



Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis

So Young Park¹, Hyun Sik Gong², Kyoung Min Kim³, Dam Kim⁴, Hayoung Kim⁵, Chan Hong Jeon⁶, Ji Hyeon Ju⁷, Shin-Seok Lee⁸, Dong Ah Park⁹, Yoon-Kyoung Sung¹⁰, Sang Wan Kim¹¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Seoul, ²Department of Orthopedic Surgery, ³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, ⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁵Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Sanbon Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Gunpo, ⁶Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, ⁷Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, ⁸Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju, ⁹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, ¹⁰Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, ¹¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective. To develop guidelines and recommendations to prevent and treat glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) in Korea. **Methods.** The Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean College of Rheumatology developed this guideline based on Guidance for the Development of Clinical Practice Guidelines version 1.0 established by the National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency. This guideline was developed by adapting previously-published guidelines, and a systematic review and quality assessment were conducted. **Results.** This guideline applies to adults aged 19 years or older who are using or plan to use glucocorticoids (GCs), but does not include children and adolescents. An initial assessment of fracture risk should be performed within 6 months of initial GC use. Fracture risk should be estimated using FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) with adjustments for GC dose, previous osteoporotic fracture history, and bone mineral density (BMD) results. All patients taking more than 2.5 mg/day prednisolone or equivalent for more than 3 months are recommended to take adequate calcium and vitamin D. Patients at moderate to high fracture risk should be treated with additional osteoporosis medication. All patients continuing GC therapy should receive an annual BMD measurement, vertebral X-ray, and fracture risk assessment using FRAX. When a treatment failure is suspected, switching to another drug should be considered. **Conclusion.** This guideline is intended to provide guidance for clinicians in prevention and treatment of GIOP. (*J Rheum Dis* 2018;25:263-295)

Key Words. Denosumab, Diphosphonates, Glucocorticoids, Osteoporosis, Teriparatide

INTRODUCTION

Glucocorticoids (GCs) are very effective drugs for the treatment of inflammatory diseases and have been widely used in various diseases [1-3]. However, long-term use of GCs has detrimental effects on bone microstructure, leading to a decrease in bone mass and an increase in the

risk of fracture [3,4]. It is estimated that fractures occur in 30%~50% of patients receiving long-term GC therapy, but many patients have no symptoms of fracture because of the analgesic effects of GCs [5-7]. There are no definitive data on the number of patients receiving GCs for three months or longer in Korea, but it is estimated to be much higher than the 1% reported in other countries

Received : July 27, 2018, Revised : September 1, 2018, Accepted : September 2, 2018

Corresponding to : Yoon-Kyoung Sung <http://orcid.org/0000-0001-6691-8939>

Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea. E-mail : sungyk@hanyang.ac.kr

Sang Wan Kim <http://orcid.org/0000-0001-9561-9110>

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea. E-mail : swkimmd@snu.ac.kr

Copyright © 2018 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Open Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[8,9]. Therefore, glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is recognized as the most common cause of secondary osteoporosis (OP) and, because there may be no specific symptoms, active management focused on prevention is needed.

The decrease of bone mass caused by GCs occurs in two stages. First, a rapid decrease in bone mass begins within the first 3~6 months of GC use, with a 6%~12% loss of bone mass in the first year of GC use [10]. Second, long-term use of GCs can result in a 3% reduction in bone mass every year [11]. Glucocorticoids affect both cortical bone and trabecular bone, but fractures occur most commonly in the vertebral body, especially in areas rich in trabecular bone, such as the lumbar spine [3,4,12]. The risk of GC-induced fracture is already increased before a significant reduction in bone mass occurs [3]. Therefore, measurements of bone mineral density (BMD) are not sufficient to evaluate the degree of GC-induced bone loss, so it is very important to identify patients with a high risk of fracture to prevent fractures caused by GIOP [13-15]. The absolute risk of an individual fracture is determined by age, gender and other risk factors for OP. Currently, FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) is a well-known method for assessing the risk of fracture. In addition to the risk factors included in the FRAX, low bone strength at the beginning of GC treatment and the rate of bone loss during treatment are suggested as risk factors for GC-induced fractures, the latter being determined by the dose and duration of GC treatment [16]. In a study of individual absolute fracture probability, patients receiving prednisolone at a dose greater than 30 mg/day (cumulative dose >5 g/year) showed significantly increased risk of vertebral and femoral fractures [17]. However, if GC treatment is terminated, BMD gradually increases and fracture risk decreases. Therefore, patients could benefit from continuous risk assessment with an emphasis on the appropriate duration of GC use [9,18,19].

As evidence of fracture risk in patients using GCs accumulates, drugs that effectively prevent fractures have been developed. However, many primary care physicians and specialists fail to recognize the severity of GIOP or determine which patients are at greatest risk for GIOP. Therefore, many patients still do not receive treatment to prevent fractures. To address this problem, guidelines for GIOP prevention and treatment have recently been developed by several countries. Notably, the guideline of the American College of Rheumatology (ACR) were revised

in 2017 based on the latest evidence and applied to clinical practice [16]. In Korea, it is necessary to provide standardized clinical practical guideline (CPG) for the primary prevention and treatment of GIOP to all clinicians, to ensure that Korean patients who plan to use or use GCs receive the appropriate services for fracture prevention. The Korean Society for Bone and Mineral Research (KSBMR) and the Korean College of Rheumatology (KCR) have mutually developed guideline for the treatment of GIOP. Because of limited domestic data, this guideline was developed by adapting previously-published guidelines.

MATERIALS AND METHODS

This guideline was developed for adults over the age of 19 who plan to use or currently use GCs. Pediatric populations and people with a glomerular filtration rate of <30 mL/minute were excluded. A development committee and a working committee were organized to develop guideline for the treatment of GIOP. These committees were composed of multi-disciplinary and multi-institutional organizations and included endocrinologists, rheumatologists, an orthopedist, and a methodologist (Supplementary Appendix 1). A systematic literature review was conducted, and guidelines were selected and adapted from the existing literature. The completed guideline should be revised within five years, and earlier revisions may be required if a new drug is approved for GIOP or if the evidence changes significantly.

Framework for GIOP guideline development

Methods were based on guidance for the development of CPGs version 1.0 by the National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA) (Supplementary Appendix 2). The process of developing this guideline included three major stages [20]: planning, development, and finalization. Each stage was divided into individual steps, for a total of 12 steps. The planning stage consisted of selecting topics (Step 1), assembling the development committee (Step 2), reviewing previously published guidelines (Step 3), establishing the development plan (Step 4), and selecting key questions (Step 5). The development stage consisted of searching for, evaluating, and synthesizing evidence (Steps 6~8), making recommendations and determining the grades of recommendations (Step 9), and consensus building (Step 10). The finalization stage consisted of external reviews and

publications (Steps 11 and 12).

Selection of key questions

To select the key questions (KQs) to be addressed by the GIOP guideline, a working committee consisting of a total of nine members first reviewed six guidelines developed by the United States, France, Spain, Japan, Brazil,

and the International OP Foundation-European Calcified Tissue Society (IOF-ECTS). From these six guidelines, the committee selected 14 topics. After reviewing these topics, the development committee considered domestic circumstances and clinical significance to select the most relevant KQs. A final list of seven KQs was chosen, which included the patient population (P), the intervention (I),

Table 1. Key questions

KQ1.	Is non-pharmacological treatment beneficial for the preventing and treating GIOP in adults taking glucocorticoids?
KQ2.	Which pharmacological treatments are effective for preventing and treating GIOP in adults <40 years of age?
KQ2-1.	Is calcium and vitamin D supplementation effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of age?
KQ2-2.	Is bisphosphonate effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of old?
KQ2-3.	Is teriparatide effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of old?
KQ2-4.	Is denosumab effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of old?
KQ3.	Which pharmacological treatments are effective for preventing and treating GIOP in adults ≥40 years of age?
KQ3-1.	Is calcium and vitamin D supplementation effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥40 years of age?
KQ3-2.	Is bisphosphonate effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥40 years of old?
KQ3-3.	Is teriparatide effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥40 years of old?
KQ3-4.	Is denosumab effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥40 years of old?
KQ3-5.	Are selective estrogen receptor modulators effective in the prevention and treatment of GIOP in postmenopausal women?
KQ4.	Is it safe to use OP medication in women planning to have a pregnancy?
KQ5.	How should response to treatment be monitored in patients with GIOP using physical measurements, imaging, and biochemical methods?
KQ6.	Should discontinuation of OP medication be considered if the fracture risk is reassessed to be low during GIOP treatment?
KQ7.	How should initial treatment failure be defined for GIOP?

GIOP: glucocorticoid-induced osteoporosis, GC: glucocorticoid, OP: osteoporosis.

