

이반드로네이트 주사제의 6개월 및 12개월 지속성 -예비 연구부분-

중앙대학교 의과대학 산부인과학교실, 연세대학교 의과대학 산부인과학교실¹

이은실 · 서석교¹ · 이병석¹ · 박형무

=Abstract=

6 Months and 12 Months Persistence with Intravenous Injection of Ibandronate - Preliminary Study -

Eun Sil Lee, M.D., Seok Kyo Seo, M.D.¹,
Byung Seok Lee, M.D.¹, Hyoung Moo Park, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Chung-Ang University College of Medicine,
¹Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives: This study was to evaluate persistence of quarterly intravenous injection of ibandronate and factors relative to persistence.

Methods: In this retrospective study, 136 postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis who received injections of ibandronate between August 2007 and October 2008 were evaluated for persistence to intravenous ibandronate, reasons for their choice of ibandronate, reasons for stopping medication, acute inflammatory reaction, and other medications after stopping ibandronate by chart review, questionnaire, and telephone interview.

Results: Persistence at 6 months and 12 months was 88.1% and 82.8%, respectively. Patients chose ibandronate for reasons of convenience of a quarterly injection, GI trouble, and the inconvenience of oral bisphosphonates, and other medications. Reasons for stopping ibandronate included adverse effects, inconvenience of a direct visit to the hospital at quarterly intervals, cost, and so on. Acute inflammatory reactions were more noticeable in the non-persistent group than in the persistent group, and a previous history of oral bisphosphonate did not affect occurrence of acute inflammatory reactions.

Conclusion: Intravenous ibandronate is a good alternative to oral osteoporosis medications due to the convenience for quarterly injection and no GI trouble, and may increase persistence of osteoporosis medication.

Key Words: Persistence, Osteoporosis, Intravenous ibandronate

골다공증은 골강도의 약화로 골질의 위험이 증가하게 되는 만성, 무증상의 골격계 질환으로 여성이 80세가 될 때까지 약 70%의 위험을 보일 것으로 추정된다.¹ 장기간의 치료가 요구되는 다른 만성 질환에서처럼 골다공증의 치료 역시 환자들의 약제에 대한 adherence가 치료 결과 및 비용에 영향을 주게 된다. 약물에 대한 유착성 (adherence)는 순응도 (compliance)와 지속성 (persistence)을 합한 의미로 이용되어 순응도는 치료 약제를 지시된 간격으로 올바른 복용방법에 따라 제시간에 복용하였는지를 의미하며 지속성은 약제를 복용한 기간을 의미한다.² 골다공증의 일차적인 치료 약제로 이용되는 비스포스포네이트의 경우 약 50~70%의 순응도, 150~250일 정도의 지속성이 보고되고 있으며 매일 복용하는 약보다 1주에 1회 복용하는 약의 순응도와 지속성이 더 높아 복용 간격을 늘림으로써 골다공증 치료약에 대한 유착성을 증가시킬 수 있다고 알려졌다.³

이렇게 골다공증을 비롯한 만성 질환의 치료에 순응도와 지속성이 중요한 이유는 이들의 결과에 따라 치료성적이 다르기 때문이며 순응도가 저조한 경우 (medication possession ratio < 0.8) 골절률이 17% 증가하고 입원할 위험은 37% 증가하는 반면, 약물을 지속적으로 치료받는 경우 치료를 중단한 환자에 비하여 29%의 비척추골절 감소 및 44%의 고관절골절 감소 효과가 보고되었다.⁴

환자들의 순응도가 저조한 이유는 골다공증 질환 자체가 대부분 무증상이므로 환자들이 치료의 중요성을 깨닫지 못하고, 위장장애와 같은 치료약의 부작용, 치료 후 치료 효과에 대해 환자들이 체감하지 못하는 점, 약물의 비용 문제 및 약물 복용의 번거로움 등 때문이며,^{5,6} 이들 중에서 특히 약물 투여 간격과 약물의 부작용이 가장 큰 영향을 주는 것으로 밝혀졌고 비스포스포네이트를 주 1회 복용하는 환자들이 매일 복용하는 환자에 비해 약물을 중지할 가능성이 25% 적다는 사실이 이를 뒷받침한다.^{7,8}

이와 같이 약물 투여 간격을 증가시킬 필요성과, 비스포스포네이트 경우 약제의 위장관계 부작용으로 비경구 제제의 필요성이 대두되는 한편, 비스포스포네이트가 골에 작용하는 시간이 긴 성질을 이

용하여 3개월에 한 번 정맥 투여하는 비스포스포네이트인 이반드로네이트 제제가 개발되어 현재 임상에서 이용되고 있다. 정맥 주사제는 경구 투여와 달리 정해진 복용법이 따로 없기 때문에 순응도에 대한 문제가 없다.

