

사랑이 지나간 후 — 골다공증 주사제 치료 후 재발을 어떻게 막을 것인가?

김 범 택

아주의대 아주대학교병원 / 가정의학과



- 테노수맙이나 로모소주맙을 사용한 후에는 반드시 골흡수억제제를 사용하여 떨어지는 골밀도를 막아주어야 하며 이에 대해서 가장 중요한 대안은 경구 비스포스포네이트이다.

서론

그 사람 나를 보아도 나는 그 사람을 몰라요. 목이 메어
와 눈물이 흘러도 사랑이 지나가면.....

어느 노래에도 나와 있듯이, 사랑은 만날 때도 중요하지만 이별할 때가 아름다워야, 잊지 못할 아름다운 추억으로 완성된다. 골다공증 치료도 마찬가지로 치료 자체도 중요하지만, 그 마무리가 적절하지 못하면 공든
답이 무너지듯이 몇 년간의 치료가 한순간에 물거품이 될 수 있다.

골다공증을 잘 치료하여 골밀도가 쑥쑥 올라가 더이상 골다공증 치료제가 건강 보험에 적용되지 않는 범위까지 이르면 의사들은 고민에 빠지게 된다. 계속 치료를 이어가자니 부작용과 비용이 문제가 되고 치료를 중단하자니 다시 골밀도가 감소하고 골절이 증가하는 것을 그냥 두고 볼 수도 없어 진퇴양난이다. 특히 최근 졸레드로네이트, 테노수맙, 골형성촉진제 등 골다공증 주사제들은 골다공증 치료에 획기적인 혁신을 가져와서 골의 질과 미세구조를 향상시키고 골밀도를 정상 범위 또는 골감소증 초기까지 크게 증가시킬 수 있게 되었다. 그러나 졸레드로네이트는 조금 다르지만, 테노수맙과 골형성촉진제들

은 투여를 중단하면 바로 골소실이 증가하여 1~2년 이내에 원래의 골밀도 또는 그 이하로 골밀도가 추락하기 때문에, 이런 약제들의 사용은 이 골다공증 치료를 언제 중단할 것인지 어떻게 후속 조치를 취할 것인가에 대한 의사들의 고민을 더 깊어지게 하고 있다. 이 글은 각 골다공증 치료제 별로 골다공증 치료제를 성공적으로 사용한 후 어떻게 매조지를 할 것인가를 중점적으로 살펴보고자 한다.

본론

테노수맙은 Anti-RANKL 항체로, 투여하는 동안 골밀도가 지속적으로 증가하고 6개월마다 투여하므로 순응도가 좋아, 최근 골다공증 치료로 많이 사용되고 있다. 테노수맙의 가장 중요한 임상연구인 FREEDOM 연구 대상자를 10년 추적 관찰한 FREEDOM EXTENSION 연구에 따르면 10년간 테노수맙을 투여하면 척추골밀도는 21.7%, 대퇴골밀도는 9.2% 증가하여 그동안의 골흡수억제제로는 상상할 수 없이 큰 골밀도 증가 효과를 보였다. 그러나 8년 투여 후 테노수맙을 중단하자 1년 이내에 척추골밀도는 -6.7%, 대퇴골밀도는 -6.6% 크게 감소되는 등 그동안 쌓아놓은 골밀도가 전혀 유지되지 않았다. 더구나, 최근 연구에 의하면 골밀도 감소뿐만 아니라 척추골절 역시 투여 중단 후 급격히 증가하는 것이 보고되어, 테노수맙 중단 후 추가 치료가 절대적으로 필요하다는 것을 보여 주었다. 이런 골밀도의 감소는 테노수맙 투여 중단 후 골재형성이 일시적으로 급격히 증가되어 골소실이 심하게 나타나기 때문으로 보인다. 따라서 테노수맙을 사용하다가 골밀도가 골다공증 범위를 벗어났다고 아무런 후속 조치 없이 함부로 중단하는 것은 위험하며, 이를 막기 위해 2020년 미국내분비학회