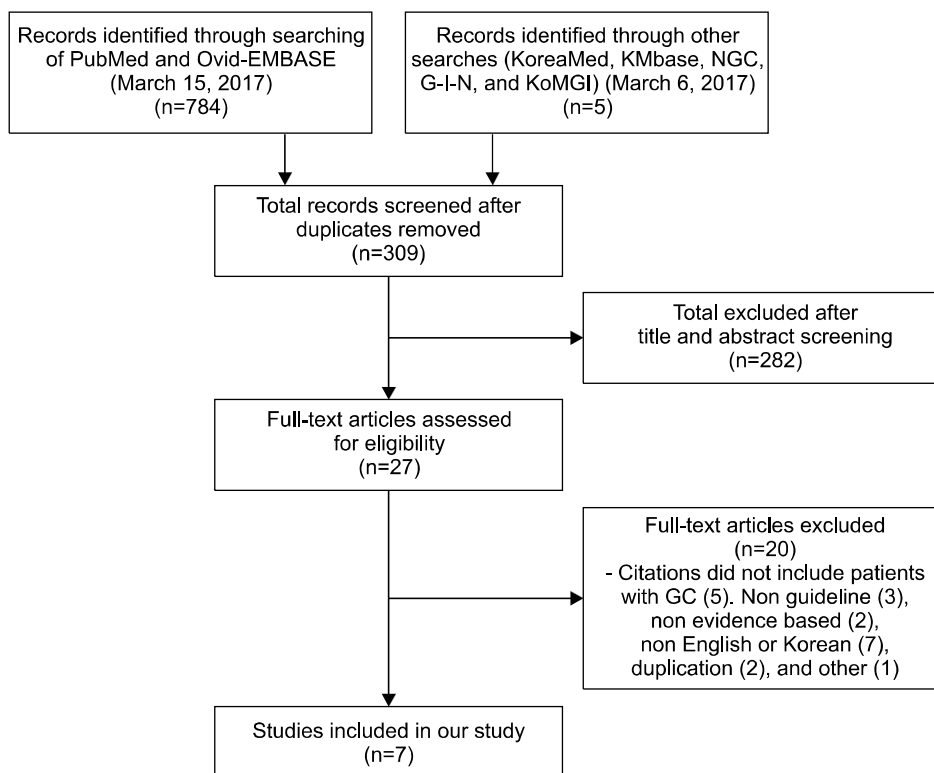


Figure 1. Flowchart of the systematic search of literature and selection process for the development of glucocorticoid-induced osteoporosis by adaptation. NGC: National Guideline Clearinghouse, G-I-N: Guidelines International Network, KoMGI: Korean Medical Guideline Information Center, GC: glucocorticoid.

the comparator (C), and the outcome of the intervention (O) (PICO, Table 1).

Literature search

Two members of the working committee performed systematic literature searches, using the databases PubMed, OVID-EMBASE, KoreaMed, KMBASE, National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, and Korean Medical Guideline Information Center (KoMGI). The researchers identified a total of 309 potentially relevant articles published since 2010, excluding duplicates. By reviewing titles and abstracts, the researchers narrowed this list to the 27 most relevant articles. From these 27 articles, seven of previously-published guidelines were identified: 1) guidelines including PICO that are consistent with KQs; 2) evidence-based guidelines, which are defined by a clear link between the recom-

mendation and the supporting evidence, including systematic literature searches; 3) guidelines for peer review; and 4) guidelines published in Korean or English (Figure 1, Supplementary Appendix 3 and 4).

Final selection process for guidelines

Seven guidelines were chosen based on the systematic literature review, selection criteria, and exclusion criteria (Table 2) [21-27]. A quality assessment was performed on these seven guidelines using the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II). In this comprehensive assessment, the scope and objectives of the guidelines, strictness of development, participation of stakeholders, clarity of expression, applicability, and editorial independence were assessed [28]. The quality assessment of guidelines using AGREE II was conducted by three members of the working committee as per rec-

Table 2. The guidelines selected for 1st AGREE evaluation

No.	Title	Country	Institute	Year	Reference
1	American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	USA	American College of Rheumatology	2010	21
2	A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis	International	Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group	2012	22
3	2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary	Canada	Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada	2010	23
4	2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	France	Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO)	2014	24
5	Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis	Brazil	Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology; Brazilian Medical Association; Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation	2012	25
6	Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update	Japan	Japanese Society for Bone and Mineral Research	2014	26
7	Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis	Italy	The Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)	2016	27

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, IOF-ECTS: International Osteoporosis Foundation-European Calcified Tissue Society, GIO: glucocorticoid-induced osteoporosis.

ommendations, and the items with given divergent scores by the three researchers were reviewed and agreed upon. The strictness of development was specifically considered in the process of selecting guidelines. Four guidelines published in the United States (2010), IOF-ECTS (2012), Canada (2010) and France (2014) were selected [21-24].

During the selection of guidelines, the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) and the ACR published new guidelines for GIOP treatment in 2017 [16,29]. Therefore, the 2010 ACR guideline was replaced by the 2017 ACR guideline (Table 3), and the quality assessment was reevaluated for the five guidelines. The 2017 ACR guidelines, which ranked highly in items of "comprehensive evaluation" and "strictness of development", were chosen and adapted (Supplementary Appendix 5). The characteristics of final five guidelines were summarized in Supplementary Appendix 6.

Writing process for guidelines

The working committee reviewed the recommendations and evidence for the final five guidelines, and then summarized the primary recommendations for KQs (Supplementary Appendix 7). The acceptability and applicability of the recommendations of final five guidelines to the key question was assessed (Supplementary Appendix 8). After collecting the opinions of all committee members, the final recommendations were completed. If there was a lack of evidence or a need for clinical interpretation, the consensus process proceeded among the members of the working committee. The strength of evidence was divided into five levels (Table 4), and recommendation grade was assessed considering the level of evidence and clinical effects, patient satisfaction, quality of life, harmful reactions, and unnecessary use of resources (Table 5). The final recommendation grade was decided on the principle of agreement of more than 80%, along with the consent of the working committee.

Selection of eligible patients and fracture risk assessment

The development committee and working committee decided to apply the 2017 ACR guideline for the fracture risk classification and assessment, because relatively little evidence was available beyond these guidelines. Tables and figures were used with permission from the original author.

Table 4. The level of evidence

Level	Expression	Type of evidence
I	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect (systematic overview of meta-analysis of randomized controlled trials)
II	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate (not applicable by I, prospective observation study, case-control study)
III	Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate (retrospective observation study, case-control study)
IV	Very low	We are very uncertain about the estimate
EC	Expert consensus	Evidence from expert committees without explicit critical scientific analysis or that based on physiology, basic research or first principles

Table 3. The additional guidelines for 2nd AGREE evaluation

No.	Title	Country	Institute	Year	Reference
1	2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis	USA	American College of Rheumatology	2017	16
2	UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis	UK	National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)	2012	29

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation.

Table 5. The grade of recommendations

Grade	Expression	Type of recommendations
A	Recommended	It is recommended that the intervention be conducted with sufficient evidence of the desired effect
B	Conditionally recommended	The evidence for the desired effect of the intervention is between moderate and high grounds It is recommended that intervention (inspection) be provided selectively, or to be conducted to a specific individual at the discretion of the expert
C	Not recommended	There is sufficient evidence on the undesirable effects of the arbitration, and it is not recommended (not recommended)
I	No recommendation	There is insufficient evidence that the intervention is effective or not, and further study of the effect is needed The degree of confidence in the effectiveness of the intervention is so low that it is judged that the recommendation rating itself is not meaningful

RESULTS

Fracture risk classification

It is important to classify patients according to fracture risk before deciding whether to use fracture-prevention treatments. To predict fracture risk, we decided to use FRAX, which is widely used in many guidelines for GIOP, including the 2017 ACR guidelines. In addition to FRAX, we also considered using history of previous fracture, BMD, and GC dose as predictors. Patients aged ≥ 50 years have been the focus of many studies of OP. However, FRAX applies only to patients ≥ 40 years old, so we divided our recommendations by adults ≥ 40 years for whom FRAX is applicable, and those under 40 years old who are not included in FRAX. Fracture risk was classified as high, moderate, and low (Table 6). For example, the high risk category included patients ≥ 40 years of age with previous osteoporotic fracture, BMD T-score ≤ -2.5 in men who are ≥ 50 years of age or postmenopausal women, FRAX-calculated 10-year major osteoporotic fracture risk $\geq 20\%$, or FRAX-calculated 10-year hip fracture risk $\geq 3\%$. The risk of fracture is correlated with prednisolone dose. For patients taking prednisolone at a dose > 7.5 mg/day, FRAX calculates an increase in fracture risk of 15% for major osteoporotic fracture and 20% for hip fracture risk [30].