이에 본 연구에서는 이반드로네이트 정맥 주사제를 투여 받는 환자들을 대상으로 환자들의 지속성을 관찰하고 지속성에 영향을 주는 요소들에 관하여 알아보려고 한다.

연구대상 및 방법

본 연구는 2007년 8월부터 2008년 10월까지 중앙대학교 용산병원 산부인과 골다공증 클리닉과 연세대학교 강남 세브란스병원 골다공증 클리닉을 방문하여 이반드로네이트 주사제를 투여 받은 136명의 골감소증 혹은 골다공증이 있는 폐경 여성을 대상으로 의무기록과 전화인터뷰 및 설문조사를 통하여 후향적으로 시행하였다.

투여 받은 기간에 따라 6개월 지속성과 12개월 지속성을 관찰하였고 6개월 지속성은 2008년 7월 31일 이전에 첫 번째 주사를 투여 받고 최소 2회 이상 투여 받은 경우로 정의하였고 12개월 지속성은 2008년 1월 31일 이전에 첫 번째 주사를 투여 받고 3개월 간격으로 4번 이상 투여 받은 경우로 정의하였으며 허용 가능한 투여 간격은 최대 4개월까지로 하여 4개월 이상 경과하여도 다음 주사제를 투여 받지 않은 경우 비지속군으로 정의하였다. 대상 환자들은 이반드로네이트 주사제의 투여 동기, 과거 복용약, 약제 투여의 부작용, 투여를 중지한 경우 그 이유, 약물 투여 중단 이후 다른 치료 여부 등에 관하여 설문조사 또는 전화인터뷰를 통하여 응답하였다. 한편 의무기록을 통하여 이반드로네이트 주사제 투여 전의 골밀도, 보험 인정 여부, 과거 복용약, 이반드로네이트 중지 이후 치료 여부에 관하여 확인하였다. 약제에 대한 부작용은 열감, 근육통, 관절통이 있었던 경우 급성 염증성 반응이라 정의하였다. 약물 투여 지속군과 투여 비지속군간의 비교는 t-test와 chi-square test를 이용하였고 P값이 0.05 미만인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

총 136명의 환자들 중 109명 (80.1%)이 투여를 지속하였고 27명 (19.9%)이 투여를 중단하였다. 투여 지속군과 비지속군의 평균 연령은 62.1±8.4세, 61.8±8.0세로 두 군간의 유의한 차이가 없었고 척추골의 T-값도 투여 지속군에서 -2.19±0.66, 비지속군에서 -2.17±0.65로 두 군간의 차이가 없었다 (Table 1). 이반드로네이트 주사제 투여 전에 복용한 골다공증 관련 약으로는 58명 (42.6%)이 경구 비스포스포네이트를 복용하였고, 24명 (17.7%)이 다른 종류의 비스포스포네이트 주사제를 투여받았다. 41명 (30.1%)이 호르몬을 복용하였고, 2명 (1.5%)이 띠틈시펜을, 3명 (2.2%)이 티볼론 (tibolone)을 복용하였으며 38명 (27.9%)이 아무 약도 복용하지 않았다.

대상군 중 103명 (75.7%)은 3개월에 한번 맞아도 되는 편리성을 이유로 이반드로네이트 주사제를 투여받았고, 27명 (19.9%)은 위장장애로, 7명 (5.1%)은 경구 복용약의 번거로움으로 6명 (4.4%)은 복용약이 너무 많은 점을 이유로 이반드로네이트 주사제를 선택하였다.

본 연구 대상들의 6개월 지속성은 88.1%였고, 12개월 지속성은 82.8%였다.

약물 투여를 중지한 27명의 경우 16명 (59%)이 1회 주사 후 중지하였고, 6명 (22%)이 2회 투여 후 중지하였으며 2명 (7%)과 3명 (11%)이 각각 3회, 4회 투여 후 중단하였다.

Table 1. Clinical characteristics of patients

	IV ibandronate therapy (n=136)		
	Persistent group	Non-persistent group	
Number (%)	109 (80.1)	27 (19.9)	NS
Age (mean±SD)	62.1±8.4	61.8±8.0	NS
Lumbar T-score	-2.19±0.66	-2.17±0.65	NS

NS: not significant

투여 중단 이유는 29.6%에서 부작용을 이유로 중단하였고, 18.5%의 환자들은 3개월에 한번씩 병원을 직접 방문해야만 하는 번거로움을 이유로 약물 투여를 중지하였다. 또한 14.8%의 환자들은 비용 문제로, 37%의 환자들이 기타의 이유로 중지하였다. 보험 급여 여부는 투여 지속군은 51.4%, 비지속군은 55.6%로 두 군간에 차이가 없어 보험 급여 여부가 약물 투여 지속성에 영향을 주지 않았다.