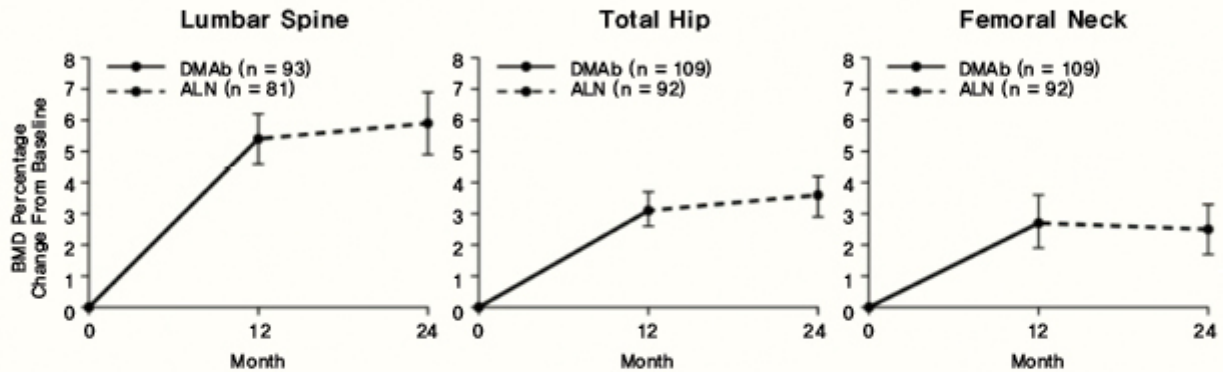


그림 1. 데노수맙 투여 후 경구 알렌드로네이트의 투여는 증가된 골밀도를 잘 유지시킨다.
- Denosumab Adherence Preference Satisfaction (DAPS) 연구

(AACE) Guideline update나 유럽 골대사학회(ECTS)의 position statement에서는 데노수맙을 사용할 때는 충분한 기간 사용하고 중단할 시에는 다른 골흡수억제제를 사용할 것을 권고하고 있다.

그렇다면 어떤 약물을 사용하는 것이 데노수맙 치료 중단 후에 있어 유리할 것인가? 이와 관련한 여러 연구가 있으나 가장 좋은 성적을 보인 것은 비스포스포네이트제인 알렌드로네이트 사용한 DAPS 연구이다. 이 연구에서 1년간 데노수맙을 사용한 후 알렌드로네이트를 투여하자 골밀도는 전혀 소실 없이 그대로 잘 보전되었다. 이는 데노수맙으로 억제된 골재형성이 알렌드로네이트에 의해 잘 유지되었기 때문이다.

그러나 같은 비스포스포네이트제인 졸레드로네이트를 투여한 연구에서는 알렌드로네이트와는 달리 골소실이 나타났는데, 데노수맙을 7년 투여한 후 중단하고 마지막 투여 후 6개월 되었을 때에 졸레드로네이트를 투여하자, 골밀도는 급격히 감소되었고 특히 대퇴골의 골밀도는 데노수맙 투여 이전 골밀도로 돌아갔다. 이는 졸레드로네이트가 아주 강력한 골흡수억제 효과가 있어서 이미 데노수맙에 의해 골흡수가 심하게 억제된 상태에서는 골형성도 같이 억제를 시키는 반면, 알렌드로네이트는 상대적으로 골흡수 억제가 약해 어느 정도 골형성이 이루어지기 때문으로 사료된다. 따라서 졸레드로네이트를

데노수맙을 투여한 후 6개월 후가 아닌, 골재형성이 증가하는 9개월 후에 투여하자 약간의 골소실(척추골밀도 -3.3%, 대퇴골밀도 -2.2%)은 있었으나 그래도 골밀도는 데노수맙 투여 전보다는 높게 유지되는 것이 관찰되었다. SERM제제인 탈록시펜도 데노수맙 종료 후 골소실을 예방해 주는 효과는 있었으나 알렌드로네이트에 비해서는 효과가 약해서 척추 골밀도는 -2.7%, 대퇴경부는 -3.8%의 감소를 보였다. 골형성촉진제인 부갑상선 호르몬제의 경우, 데노수맙을 사용한 후 투여하게 되면 부정적인 효과를 보여 주었다. 대퇴골에서는 1년 이내에 골밀도가 데노수맙 투여 전 수준까지 감소되는 것을 보여 주었다. 물론 그 후 계속 투여하면 골밀도는 다시 증가하지만, 이는 데노수맙을 2년 계속 투여한 군에 비해 현저히 골밀도가 낮았다. 이는 부갑상선 호르몬제가 데노수맙 중단 후 증가하는 골재형성을 더 크게 증가 시켜 오히려 골소실을 촉진하기 때문으로 생각된다. 데노수맙 사용 후에는 부갑상선 호르몬제제는 권장되지 않는다.