Table 6. Fracture risk categories in glucocorticoid treated patients

Fracture risk	Adults ≥ 40 years of age	Adults < 40 years of age
High fracture risk	Prior osteoporotic fracture(s) Hip or spine bone mineral density T-score ≤ -2.5 in men age ≥ 50 years and postmenopausal women FRAX (GC-adjusted) 10-year risk of major osteoporotic fracture* $\geq 20\%$ FRAX (GC-adjusted) 10-year risk of hip fracture $\geq 3\%$	Prior osteoporotic fracture(s)
Moderate fracture risk	FRAX (GC-adjusted) 10-year risk of major osteoporotic fracture* 10% ~ 19% FRAX (GC-adjusted) 10-year risk of hip fracture $> 1\%$ and $< 3\%$	Hip or spine bone mineral density Z score < -3 or rapid bone loss ($\geq 10\%$ at the hip or spine over 1 year) and Continuing GC treatment at ≥ 7.5 mg/day for ≥ 6 months
Low fracture risk	FRAX (GC-adjusted) 10-year risk of major osteoporotic fracture* $< 10\%$ FRAX (GC-adjusted) 10-year risk of hip fracture $\leq 1\%$	None of above risk factors other than GC treatment

FRAX: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>. GC-adjusted: increase the risk generated with FRAX by 1.15 for major osteoporotic fracture and 1.2 for hip fracture if glucocorticoid (GC) treatment is > 7.5 mg/day (e.g., if hip fracture risk is 2.0%, increase to 2.4%).

*Major osteoporotic fracture includes fractures of the spine (clinical), hip, wrist, or humerus. Adapted from Buckley et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1095-110 [16], with permission of the American College of Rheumatology.

Fracture risk assessment

1) Initial fracture risk assessment

The initial fracture risk assessment should be performed as early as possible in patients with long-term GC treatment. It is appropriate to assess the fracture risk within 6 months of the initiation of long-term GC treatment, and to consider the calculated risks when selecting the specific GC treatment (Figure 2). The most important factors in the initial assessment are the dose, duration, and method of administration of GCs, and history of previous fracture, fall, and frailty. The current nutritional status, weight loss, and the possibility of secondary OP, including thyroid disease, need to be evaluated carefully. In particular, it is necessary to investigate the variables included in FRAX (history of previous fracture, comorbidities, smoking history, alcohol consumption, family history of fracture) in patients ≥ 40 years of age. Adjusting FRAX for GC dose and BMD testing are also necessary. If a patient <40 years of age has risk factors for fracture (previous osteoporotic fracture, malnutrition, thyroid disease, weight loss, secondary hyperparathyroidism, hypogonadism, family history of femoral fracture, smoking,

alcohol consumption, etc.), it is important to conduct a BMD early in treatment to assess fracture risk further.

2) Reassessment of fracture risk

If GCs are used continuously, it is necessary to reassess the risk of fracture every 12 months (Figure 3). For adults ≥ 40 years of age who continue GC treatment and are not treated with OP medications beyond calcium and vitamin D, FRAX and BMD should be performed every one to three years. FRAX and BMD are recommended every year if the initial GC dose is prednisolone ≥ 30 mg/day, if the cumulative dose is greater than 5 g in the previous year, or if osteoporotic fractures have occurred.

For adults ≥ 40 years of age who are at high risk of fracture (initial GC dose of prednisolone ≥ 30 mg/day, cumulative dose > 5 g/year, osteoporotic fracture occurring ≥ 12 months after beginning OP medications, poor medication adherence or absorption, or other significant OP risk factors) who are taking OP medications with GC treatment, BMD testing should be completed every two to three years and is recommended as early as possible. BMD testing should be performed at intervals as soon as

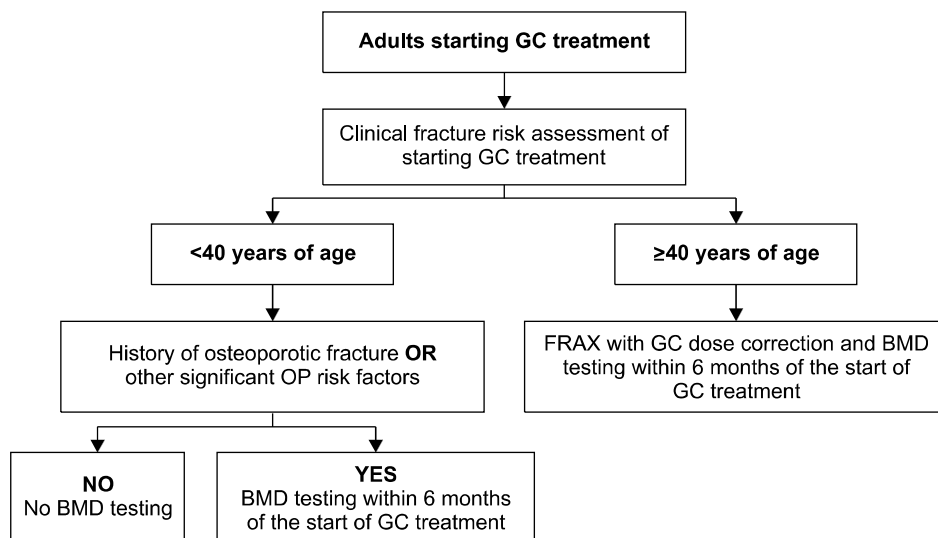


Figure 2. Initial fracture risk assessment. A clinical fracture risk assessment includes obtaining a history with the details of glucocorticoid (GC) use (dose, duration, pattern of use), an evaluation for falls, fractures, frailty, and other osteoporosis (OP) risk factors (malnutrition, significant weight loss or low body weight, hypogonadism, secondary hyperparathyroidism, thyroid disease, family history of hip fracture, history of alcohol use [at ≥ 3 units/day] or smoking) and other clinical comorbidities, and a physical examination including measurement of weight and height (without shoes), testing of muscle strength, and assessment for other clinical findings of undiagnosed fracture (i.e., spinal tenderness, deformity, and reduced space between lower ribs and upper pelvis) as appropriate given the patient's age. The risk of major osteoporotic fracture calculated with the FRAX tool (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) should be increased by 1.15, and the risk of hip fracture by 1.2, if the prednisone dose is > 7.5 mg/day (e.g., if the calculated hip fracture risk is 2.0%, increase to 2.4%). It is recognized that in some cases, bone mineral density (BMD) testing may not be available. Adapted from Buckley et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1095-110 [16], with permission of the American College of Rheumatology.