이반드로네이트 주사제 투여 중단 이후 63%의 환자가 추적 관찰되지 않았고 21%의 환자들은 경구 비스포스포네이트제를 복용하였으며 4%는 1년에 한번 투여하는 비스포스포네이트 주사제로 전환하였고 12%는 호르몬을 복용하였다.

미열, 근육통, 관절통을 포함하는 급성 염증성 반응은 설문을 작성한 131명중 19명 (14.5%)에서 관찰되었으며 투여 지속군의 경우 10.6%, 비지속군의 경우 29.6%에서 경험하여 비지속군에서 유의하게 높은 결과를 보였다 ($P<0.05$). 과거 비스포스포네이트 주사제를 투여받은 경우 이반드로네이트 주사제에 대한 급성 염증성 반응을 보이지 않은 반면, 경구 비스포스포네이트를 복용한 53명 중 9명 (17%)에서 급성 염증성 반응을 보였고, 과거에 비스포스포네이트를 경구 복용하지 않았던 54명 중 10명 (18.5%)에서 급성 염증성 반응을 보여 주사제를 제외한 과거 경구 비스포스포네이트 투여가 급성 염증성 반응의 발현에 영향을 주지는 않았다 ($P=0.83$) (Fig. 1). 또한 과거 호르몬 복용 역시 비복

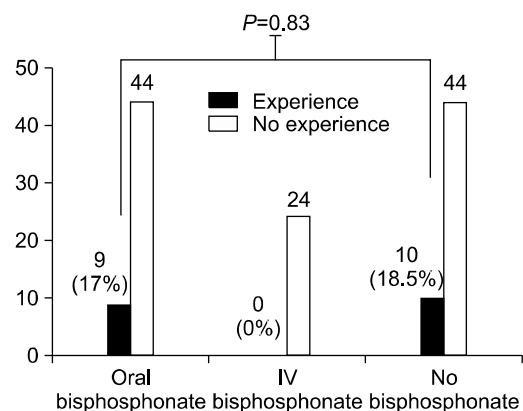


Fig. 1. Occurrence of acute inflammatory reaction according to previous exposure to bisphosphonate.

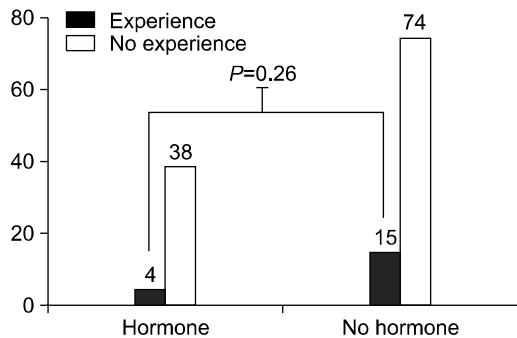


Fig. 2. Occurrence of acute inflammatory reaction according to previous exposure to hormone.

용군과 비교하여 급성 염증성 반응의 발현에 영향을 주지 않았다 ($P=0.26$) (Fig. 2).

고 찰

골다공증 치료제는 질환 자체의 무증상, 경구 약제의 부작용, 치료 효과에 대한 체감 부족, 비용 및 번거로움 등을 이유로 저조한 유착성을 보여왔으며 이러한 문제들을 해결하기 위해 투여 간격을 늘리고 투여 회수를 감소시켜 경구 비스포스포네이트에 대한 유착성을 증가시키고자 하는 노력이 시도되었다. 이후 주 1회 경구 복용 요법이 매일 복용하는 요법에 비해 유착성이 증가하고, 골밀도 및 골절 위험도에 있어서도 주 1회 요법이 유리한 것으로 밝혀졌다.^{9,10} 그러나 주 1회 복용 약제 역시 1년간의 지속성은 40~50% 수준이다. 골다공증 치료는 약제의 순응도 및 지속성에 따라 치료 효과에 영향을 주는 바, 순응도가 좋은 경우 순응도가 좋지 않은 경우에 비해 척추골절과 비척추 골절, 고관절 골절의 유의한 감소 효과를 보이며 지속성 역시 위와 같은 골절에 의미 있는 영향을 주게 된다.^{4,11}

