해진 만큼 어떤 약물을 어떤 이유로 선택해서 얼마나 오랫동안 사용할 것이며 장기간의 치료에서 발생할 수 있는 다양한 상황에 어떻게 대처하는 것이 좋을지에 대한 접근 방법들이 중요한 시대가 되었다. 2020년 현재 미국의 대표적인 지침들은 골다공증 약물 치료의 일차적인 선택으로 대개 비스포스포네이트와 데노수맙을 추천하는 것으로 정리하는 추

세이다. 그 가운데 주사치료가 가능한 약물을 나열하면, ibandronate, zoledronic acid, denosumab으로 정리되는데, 필요에 따라 다양한 선택이 가능하겠지만, 데노수맙 사용은 그 효과와 편의성, 안전성 면에서 충분히 좋은 선택이 될 것이다.

본론

| 데노수맙 제제의 기전 |

뼈는 살아 있는 생체 조직으로 평생동안 제거와 생성을 반복하며 유지하게 된다. 뼈를 만드는 세포를 조골세포(osteoblast), 파괴하는 세포를 파골세포



(osteoclast)라고 하는데, 골다공증의 치료는 뼈의 파괴를 억제하거나 뼈의 생성을 촉진하는 방향을 선택하게 된다. Denosumab과 bisphosphonate는 모두 골흡수 억제제 종류이다. 테노수매판과 관련있는 기전만 간단하게 설명하면, 조골세포 또는 면역 세포에서 만들어지는 RANKL이 파골전구세포나 파골세포에서 발현하는 수용체인 RANK와 결합하여 성숙한 파골세포로의 분화를 촉진하고 파골세포를 활성화하여 골흡수를 촉진시키게 된다. 테노수매판은 RANKL에 대한 monoclonal antibody로써 파골세포에 작용하는 것을 방해하여 골흡수를 억제하는 기전을 가지게 된다(그림 1).

| 테노수매판의 적응증 |

테노수매판은 FREEDOM 연구를 통해 폐경 후 골다공증 환자에서 효과와 안전성을 평가하여 36개월간 위약 대비 척추 골절 68%, 대퇴 골절 40%, 비척추골절 20%를 감소시켰다. 이후 오픈라벨로 7년 더 연장한 FREEDOM Extension에서 지속적인 골절 위험 감소와 골밀도 증가를 확인할 수 있었다(그림 2).

골밀도가 낮거나 골다공증성 골절의 병력이 있는 남성에 대한 연구에서도 효과를 인정받았으며, 아로마타제 억제제 투여중인 유방암 환자, 안드로겐 박탈요법 중인 전

립선암 환자 등에서도 효과가 입증되었다.

국내 테노수매판의 치료 적응증은 폐경 후 골다공증과 남성골다공증에 대해 인정받고 있으나 곧 다른 근거들에 따른 적응증들이 공식적으로 반영될 것으로 예상된다. 국내 보험인정기준에서는 폐경후 여성과 50세 이상의 남성에서 중심골 골밀도 T 점수 -2.5 이하 또는 방사선 촬영 등에서 골다공증성 골절이 확인된 경우에 한하여 급여 인정을 받고 있다.

| 테노수매판 제제의 알려진 부작용 |

FREEDOM 연구에서 전체적인 이상반응과 심각한 부작용은 테노수매판군과 위약군 사이에 유의한 차이가 없었으나 국소 피부 부작용은 테노수매판 군에서 많이 발생하였다. 시판후 조사에서 저칼슘혈증 사례가 여러 차례 보고되면서, 현재 테노수매판 투여 시 칼슘과 비타민D를 함께 투여할 것을 권장하고 있다.

Bisphosphonate 사용을 망설이게 했던 드문 부작용인 턱뼈 괴사와 비전형성 대퇴 골절에 대한 위험은 테노수매판에서도 완전히 사라지지 않는다고 보고되고 있고, 비전형성 대퇴 골절은 10만 명당 3명 정도로 알려진 상태이다.