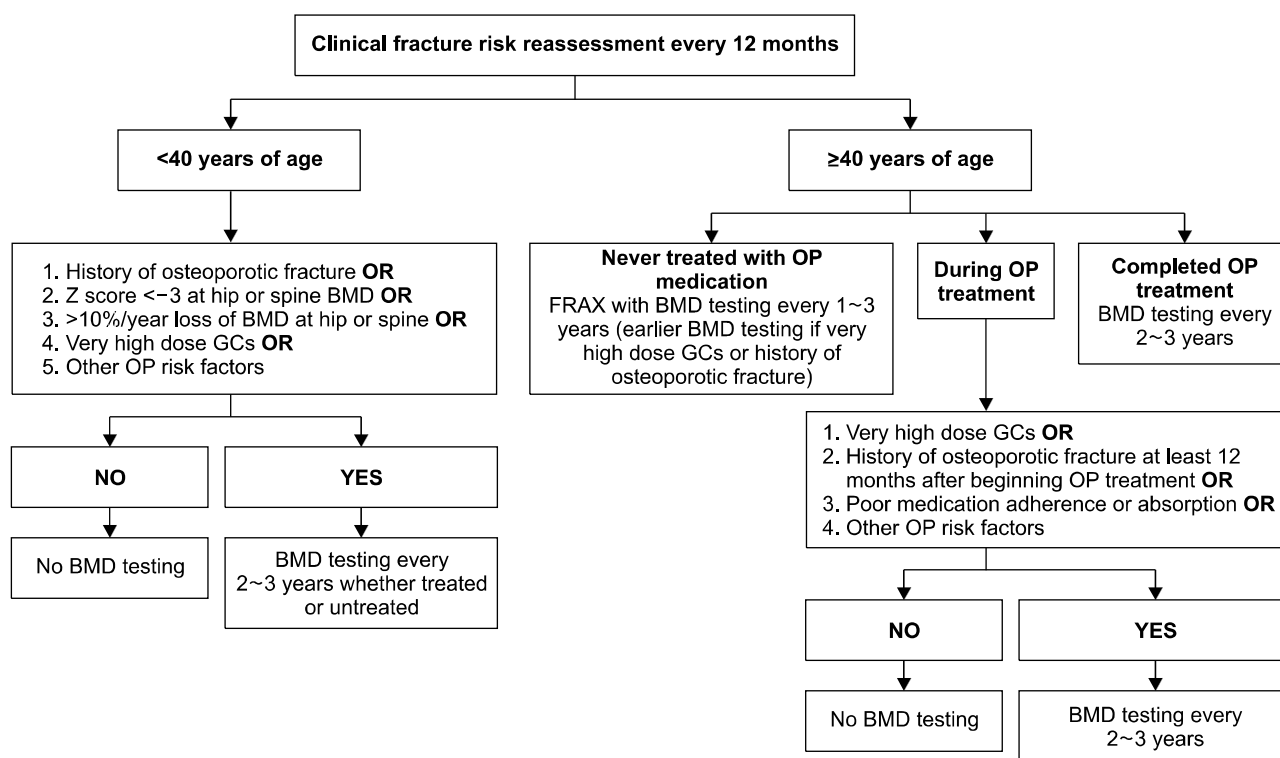


Figure 3. Reassessment of fracture risk. A clinical fracture risk reassessment includes obtaining a history with the details of glucocorticoid (GC) use (dose, duration, pattern of use), an evaluation for falls, fractures, frailty, and other osteoporosis (OP) risk factors (malnutrition, significant weight loss or low body weight, hypogonadism, secondary hyperparathyroidism, thyroid disease, family history of hip fracture, history of alcohol use [at ≥ 3 units/day] or smoking) and other clinical comorbidities, and a physical examination including measurement of weight and height (without shoes), testing of muscle strength, and assessment for other clinical findings of undiagnosed fracture (i.e., spinal tenderness, deformity, and reduced space between lower ribs and upper pelvis) as appropriate given the patient's age. Very highdose GC treatment was defined as treatment with prednisone ≥ 30 mg/day and a cumulative dose of > 5 g in the past year. Reliability of FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) after OP treatment is debated, but FRAX calculation can be repeated in adults age ≥ 40 years who have not received treatment. It is recognized that in some cases, bone mineral density (BMD) testing may not be available. Adapted from Buckley et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1095-110 [16], with permission of the American College of Rheumatology.

possible, even after discontinuation of OP medication.

For adults < 40 years of age who have moderate or high risk and are receiving continuous GC treatment, BMD testing should be conducted every 2~3 years.

Treatment and follow-up of GIOP

1) KQ1: Is non-pharmacological treatment beneficial for the prevention and treatment of GIOP in adults taking glucocorticoids?

Non-pharmacological treatments such as exercise, good nutrition, smoking cessation, and avoiding alcohol abuse are recommended for all adults taking glucocorticoids. Because there is insufficient evidence for the effects of these treatments in GIOP, it is recommended that treatment be based on data from these treatments in postmenopausal OP patients [III/B].

Because there are limited data on effects of non-pharmacological treatments in the prevention and treatment of GIOP, it is recommended that treatment be based on the established non-pharmacological treatment of postmenopausal OP patients. Although the effects of these lifestyle modifications on fracture risk have not been established for patients with GIOP, non-pharmacological treatments such as weight-bearing exercise, good nutrition, smoking cessation, and avoiding alcohol abuse is recommended for all adults taking GCs [III/B].

2) KQ2: Which pharmacological treatments are effective for prevention and treatment of GIOP in adults < 40 years of age?

There are few randomized controlled trials comparing the effects of drugs on prevention of bone mass loss and

fracture for this age group. This is because adults <40 years of age have relatively high BMD and fewer fractures than postmenopausal women. However, it is reported that long-term use of GCs in premenopausal women <40 years of age may cause changes in bone structure and weaken bone strength [31,32]. Initial pharmacologic treatment for adults <40 years of age is summarized in Figure 4.

- (1) KQ2-1: Is calcium and vitamin D supplementation effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of age?

- ① Calcium and vitamin D are recommended for all adults taking prednisone ≥ 2.5 mg/day for ≥ 3 months [II/B].
- ② Sufficient calcium (1,000~1,200 mg) and vitamin D (800 IU) intake are recommended, and adequate vitamin D concentrations (≥ 20 ng/mL) should be maintained [Expert consensus/B].
- ③ The use of supplements should be considered when dietary intake of calcium and vitamin D is insufficient [Expert consensus/B].
- ④ The minimum adequate dosage should be determined, because high doses of calcium and vitamin D supplementation may increase the risk of gastrointestinal side effects and renal stones [Expert consensus/B].

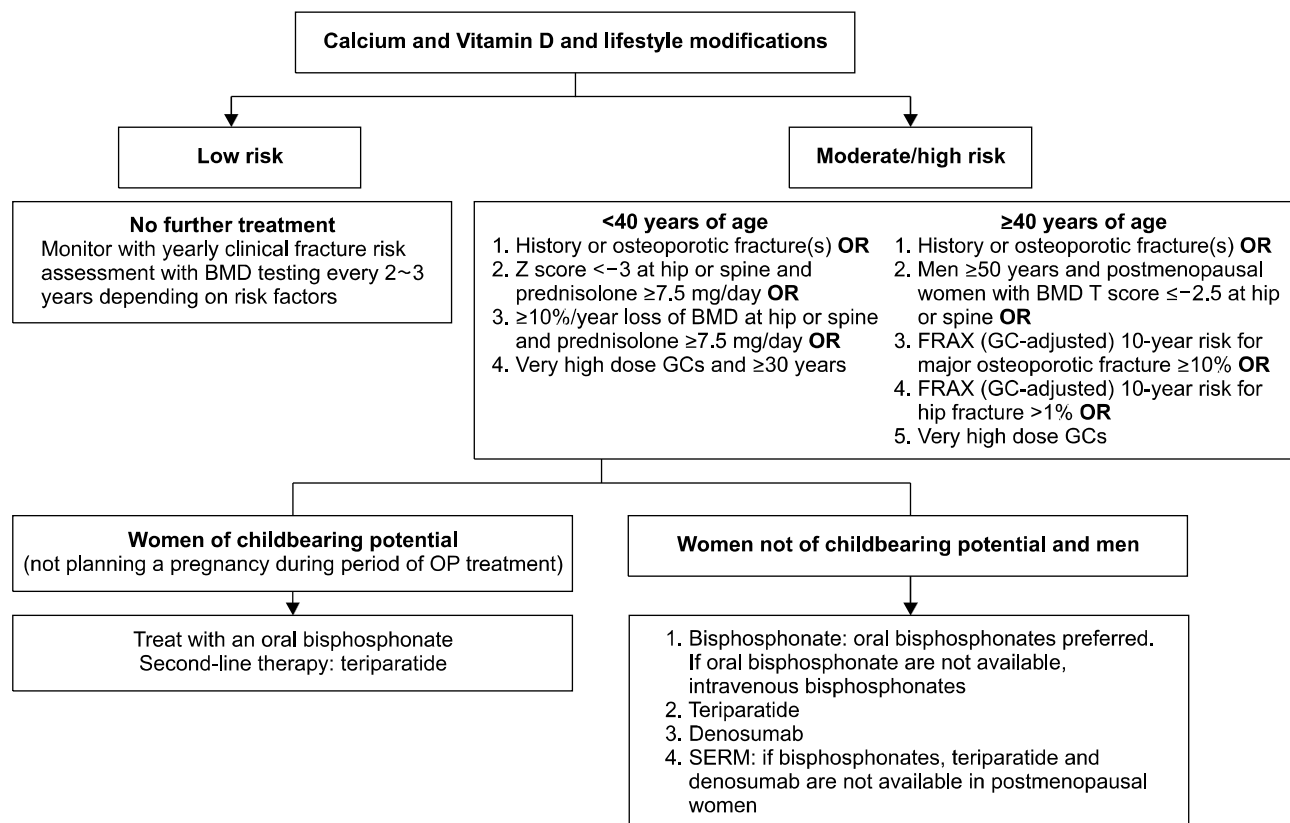


Figure 4. Initial pharmacologic treatment for adults. Recommended doses of calcium and vitamin D are 1,000~1,200 mg/day and 600~800 IU/day (serum level ≥ 20 ng/mL), respectively. Lifestyle modifications include a balanced diet, maintaining weight in the recommended range, smoking cessation, regular weight-bearing and resistance training exercise, and limiting alcohol intake to 1~2 alcoholic beverages/day. Very high-dose glucocorticoid (GC) treatment was defined as treatment with prednisone ≥ 30 mg/day and a cumulative dose of > 5 g in the past year. The risk of major osteoporotic fracture calculated with the FRAX tool (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) should be increased by 1.15, and the risk of hip fracture by 1.2, if the prednisone dose is > 7.5 mg/day (e.g., if the calculated hip fracture risk is 2.0%, increase to 2.4%). It is recognized that in some cases, bone mineral density (BMD) testing may not be available. SERM: selective estrogen receptor modulator. Adapted from Buckley et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1095-110 [16], with permission of the American College of Rheumatology.