골다공증의 일차적인 치료제로 이용되는 비스포스포네이트는 장에서의 섭취율이 매우 낮고 음식물과 동시에 섭취할 경우 흡수율이 더욱 감소되어 치료의 효율이 저하되고 위장관계의 부작용이 있어 이러한 문제들을 극복하는 한편 투여 빈도를 감소시킬수 있는 비스포스포네이트 주사제가 개발되어 최근에 이용되고 있다.¹² 현재 시판되고 있는 주사

제로는 파미드로네이트와 이반드로네이트가 3개월에 한번 투여하며 졸레드로네이트 (zoledronate)가 1년에 한번 투여를 원칙으로 하고 있다. 본 연구에서 이용된 이반드로네이트 주사제는 DIVA 연구에서 3개월에 한 번 투여하였을 때 이반드로네이트 경구약을 매일 복용한 경우에 비해서 요추와 고관절에서의 골밀도가 유의하게 증가하는 결과를 보였고 골표지자를 2년 동안 지속적으로 감소시키는 결과가 보고되었다.^{13,14} 주사제의 경우 경구약처럼 복용 방법을 지켜야 할 필요가 없이 정해진 날짜에 병원을 방문하여 주사하므로 지속성만 유지된다면 순응도는 문제되지 않는다.

본 연구에서는 이반드로네이트를 투여하기 전에 골다공증 치료제를 필요로 하는 환자들에게 경구약과 주사제에 관하여 설명한 후 환자들로 하여금 선택하게 한 이후 이반드로네이트 주사제를 선택한 환자들을 대상으로 연구하였다. 이반드로네이트 주사제의 6개월 지속성은 88.1%, 12개월 지속성은 82.8%로 본 연구에서는 경구 제제의 지속성을 대조군으로 설정하지는 않았지만 기존에 보고된 비스포스포네이트 경구 제제의 1년 지속성에 비하여 높은 결과를 보였다. 이반드로네이트 주사제를 투여 받은 이유는 환자들이 1주에 한번씩 약을 복용하는 것에 대해 불편함을 느끼고 잊어버리는 경우가 많아 3개월에 한번만 투여해도 되는 편리성 때문이라고 답한 경우가 75.7%로 가장 많았다. 이는 비스포스포네이트의 지속성을 증가시킬 수 있는 가장 중요한 요소가 투여 간격을 늘리는 것이라 보고한 내용과 상통한다.⁸ 그러나 비지속군에서 투여 중단 이유를 조사한 결과 비지속군의 18.5%에서 3개월에 한번 직접 방문해야 하는 번거로움을 이유로 중단하였다. 이는 경구 복용제의 경우 환자 본인이 직접 방문하지 않아도 약을 탈 수 있었던 데 비해 주사제의 경우 병원을 직접 방문하여야 하므로 거주지까만 환자들의 경우에서 중단 이유가 되었다.

본 연구에서 보험 급여 여부는 치료의 지속성에 영향을 주지 않았다. 일부 환자에서 비용 문제로 투여를 중단하였지만, 일반적으로 주사제 투여를 선택하기 전에 약제의 가격을 다른 경구약과 비교하여 설명한 후 투여하기 때문인 것으로 생각된다.

미열, 관절통, 근육통 등의 급성 염증성 반응은

전체 대상군중 19명 (14.5%)에서 관찰되었고 과거 비스포스포네이트 경구 약제의 복용은 급성 염증성 반응의 발현에 영향을 주지 않았지만 과거 다른 종류의 비스포스포네이트 주사제를 투여 받은 환자들 의 경우 부작용의 발현이 나타나지 않았다. 이는 주 사제의 종류가 다르더라도 발현되는 부작용의 성격 이 유사하므로 다른 주사제를 투여 받고 부작용을 경험한 사람들이 이반드로네이트 주사제를 선택하 지 않았을 가능성과, 전에 부작용을 경험했다라도 반복 투여하면서 부작용이 없어진 상태에서 투여 받았기 때문에 처음 주사제 투여 당시 경험했던 부 작용이 발현되지 않았을 가능성을 고려할 수 있다. 급성 염증성 반응의 경우 일반적으로 투여 후 1주 일 이내에 발현되어 1주 이내에 소실되고 반복 투 여시 발현되지 않는 것으로 알려져 있다.¹² 본 연구 대상자들의 경우 투여 후 3일 내에 대부분 증상이 발현되었고 증상 발현 후 5일 이내에 소실되었다. 대상자들은 급성 염증성 반응 발현시 비스테로이드 성소염제 복용을 권유받았고 증상을 경험한 대부분 의 환자들이 복용하였다. 본 연구에서 부작용을 경 험한 19명 중 8명 (42%)이 주사제의 부작용을 이유 로 투여를 중지하였으며 이는 전체 대상군의 6.1% 에 해당되어 다른 연구에서 발표된 비율과 유사하 고 경구 약제 복용시 부작용으로 중단하는 비율과 도 유사하다.^{13,14}