데노수맙의 이런 특성은 다른 생물학적 제제인 로모소주맙(Romosozumab)에서도 그대로 관찰되어 로모소주맙을 24개월 투여하면 척추 골밀도는 15.5%, 대퇴골밀도는 7.0% 크게 상승하지만, 로모소주맙을 중단하자 1년 이내에 척추 골밀도는 -9.1%, 대퇴골밀도는 -5.3% 감소되었다. 따라서 AACE는 로모소주맙이나 다른 골형성 촉진제를 사용한 후에는 반드시 골흡수억제제를 사용하

도록 권고하고 있다. 로모소주맴을 1년 사용한 후 2년간 테노수맴을 투여한 FRAME EXTENSION 연구에 의하면, 테노수맴은 로모소주맴의 골밀도 증가를 유지할 뿐 아니라 지속시켜, 3년 사이에 척추골밀도는 18.1%, 대퇴골밀도는 9.4%나 상승하였다. 단, 테노수맴은 투여를 중단하면 다시 골소실이 증가하므로 로모소주맴을 투여 후 테노수맴을 사용하였다고 하더라도 추가로 다른 골흡수억제제를 사용하여 할 것으로 보인다. 알렌드로네이트도 로모소주맴의 골밀도 증가를 잘 유지하여 로모소주맴을 1년 사용한 후 2년간 알렌드로네이트를 투여한 연구에서 로모소주맴 투여 후 골밀도가 크게 증가하지는 않았으나 척추골밀도는 14.9%, 대퇴골밀도는 7% 상승한 채 유지되었다.

이런 골형성촉진제 로모소주맴의 특성은 다른 골형성촉진제에서 그대로 적용된다. 부갑상선 호르몬제도 투여 중단 후에는 골밀도가 급격히 소실되는 현상이 발생하는 데 이는 테노수맴이나 알렌드로네이트로 막을 수 있다. the DATA-Switch 연구의 결과를 보면, 부갑상선 호르몬제인 Teriparatide 2년 투여 후, 테노수맴을 2년 투여하면 테노수맴은 Teriparatide로 증가된 골밀도를 유지할 뿐 아니라 계속 골밀도를 증가 시켜, 최종적으로 척추골밀도는 18.3%, 대퇴골밀도는 6.6%를 달성하였다. 역시 부갑상선 호르몬제인 Teriparatide 2년 투여 후, 알렌드로네이트를 추가로 2년 투여 하자, 최종적으로 척추골밀도가 19.3% 상승하였다. 아직 우리나라에 수입은 되지 않았지만, PTH related Peptide Analogue인 Abaloparatide를 사용한 ACTIVE EXTENSION 연구에서 18개월간 Abaloparatide를 사용한 후 24개월간 알렌드로네이트를 사용한 연구에서는 최종 척추골밀도는 약 14%, 대퇴골밀도는 6%의 증가가 유지되었다.

골흡수억제제인 비스포스포네이트 중 주사제제인 졸렌드로네이트와 이반드로네이트는 사용을 중단한 후 골밀도가 감소될 수 있으며 이런 경우 골밀도가 least significant change 이상을 증가하거나 골절이 발생하거나 골표지자가 투여 전 이상으로 상승하는 경우는 재투여를 고려할 수 있다고 AACF 2020 진료지침은 밝히고 있다.

결론

골다공증 치료는 약물 투여의 종료로 치료가 종결되는 것은 아니다. 약물치료 후 마무리를 잘해서 회복된 골밀도와 골 구조가 잘 유지되도록 하여야 신경을 써야 하고 치료 후에도 지속적으로 추적관찰이 필요하다. 이런 사후 관리의 특히 테노수맴이나 골형성촉진제들에서 더 중요하고 이들 약물로 증가된 골밀도를 유지하기 위해서는 경구 비스포스포네이트가 좋은 대안이 될 수 있다. [Bonejour](#)

참고문헌

1. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE. *Endocr Pract.* 2020 ;26(Suppl 1): 1-46.
2. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guehens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017 Dec;105:11-17.
3. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine.* 2018 ;85(5):515-517
4. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, Huang S, Stad RK. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 ;105(3):e255-64.
5. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):419-428.
6. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SAM. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial *Lancet.* 2015 ;386(9999):1147-55.
7. Ebina K, Hashimoto J, Kashii M, et al. Effects of follow-on therapy after denosumab discontinuation in patients with postmenopausal osteoporosis *Mod Rheumatol.* 2020 Jun 8;1-8 Online ahead of print.