Glucocorticoids reduce intestinal absorption and renal reabsorption of calcium, and increase calcium excretion into the urine [33]. Therefore, calcium and vitamin D are recommended for adults <40 years of age who are taking prednisolone ≥ 2.5 mg for ≥ 3 months [II/B]. However, calcium alone is not effective in the prevention and treatment of GIOP [34-36], it is more effective to take calcium and vitamin D together. Patients receiving vitamin D3 (cholecalciferol) [37,38] or activated vitamin D (calcitriol, alphacalcidol) [39,40] in combination with calcium showed an inhibitory effect on bone loss compared to calcium alone or no treatment. Adequate intake of calcium (1,000~1,200 mg) and vitamin D (800 IU) are recommended to maintain vitamin D concentration (≥ 20 ng/mL) [expert consensus/B]. The use of supplements may be considered if the intake of calcium and vitamin D through meals is insufficient [expert consensus/B].

(2) KQ2-2: Is bisphosphonate effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of age?

- ① Oral bisphosphonates are recommended for adults <40 years of age with moderate to high risk of fracture [II/A].
- ② If oral bisphosphonates are not appropriate intravenous bisphosphonate is recommended [II/A].

Bisphosphonates are recommended for women without childbearing potential and men <40 years of age at moderate to high fracture risk [II/A]. Alendronate was effective in prevention of bone loss and fractures in premenopausal women with high-dose GC therapy [41]. Subgroup analysis of adults <40 years of age has been done in several previously published studies on GIOP treatment. These studies have shown that bisphosphonates such as alendronate [41-46], risedronate [47-49], zoledronic acid [50] increased BMD and decreased fracture risk compared to placebo or calcium/vitamin D. Oral bisphosphonates, which have a relatively short half-life, are preferred. If oral bisphosphonates are not appropriate, intravenous bisphosphonate is recommended.

(3) KQ2-3: Is teriparatide effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years old?

Teriparatide is recommended for adults <40 years old with moderate to high risk of fracture [II/A].

Teriparatide is recommended for women without childbearing potential and men <40 years of age at moderate to high fracture risk [II/A]. Among patients taking prednisolone ≥ 5 mg/day for ≥ 3 months, teriparatide treat-

ment led to significantly higher spine BMD than alendronate treatment in both postmenopausal and premenopausal women [51].

(4) KQ2-4: Is denosumab effective in the prevention and treatment of GIOP in adults <40 years of age?

Denosumab is recommended for adults <40 years of old with moderate to high risk of fracture [II/A].

Denosumab is recommended for women without childbearing potential and men <40 years of age at moderate to high fracture risk [II/A]. Recently, in a randomized, double-blind, comparative study of denosumab versus risedronate in patients ≥ 19 years of age taking prednisolone ≥ 7.5 mg/day for ≥ 3 months, denosumab significantly increased spine and hip BMD compared to risedronate [52].

3) KQ3: Which pharmacological treatments are effective for the prevention and treatment of GIOP in adults ≥ 40 years of age?

Initial pharmacologic treatment for adults ≥ 40 years of age is summarized in Figure 4.

(1) KQ3-1: Is calcium and vitamin D supplementation effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥ 40 years of age?

- ① Calcium and vitamin D are recommended for all adults taking prednisolone ≥ 2.5 mg/day for ≥ 3 months [II/B].
- ② Sufficient calcium (1,000~1,200 mg) and vitamin D (800 IU) intakes are recommended, and adequate vitamin D concentrations (≥ 20 ng/mL) should be maintained [Expert consensus/B].
- ③ The use of supplements should be considered when the intake of calcium and vitamin D through meals is insufficient [Expert consensus/B].
- ④ The adequate dosage should be considered, because high doses of calcium and vitamin D supplementation may increase the risk of gastrointestinal side effects and renal stones [Expert consensus/B].

Recommendations for calcium and vitamin D supplementation in adults ≥ 40 years of age are the same as for adults <40 years of age. Calcium and vitamin D are recommended for adults ≥ 40 years of age who are taking prednisolone ≥ 2.5 mg for ≥ 3 months [II/B]. Sufficient calcium (1,000~1,200 mg) and vitamin D (800 IU) intake are recommended, and adequate vitamin D concentrations (≥ 20 ng/mL) should be maintained [expert con-

sensus/B]. The use of supplements should be considered when the intake of calcium and vitamin D through meals is insufficient [expert consensus/B]. The adequate dosage should be considered, because high doses of calcium and vitamin D supplementation may increase the risk of gastrointestinal side effects and renal stones [53] [expert consensus/B]. There are concerns about increased risk of cardiovascular disease due to calcium intake, but a recent meta-analysis reported that calcium intake did not increase cardiovascular outcomes and mortality, regardless of the combination of vitamin D agents [54].

(2) KQ3-2: Is bisphosphonate effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥ 40 years of age?

- ① Oral bisphosphonates are recommended for adults ≥ 40 years of age with moderate to high risk of fracture [I/A].
- ② If oral bisphosphonates are not appropriate, intravenous bisphosphonate is recommended [I/A].
- ③ There is no evidence of increased side effects such as atypical femoral fractures or osteonecrosis of the jaw caused by bisphosphonates in patients with GIOP. However, when planning long-term bisphosphonates use in patients with GIOP, the risk-benefit ratio should be considered [Expert consensus/B].

Oral bisphosphonates are recommended for adults ≥ 40 years of age with moderate to high risk of fracture. If oral bisphosphonates are not appropriate, intravenous bisphosphonate is recommended [I/A]. Alendronate and risedronate can be used as oral bisphosphonates, and the effects of alendronate [42-46,55,56] and risedronate [47-49,57-59] on the prevention and treatment of GIOP have been demonstrated through several studies. Ibandronate, an oral bisphosphonate, has been shown to increase spine and hip BMD and decrease bone turnover markers compared to placebo in postmenopausal women taking GCs for rheumatic diseases [60]. However, evidence for the use of ibandronate for GIOP prevention is still insufficient. Zoledronic acid was superior to risedronate as an intravenous bisphosphonate for the prevention and treatment of GIOP [50,61]. Bisphosphonates are associated with osteonecrosis of the jaw [62-64] or atypical femoral fracture [65-70], but there is no evidence of increased side effects caused by bisphosphonates in patients with GIOP. However, when planning long-term bisphosphonate use in patients with GIOP, the risk-benefit ratio should be considered [expert consensus/B].

(3) KQ3-3: Is teriparatide effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥ 40 years of age?

Teriparatide is recommended for adults ≥ 40 years of age with moderate to high risk of fracture [I/A].

Teriparatide is recommended for adults ≥ 40 years of age with moderate-to-high risk of fracture [I/A]. When comparing the use of teriparatide with that of estrogen for 12 months in postmenopausal women with GIOP, spine and hip BMD were significantly increased in the teriparatide group, and there was no difference in forearm BMD between the two groups [71]. In addition, the use of teriparatide for 18 months or 36 months led to a significant increase in the spine and hip BMD, and reduction of vertebral fracture risk, compared with the use of alendronate. However, there was no difference in the reduction effect of non-vertebral fracture risk between the two groups [51,72,73].

(4) KQ3-4: Is denosumab effective in the prevention and treatment of GIOP in adults ≥ 40 years of age?

Denosumab is recommended for adults ≥ 40 years of age with moderate to high risk of fracture [I/A].

Denosumab is recommended for adults ≥ 40 years of age with moderate to high risk of fracture [I/A]. For patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate and prednisolone ≥ 2.5 mg/day for ≥ 3 months, the effects of denosumab on BMD and bone turnover were compared with placebo. Denosumab treatment increased spine and hip BMD and reduced bone turnover markers for 12 months [74]. Recently, in a randomized, double-blind, comparative study of denosumab and risedronate in patients ≥ 19 years of age taking prednisolone ≥ 7.5 mg/day for ≥ 3 months, denosumab significantly increased spine and femoral BMD compared to risedronate [52].

(5) KQ3-5: Is SERM effective in the prevention and treatment of GIOP in postmenopausal women?

In the treatment of GIOP, selective estrogen receptor modulating agents have not been sufficiently proven to be effective in the prevention of fractures. However, if bisphosphonates, teriparatide, and denosumab are not available to postmenopausal women with moderate to high risk of fracture, SERM should be considered [II/B].