본 연구의 한계는 경구 약제에 대한 지속성과 유 효성 및 부작용 등에 대한 대조 연구가 없어 치료의 지속성에 있어 주사제의 우월성을 직접적으로 입증 하지 못하고 다른 보고에서 발표된 자료를 참고하 여 비교하였다. 따라서 추후 경구 약제의 순응도와 지속성에 대한 대조 연구가 필요할 것으로 생각된 다. 또한 대상군의 수가 적어 투여지속군과 비지속 군간의 결과 비교에 한계가 있을 것으로 생각되므 로 추후 더 많은 대상자를 통한 전향적 연구가 필요 하다.

결론적으로 이반드로네이트 주사제는 3개월에 한번 맞아도 되는 편리성과 위장장애의 부작용이 없는 장점으로 경구 비스포스포네이트 제제를 대치 하여 이용되고 있으며 이러한 장점으로 치료에 대 한 지속성을 증가시킬 수 있을 것이다. 이반드로네 이트 주사제 투여에 따른 급성 염증성 반응은

14.5%에서 경험하였으며 부작용을 경험한 환자들 의 42%가 약물 투여를 중지하여 급성 염증성 반응 의 발현이 약물 투여 중지의 중요한 원인이 되었다. 한편 과거 비스포스포네이트 경구 약제의 복용이 주사제의 부작용 발현에 영향을 주지 않았다.

참 고 문 헌

1. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175-7.
2. Badamgarav E, Fitzpatrick LA. A new look at osteoporosis outcome: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013-22.
3. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systemic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1023-31.
4. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006; 38: 922-8.
5. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 914-21.
6. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis medication. *Am J Med* 2003; 115: 209-16.
7. The Adherence Gap. Why osteoporosis patients don't continue with treatment. A European report highlighting the gap between the beliefs of people with osteoporosis and the perceptions of their physicians. International Osteoporosis Foundation 2005.
8. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of

- studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther* 2006; 28: 1686-94.
9. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 856-61.
 10. Cotté FE, Mercier F, De Pouvourville G. Relationship between compliance and persistence with osteoporosis medication and fracture risk in primary health care in France: a retrospective case-control analysis. *Clin Ther* 2008; 30: 2410-22.
 11. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fracture from 2 US claims database. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1013-22.
 12. Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298-307.
 13. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster JY, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injection in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838-46.
 14. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injection in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheum* 2008; 35: 488-97.

= 국문초록 =

연구목적: 이반드로네이트 정맥 주사제를 투여 받는 환자들을 대상으로 환자들의 지속성을 관찰하고 지속성에 영향을 주는 요소들에 관하여 알아보고자 한다

연구재료 및 방법: 2007년 8월부터 2008년 10월까지 중앙대학교 용산병원 산부인과 골다공증 클리닉과 연세대학교 강남 세브란스병원 골다공증 클리닉을 방문하여 ibandronate 주사제를 투여 받은 136명의 골감소증 혹은 골다공증이 있는 폐경 여성을 대상으로 6개월 및 12개월 지속성을 관찰하였고 chart review, 설문조사 및 인터뷰를 통해 ibandronate 투여 동기, 과거 복용약, 약제 투여의 부작용, 투여를 중지한 이유, 약물 투여 중단 이후 다른 치료 여부를 조사하였다.

결 과: 이반드로네이트 주사제에 대한 6개월 persistence는 88.1%였고, 12개월 persistence는 82.8%였다. 대상군은 3개월에 한번 맞아도 되는 편리성, 위장장애, 경구 복용약의 번거로움, 복용약이 너무 많은 점을 이유로 이반드로네이트 주사제를 선택하였다. 투여 중단 이유는 부작용이 가장 많았고, 3개월에 한번씩 병원을 직접 방문해야만 하는 번거로움과 비용 문제로 투여를 중단하였다. 급성 염증성 반응은 비지속군에서 유의하게 많았고 경구 비스포스포네이트의 복용력이 급성염증성 반응의 발현에 영향을 주지 않았다.

결 론: 이반드로네이트 주사제는 3개월에 한번 맞아도 되는 편리성과 위장장애의 부작용이 없는 장점으로 경구 비스포스포네이트 제제를 대체하여 이용되며 골다공증 치료제에 대한 지속성을 증가시킬 수 있을 것이다.

중심단어: 지속성, 골다공증, 이반드로네이트 주사제