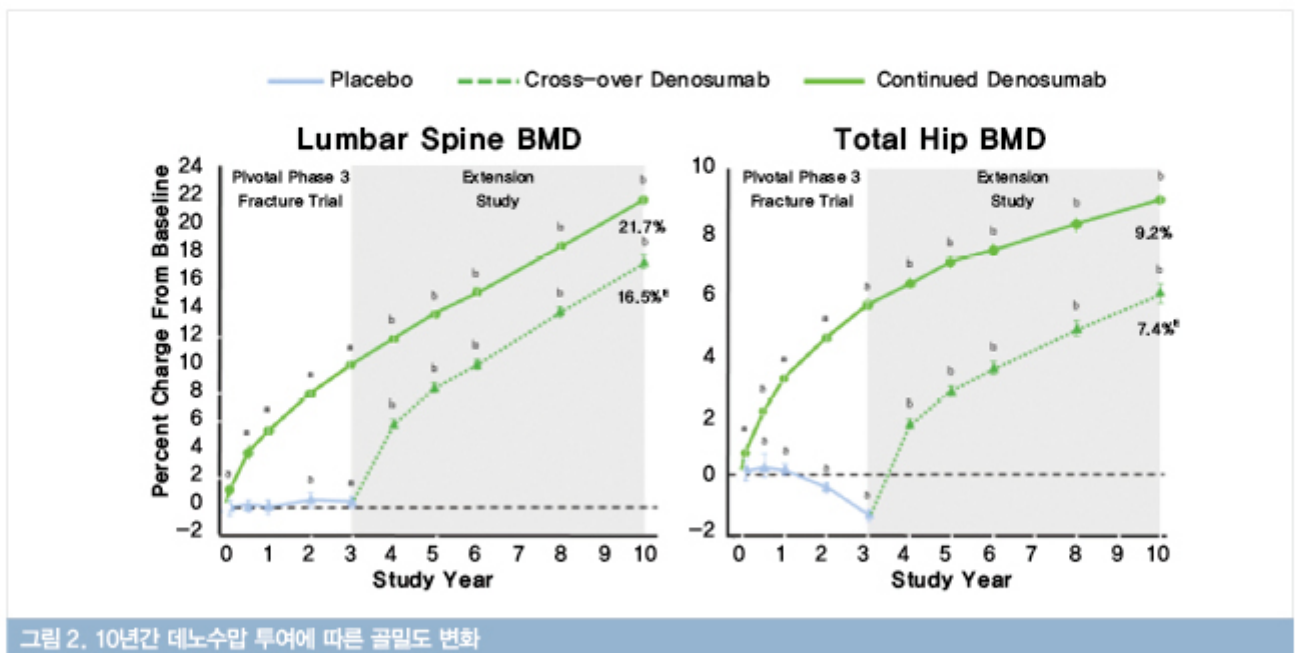


그림 2. 10년간 테노수매판 투여에 따른 골밀도 변화

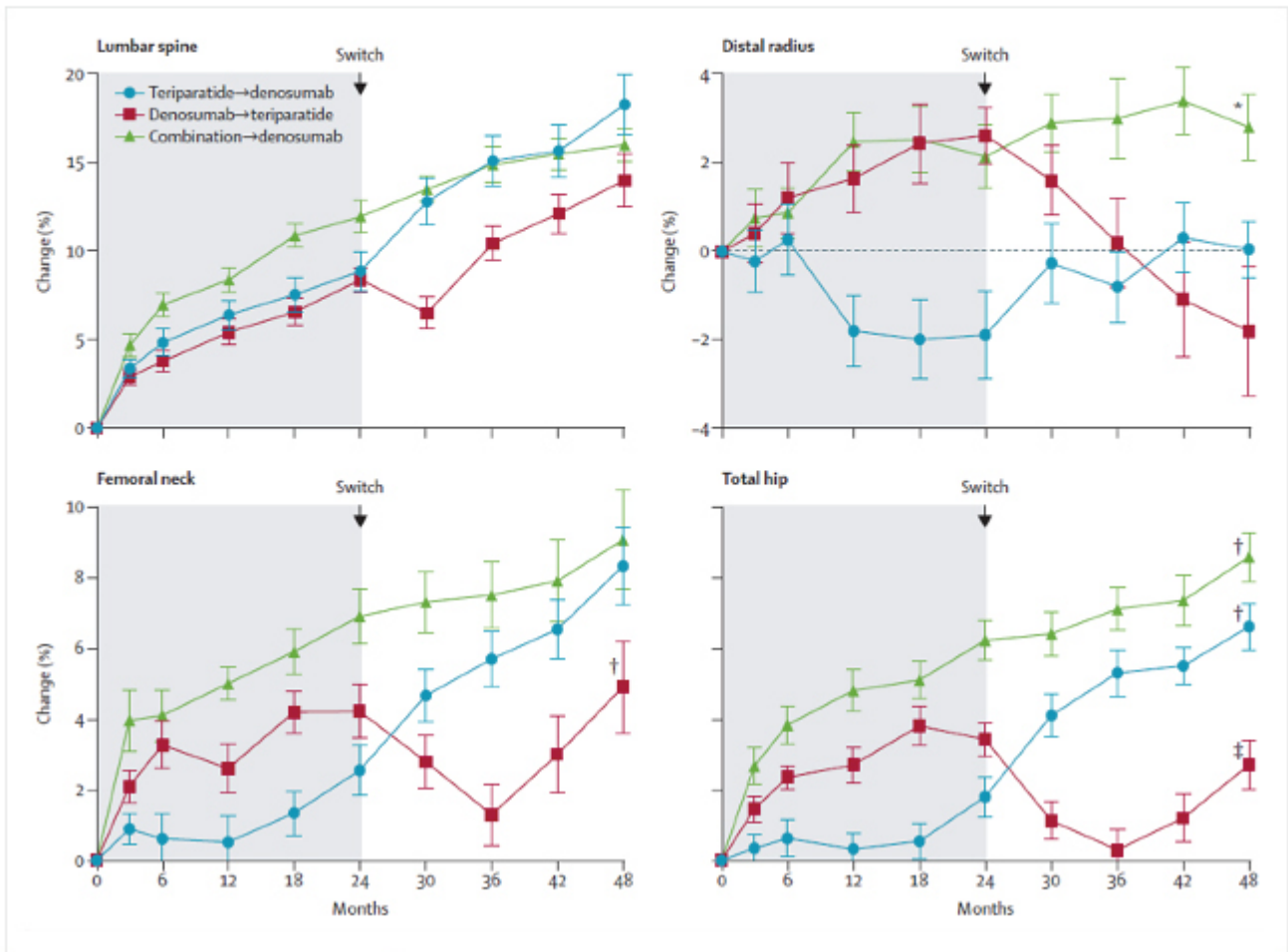


그림 3. Teriparatide와 denosumab의 혼합사용과 순차사용

| 데노수맙 적용의 이전과 이후 |

골다공증이 진단된 상태에서 일차 치료제로 데노수맙을 선택하는 것은 다양한 골다공증 지침에서 강력하게 추천되며, 국내 진료 환경에서도 문제될 것이 없다.

만일 기존에 SERM이나 bisphosphonate를 사용 중인 환자가 새로운 골절이 발생하거나 골밀도의 감소가 나타나는 경우에는 이차치료제를 선택할 수도 있겠지만, 데노수맙으로의 전환은 가장 쉽고 편안한 선택이 될 수 있다. 이미 이차치료제로 teriparatide를 사용하고 있었다면, 적절한 기간 동안 teriparatide 투여 후 denosumab으로 이어서 치료하는 것은 좋은 옵션이 될 수 있다(그림 3).

한편, 데노수맙을 사용하다가 중단하고자 한다면 좀 더 많은 방향을 고려해야 한다. 치료 성적이 충분치 않아 전환하는 경우에는 bisphosphonate로의 상호 전환은 적절한 방법이 될 수 있다. 그러나 이차치료제인 teriparatide로 전환한다면, 전환 초기에 골밀도의 감소

가 나타날 수 있다(그림 3). 따라서 현재의 근거로 볼 때에는 두 약물의 동시 투여로 전환하는 것이 적절해 보이나 국내 보험 규정 등을 고려하면 논란의 여지가 있다. 골밀도가 충분히 호전되고 골절 위험도가 떨어져 약물을 중단하고자 하는 경우에도 주의가 필요한데, 데노수맙 제제의 중단 후에 골소실이 급격하게 증가하고 골절 위험도 증가하기 때문이다. DAPS 연구에서는 데노수맙 치료 중단후 alendronate로 전환하였을 때 골소실이 나타나지 않았음을 보여주었는데, 이 결과를 고려하면 데노수맙 치료 종료 후에는 bisphosphonate로 전환하는 것이 바람직할 것이다.

결론

골다공증 치료에 있어 데노수맙은 가장 중요한 일차 치료제로 자리를 잡았다. 장기간의 골절 예방 효과와 안전성이 바탕이 되었기에 가능한 일이었다. 현재 프롤리아®는 데노수맙 60mg을 함유하고 있는 prefilled syringe

로 판매되고 있으며, 6개월 간격으로 피하주사로 투여한다. 데노수맴은 골다공증 초치료와 다른 종류의 골흡수억제제 사용 이후에, 또 teriparatide 사용 이후 등의 다양한 경우에 적극적으로 추천되고 있다. 데노수맴 제제를 중단할 때에는 주의 사항을 준수하여야 하며, 저칼슘혈증에 대한 대책으로 칼슘, 비타민D 투여를 동반해야 한다는 점도 강조해야 할 것이다. **Bonejour**

참고문헌

1. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010;285:25103-25108.
2. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, et al. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66(12):1139-46.
3. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1727-1736.
4. 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;5:513-523.
5. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161-3169.
6. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-443.
7. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147-1155.
8. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.
9. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012;23:317-326.