In the treatment of GIOP, selective estrogen receptor modulating agent (SERM) has not been sufficiently proven to be effective in the prevention of fractures. However, if bisphosphonates, teriparatide, and denosu-

mab are not available in postmenopausal women with moderate to high risk of fracture, SERM should be considered [II/B]. For postmenopausal women taking prednisolone ≤ 10 mg/day for ≥ 6 months, 12 months of raloxifene treatment significantly increased lumbar spine and hip BMD and decreased bone turnover markers [75].

4) KQ4: Is it safe to use OP medications in women planning to have a pregnancy?

- ① Oral bisphosphonates are preferred for women with moderate to high risk of fracture who are planning to have a pregnancy [Expert consensus/C].
- ② Teriparatide is considered in women with moderate to high risk of fracture who are planning to have a pregnancy [Expert consensus/C].
- ③ Because of lack of evidence of fetal safety, intravenous bisphosphonate and denosumab are not recommended [Expert consensus/C].
- ④ OP medications except calcium and vitamin D are not recommended for use during pregnancy [Expert consensus/C].

Women who plan to become pregnant should be cautious in the use of OP medication [expert consensus/C]. Oral bisphosphonates are preferred, and teriparatide is also considered for women with moderate to high risk of fracture. However, intravenous bisphosphonate and denosumab are not recommended because of lack of evidence of fetal safety. OP medications except calcium and vitamin D are not recommended for use during pregnancy. When bisphosphonates were used in pregnant rats in vivo, abnormal ossification and calcification of the offspring skeletal system were found at birth [76]. However, in pregnant women exposed to bisphosphonates before or during pregnancy, there were no differences in pregnancy outcomes or birth defects when compared to unexposed pregnant women [77,78].

5) KQ5: How should response to treatment be monitored in patients with GIOP using physical measurements, imaging, and biochemical methods?

- ① Annual BMD and fracture risk assessment using FRAX are recommended in patients taking continuous GCs. The simple spine x-ray examination is recommended to evaluate vertebral fractures [Expert consensus/B].
- ② Regular follow-up is recommended to assess compliance with OP medication [Expert consensus/B].
- ③ There is insufficient evidence for biochemical monitoring of treatment response in patients with GIOP [Expert consensus/I].

Annual BMD and fracture risk assessment using FRAX are recommended in patients taking continuous GCs [expert consensus/B]. BMD is measured at the lumbar spine and hip by dual energy X-ray absorptiometry (DXA). A simple spine X-ray is recommended to evaluate vertebral fractures radiographically [expert consensus/B]. Regular follow-up is recommended to assess compliance with OP medications [expert consensus/B]. There is insufficient evidence for biochemical monitoring of treatment response in patients with GIOP [expert consensus/I].

6) KQ6: Should discontinuation of OP medication be considered if the fracture risk is reassessed to be low during GIOP treatment?

When glucocorticoid treatment is discontinued in patients with GIOP and low fracture risk, discontinuation of OP medication may be considered. Discontinuation of OP medication should be individualized, taking into consideration the risk-benefit ratio [Expert consensus/B].

When GC treatment is discontinued in patients with GIOP and the result of fracture risk reassessment is low (low fracture risk), discontinuation of OP medication may be considered [expert consensus/B]. Discontinuation of medication should be individualized, considering the risk-benefit ratio [expert consensus/B]. For adults ≥ 40 years of age, when glucocorticoid treatment was discontinued, discontinuation of OP medication was considered if the patient had a follow-up BMD T-score > -2.5 , a 10-year risk of major osteoporotic fracture $< 10\%$, or a 10-year risk of hip fracture $< 1\%$ after FRAX adjustment for GCs dose. For adults < 40 years of age, when glucocorticoid treatment was discontinued, discontinuation of

OP medication was considered if there were no risk factors such as low BMD (Z score <-3.0), history of previous fracture, and low body weight. When fracture risk is moderate to high, OP medication should be continued even if GCs are discontinued.

7) KQ7: How should initial treatment failure be defined for GIOP?

- ① For adults ≥ 40 years of age, initial treatment failure is defined as follows: Osteoporotic fractures occur more than 2 times after initiation of oral bisphosphonate treatment or osteoporotic fractures occur or there is significant BMD reduction ($\geq 10\%$ /year) after 12 months of treatment initiation. Switching to another OP medication is recommended [Expert consensus/B].
- ② When fracture risk reassessment is moderate to high after five years of oral bisphosphonate treatment, active OP treatment is recommended [Expert consensus/B].

If osteoporotic fractures occur more than 2 times after initiation of oral bisphosphonate treatment or osteoporotic fractures occur after 12 months of treatment initiation, or if there is significant BMD reduction ($\geq 10\%$ /year) at follow-up, this is defined as initial treatment failure. Switching to another OP medication is recommended [expert consensus/B].

When fracture risk reassessment is moderate to high after oral bisphosphonate treatment for 5 years in adults ≥ 40 years of age, active OP treatment is recommended [expert consensus/B]. In this case, bisphosphonates could be used continuously without a drug holiday, and medications could be changed to intravenous bisphosphonate or other OP medications depending on the patient's drug compliance and treatment response.

DISCUSSION

The aim of developing this guideline was to promote effective treatment of GIOP by presenting standardized recommendations for prevention and treatment of GIOP for all clinicians treating patients who use or plan to use GCs. The primary implication of this guideline is that all clinicians treating patients with GCs should be aware of the risk of GIOP, identify those at high risk of fracture, and provide appropriate treatment. While OP treatment is currently given primarily to patients whose decreased

bone mass was solely determined by BMD, this new guideline recommends that fracture risk should be assessed generally so that patients with moderate to high risk of fracture could receive OP treatment. Considering the pathophysiological characteristics of GIOP, it is clinically important to prevent the reduction of bone mass by glucocorticoids.

To develop this guideline, the KSBMR and the KCR jointly formed a development committee and a working committee with experts in the field. These committees used systematic literature searches and adapted previously-published guidelines, following guidelines for the development of CPGs by NECA. This new guideline includes recommendations for the assessment and monitoring of fracture risk, as well as the treatment and prevention of fractures during the period of GC administration for adults ≥ 19 years of age.

This guideline recommends the use of oral bisphosphonates as first line therapy for GIOP in adults ≥ 40 years of age [I/A]. Other guidelines for OP primarily recommend the use of intravenous bisphosphonate, teriparatide, and denosumab for high-risk groups such as GIOP [79]. However, the major published clinical studies show that oral bisphosphonates have the highest evidence level when considering fracture reduction, safety, and cost.

This guideline has several limitations and many further studies are needed. First, since domestic clinical studies on GIOP have been scarce, this guideline was developed by adapting guidelines published in other countries. Unfortunately, the guidelines published in other countries also suffer from limited clinical and epidemiological data on GIOP-induced fractures. Clinical trials assessing fracture as a primary outcome in patients taking GCs are especially needed. Notably, both GIOP and non-GIOP clinical trials show similar effects of OP medications on relative fracture risk. Therefore, results of non-GIOP clinical trials could be generalized to patients with GIOP. However, these estimates are not accurate in estimating clinical benefits from practical treatment. Second, this guideline accepts treatment criteria of FRAX, used in the United States. According to FRAX, OP treatment should be considered if the risk of major osteoporotic fractures over 10 years is $>10\%$ or hip fracture risk over 10 years is $>1\%$. If these treatment criteria are calculated in reverse by FRAX, we can estimate the range of BMD corresponding to treatment targets according to age. For example, FRAX would recommend treatment in the following

patients: Korean women with a body mass index of 25 kg/m² when there is no other risk factor except taking GCs; and T-score of the hip BMD ≤ -2.0 in all adults ≥ 40 years of age, ≤ -1.5 in adults ≥ 50 years of age, ≤ -1.0 in adults ≥ 60 years of age, and any T-score in adults ≥ 80 years of age. However, FRAX criteria specific to Koreans should be established to overcome the limitations of FRAX and to assess the risk of fracture more precisely. Third, there have been few studies of fractures in adults < 40 years of age and, therefore, there are no means to assess fracture risk. Because of these limitations, the levels of evidence of most of the recommendations in these guidelines were moderate (II) or expert consensus.

This guideline recommends that calcium and vitamin D could be administered to patients with GIOP, as it is to postmenopausal OP patients, but the evidence is not sufficient. Although there is a concern for cardiovascular risk due to calcium and vitamin D supplementation, adequate calcium intake might be more important because GCs increase urinary calcium excretion in patients taking GCs. Hence, it is necessary to investigate the appropriate calcium and vitamin D supplementation for patients taking GCs. Additional studies in patients taking GCs are needed to investigate the differences of fracture risk according to age and gender, the role of the simple spine X-ray to assess fracture risk, fetal safety of OP medication in women with childbearing potential, and the effects of pharmacological treatment in children.

In Korea, OP medication is recognized as an insurance benefit only when the T-score is ≤ -2.5 in BMD testing or when osteoporotic fracture is detected at the time of radiography. However, as described above, because the risk of glucocorticoid-induced fracture increases before a significant reduction in bone mass occurs [3], many patients' fracture risk could be underestimated if the decision to treat GIOP is made solely from the results of BMD. Therefore, gradual institutional improvement is needed to expand the insurance coverage of OP medications to patients at high risk of fracture, such as those taking GCs long-term and previous fracture history. Additionally, an efficient quality index should be developed to assess the effectiveness of this guideline in the prevention and treatment of GIOP.

CONCLUSION

In conclusion, GIOP is a problem that all clinicians should be interested in, and patients should also be aware

of the risks. Clinicians should evaluate the risk of fracture for all patients taking GCs and actively prevent reduction of bone mass.

ACKNOWLEDGMENTS

The Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean College of Rheumatology financially supported the development of this guideline. However, these organizations did not affect the content of this guideline.

CONFLICT OF INTEREST

Yoon-Kyung Sung has received financial support for clinical research sponsored by Pfizer within the last 2 years. Dong Ah Park has participated in the development of headache clinical practical guidelines for methodology consultation. The other authors declare no conflict of interest. If a committee member receives research funding from a company, that member does not participate in discussions or votes concerning that company's drug.

REFERENCES

1. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
2. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83.
3. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
4. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323-8.
5. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
6. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:2168-74.
7. Salerno A, Hermann R. Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. Update and review of the medical literature. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1361-72.
8. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e647.
9. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United

- Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11.
10. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
11. LoCasio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
12. Kim D, Cho SK, Park B, Jang EJ, Bae SC, Sung YK. Glucocorticoids are associated with an increased risk for vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:612-20.
13. Weinstein RS. True strength. *J Bone Miner Res* 2000; 15:621-5.
14. Leslie WD, Manitoba Bone Density Program. The importance of spectrum bias on bone density monitoring in clinical practice. *Bone* 2006;39:361-8.
15. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
16. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1095-110.
17. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191-8.
18. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6.
19. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
20. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. Guidance for development of clinical practice guidelines, version 1.0. Seoul, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2011.
21. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
22. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23: 2257-76.
23. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
24. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493-501.
25. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:580-93.
26. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese society for bone and mineral research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014;32:337-50.
27. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68: 1-39.
28. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* 2010;63:1308-11.
29. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12:43.
30. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809-16.
31. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. Glucocorticoid excess affects cortical bone geometry in premenopausal, but not postmenopausal, women. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:182-90.
32. Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, Dartizio C, Viapiana O, Rossini M, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2016;68: 65-71.
33. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
34. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
35. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001;16:104-12.
36. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000;15:1645-9.
37. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
38. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
39. Braun JJ, Birkenhäger-Frenkel DH, Rietveld AH, Juttmann JR, Visser TJ, Birkenhäger JC. Influence of 1 alpha-(OH)D3 administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment; a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:265-73.
40. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L,

- Menkes CJ, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9: 75-81.
41. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008;35:2249-54.
42. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
43. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
44. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006;17:716-23.
45. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705-14.
46. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, Chua SH, Koh ET, Chan YH, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2012;148:307-14.
47. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
48. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, Nakajima T, Ochiai H, Ichimura A, et al. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients. *Yakugaku Zasshi* 2007;127:1491-6.
49. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
50. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
51. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095-104.
52. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:445-54.
53. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:954-61.
54. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:165-75.
55. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355: 675-84.
56. Yilmaz L, Ozoran K, Gündüz OH, Uçan H, Yücel M. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65-9.
57. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
58. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
59. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
60. Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen J, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2012;41:260-6.
61. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50: 289-95.
62. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
63. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-5.
64. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
65. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966-71.
66. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture--what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int* 2010;21:701-3.

67. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:349-53.
68. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775-85.
69. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39: 224-31.
70. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
71. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102: 1627-33.
72. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-55.
73. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
74. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872-5.
75. Mok CC, Ying KY, To CH, Ho LY, Yu KL, Lee HK, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:778-84.
76. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60: 68-73.
77. Levy S, Favez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428-30.
78. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006;22:578-9.
79. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract* 2016;22:1-42.

Appendix

한국인 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침

So Young Park¹, Hyun Sik Gong², Kyoung Min Kim³, Dam Kim⁴, Hayoung Kim⁵, Chan Hong Jeon⁶, Ji Hyeon Ju⁷, Shin-Seok Lee⁸, Dong Ah Park⁹, Yoon-Kyoung Sung¹⁰, Sang Wan Kim¹¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Hospital, Seoul, ²Department of Orthopedic Surgery, ³Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, ⁴Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ⁵Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Sanbon Hospital, Wonkwang University School of Medicine, Gunpo, ⁶Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, ⁷Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, ⁸Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School and Hospital, Gwangju, ⁹National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, Seoul, ¹⁰Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, ¹¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

목적. 한국인의 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 예방과 치료를 위한 진료 지침과 권고안을 개발하고자 하였다. **방법.** 대한골대사학회와 대한류마티스학회는 한국보건 의료연구원 에서 작성한 임상진료지침 개발 매뉴얼에 따라 공동으로 진료지침을 개발하였다. 국내 연구 결과가 제한적인 점을 고려하여, 기존에 개발된 근거 중심 진료지침을 수용 제작하였다. 핵심 질문 선정과 진료지침의 체계적 고찰이 수행되었으며 질평가를 통해 선정된 진료지침을 대상으로 핵심 질문에 대한 대답과 권고안이 동료 검토를 통해 도출되었다. **결과.** 본 진료지침의 적용 대상은 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 19세 이상의 성인이며 소아 및 청소년은 포함하지 않았다. 골절 위험도의 초기 평가는 글루코코르티코이드 사용 시작 6개월 내에 이루어져야 하며 장기간 사용시 12개월마다 골절 위험도를 평가해야 한다. 골절 위험도는 글루코코르티코이드의 용량을 보정한 FRAX, 과거 골다공증에 의한 골절력, 골밀도 결과 등으로 평가한다. 매일 프레드니솔론 2.5 mg 을 3개월 이상 복용하는 경우 적절한 칼슘과 비타민 D를 투여할 것을 권고한다. 중등도 이상의 골절 위험이 있는 환자들의 경우 골다공증 약제를 투여해야 한다. 가장 권고 수준이 높은 1차 약제는 경구 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맙이다. 가임기 여성은 골다공증 약제 사용에 주의가 필요하다. 글루코코르티코이드를 지속적으로 투여받는 환자들에 대해 매년 골밀도, FRAX를 이용한 골절위험도 평가 및 척추 단순 엑스선 검사를 시행할 것을 권고한다. **결론.** 임상 의들을 위한 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 예방과 치료에 대한 진료지침이 개발되었다.

서 론

글루코코르티코이드(glucocorticoid)는 염증성 질환의 치료에 매우 효과적인 약제로서 다양한 질환에서 광범위하게 사용되고 있다 [1-3]. 그러나, 명확한 의학적 목표를 갖고 사용하는 글루코코르티코이드라 할지라도 이의 장기적 사용은 골량의 감소와 함께 골의 미세구조에 해로운 영향을 가져오며, 결국 골절의 위험을 높게 된다 [3,4]. 장기간 글루코코르티코이드 치료를 받는 환자의 30~50%에서 골절이 일어나는 것으로 추정되나, 많은 환자에서 글루코코르티코이드의 진통 효과에 의해 골절이 일어나도 특별한 증상이 나타나지 않기도 한다 [5-7]. 국내에서 3개월 이상 장기적으로 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자수에 대한 명확한 연구 자료는 없으나, 외국에서 보고된 인구 대비 약 1% 내외보다는 훨씬 높을 것으로 추정된다 [8,9]. 따라서, 글루코코르티코이드 유발 골다공증(glucocorticoid-induced osteoporosis)은 2차 골다공증의 가장 흔한 원인으로 인식되고 있으며, 특별한 증상이 없을 수 있기 때문에 예방에 초점을 맞춘 적극적인 관리가 필요하다.

글루코코르티코이드에 의한 골량의 감소는 크게 두 단계로 나타난다. 글루코코르티코이드 투여 후 첫 3~6개월간 골량의 감소가 가장 급속하게 나타나며, 투여 초기 일년 동안 골량의 6~12%가 감소한다 [10]. 이후에도 글루코코르티코이드 사용을 지속하는 경우에는 매년 3% 정도의 골량 감소가 일어난다[11]. 글루코코르티코이드는 피질골(cortical bone)과 소주골(trabecular bone)에 모두 영향을 미치지만 골절은 척추, 그 중에서도 요추와 같이 소주골이 풍부한 부위에서 훨씬 호발한다 [3,4,12]. 글루코코르티코이드에 의한 골절 발생 위험은 골량의 유의한 감소가 나타나기 전에 이미 증가하게 된다 [3]. 따라서, 골밀도 검사는 글루코코르티코이드에 의한 골강도의 영향을 평가하는데 있어 충분치 않으며, 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 의한 골절을 예방하기 위해서는 골절 발생 위험이 높은 대상을 찾아내는 것이 매우 중요하다 [13-15]. 개인의 골절 절대 위험도는 연령, 성별과 함께 골다공증 위험 인자들의 유무에 의해 결정되는데 현재 이와 같이 골절 위험을 평가하는 방법으로 FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>)가 잘 알려져 있다. FRAX

에 포함된 위험인자 외에도 글루코코르티코이드에 의한 골절의 위험 인자로서는 글루코코르티코이드 치료 시작 시점의 낮은 골강도와 치료 동안의 골량 감소 속도가 제시되고 있는데, 후자는 글루코코르티코이드의 용량과 치료 기간에 의해 결정된다 [16]. 실제로 프레드니솔론(prednisolone) 30 mg/day 이상을 투여 받은 환자(누적 용량 5 g 이상)에서 척추 및 대퇴골 골절의 위험이 크게 증가하였다 [17]. 그러나, 글루코코르티코이드 치료가 종료되면 골밀도는 서서히 증가하고 골절 위험은 감소하기 때문에 적절한 약제 사용 기간과 함께 지속적인 위험도 평가가 필요하다 [9,18,19].

글루코코르티코이드를 사용하는 환자의 골절 위험인자에 대한 지식이 축적되면서 골절을 효과적으로 예방하는 약제들이 개발되고 있다. 그러나, 많은 일차 진료의사 및 전문의가 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 심각성을 깨닫지 못하거나 적절한, 치료 대상을 결정하지 못하여 아직도 많은 환자들이 골절을 예방하는 치료를 받지 못하고 있다. 따라서, 최근 들어 여러 국가에서 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 대한 진단, 치료 지침이 개발되고 있다. 특히, 지난 2017년에는 최신의 근거를 바탕으로 미국류마티스학회(American College of Rheumatology, ACR)의 진료지침이 개정되어 임상에 활용되고 있다[16]. 국내에서도 이러한 흐름에 발맞추어 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 환자들이 적절한 골절 예방 조치를 받을 수 있도록 모든 임상 의들에게 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 일차적 예방 및 치료에 대한 표준화된 진료

지침을 제공할 필요성을 느끼게 되었다. 이에 대한골대사학회와 대한류마티스학회는 공동으로 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 대한 진료지침을 개발하게 되었고 국내 연구 결과가 제한적인 점을 고려하여, 기존에 개발된 근거 중심 진료 지침을 수용 개작하였다.

방 법

진료지침의 적용 대상은 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 19세 이상의 성인이며 소아 및 청소년과 사구체 여과율이 30 mL/minute 미만인 경우 포함하지 않았다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침을 개발하기 위해 내분비대사내과 전문의, 류마티스내과 전문의, 정형외과 전문의 및 방법론 전문가를 포함한 다학제 및 다기관으로 구성된 개발위원회와 실무위원회가 구성되었으며(부록 1), 이를 통해서 체계적 문헌고찰을 통한 진료지침의 선정과 체계적 진료지침 선정 절차를 통해서 최종적으로 선택된 진료 지침을 수용 개작 하였다. 본 진료지침은 5년 이내 개정을 검토할 계획이며, 해당 질환에 대한 신약이 승인되거나 근거가 크게 변경되면 조기 개정이 필요할 수 있다.

진료지침 작성방법

진료지침의 작성은 한국보건 의료연구원(National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, NECA)에서 작성한 임상진료지침 개발 매뉴얼(Guidance for develop-

표 1. 핵심질문

- 핵심질문 1. 글루코코르티코이드를 사용하는 환자에서 비약물적 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
- 핵심질문 2. 40세 미만 성인에서 어떤 약물 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
- 2-1. 40세 미만 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 2-2. 40세 미만 성인에서 비스포스포네이트(bisphosphonate) 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 2-3. 40세 미만 성인에서 테리파라티드(teriparatide) 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 2-4. 40세 미만 성인에서 데노수맙(denosumab) 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
- 핵심질문 3. 40세 이상에서 어떤 약물 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
- 3-1. 40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 3-2. 40세 이상 성인에서 비스포스포네이트 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 3-3. 40세 이상 성인에서 테리파라티드는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 3-4. 40세 이상에서 데노수맙 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
 - 3-5. 폐경 후 여성에서 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?
- 핵심질문 4. 임신을 계획하고 있는 여성에서 치료 약제 사용은 안전한가?
- 핵심질문 5. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 신체계측/영상학적/생화학적 방법을 이용하여 얼마간의 간격으로 모니터링할 것인가?
- 핵심질문 6. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 중 골절 위험도를 재평가하여 낮은 골절 위험도로 확인되었을 경우 골다공증 치료 약제 중단을 고려할 수 있는가?
- 핵심질문 7. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 실패를 어떻게 정의할 것인가?

ment of clinical practice guidelines Ver. 1.0)에 따라 이루어졌다(부록 2). 진료지침 개발 과정은 크게 3부로 구성이 되었는데[20], 기획, 개발, 그리고 최종화이며, 이는 각각의 단계로 나뉘어 총 12단계로 구성이 된다. 즉, 기획에서는 진료지침 주제 선정(1단계), 개발 그룹의 구성(2단계), 기존 진료지침 검토(3단계), 개발계획 수립(4단계), 그리고 핵심 질문 설정(5단계)의 과정으로 진행되었고, 개발에서는 근거의 검색, 평가, 종합(6단계~8단계)에 이어 권고안 작성과 권고 등급의 결정(9단계), 그리고 합의안 도출(10단계)의 순서로 진행되었다. 현재 최종화 단계로서 외부 검토 및 출간이 이루어졌다(11~12단계).

핵심 질문(Key question, KQ)의 선정

글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상진료지침의 핵심 질문을 선정하기 위하여 총 9명의 위원으로 구성된 실무 위원회에서 미국, 프랑스, 스페인, 일본, 브라질, 그리고 국제골다공증재단-유럽골대사학회(International Osteoporosis Foundation-European Calcified Tissue Society, IOF-ECTS)에서 개발된 진료지침 총 6개를 검토하여 일차적으로 14가지의 관련 주제를 선택하였다. 개발위원회에서 이 주제들을 검토 후 임상적 중요성과 국내 실정을 고려하여 최종적으로 주제를 선택하였다. 이에 대해 인구 집단(P, patient population), 중재법(I, intervention), 비교 중재법(C, comparator), 중재 결과(O, outcome) 등의 내용을 포함하여 최종적으로 7가지의 핵심 질문을 결정하였다(표 1).

진료지침의 검색과 선별

관련 문헌의 검색은 두 명의 실무 위원이 진료지침 검색어를 활용하여 포괄적으로 검색을 시행하였다. 주요 정보원은 PubMed와 OVID-EMBASE의 국외 정보원, KoreaMed와 KMBASE의 국내 정보원, 그리고 National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, Korean Medical Guideline Information Center (KoMGI) 등의 진료지침 등록 사이트를 검색하였다. 중복을 제외하고 검색된 2010년 이후 출간된 문헌은 총 309편이었다. 제목과 초록을 검토하여 27개의 문헌을 선택하였고, 이에 대한 원문 검토를 통해 1) 핵심질문과 일치하는 PICO를 포함하는 진료지침 2) 근거기반 진료지침(체계적 문헌검색의 보고가 있고, 권고와 지지 근거 사이에 명확한 연계가 있는 것) 3) 동료검토가 이루어진 진료지침, 4) 한국어 또는 영어로 출판된 진료지침으로 최종 7개가 선정되었다(그림 1, 부록3,4).

진료지침의 최종 선정 과정

체계적 문헌고찰과 선정기준 및 배제기준을 통해서 선택된 7개의 진료지침서에 대한 질 평가를 통해서 최종적으로 수용 개작할 진료지침을 선정하였다(표 2)[21-27]. 진료지침의 질 평가는 Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II(이하 AGREEII)를 통해 시행하였고, 종합평가가 이외에 범위와 목적, 개발의 엄격성, 이해 당사자의 참여, 명확성과 표현, 적용성 및 편집 독립성에 대해 평가하였다[28]. AGREE II를 이용한 진료지침 평가는 진료지침

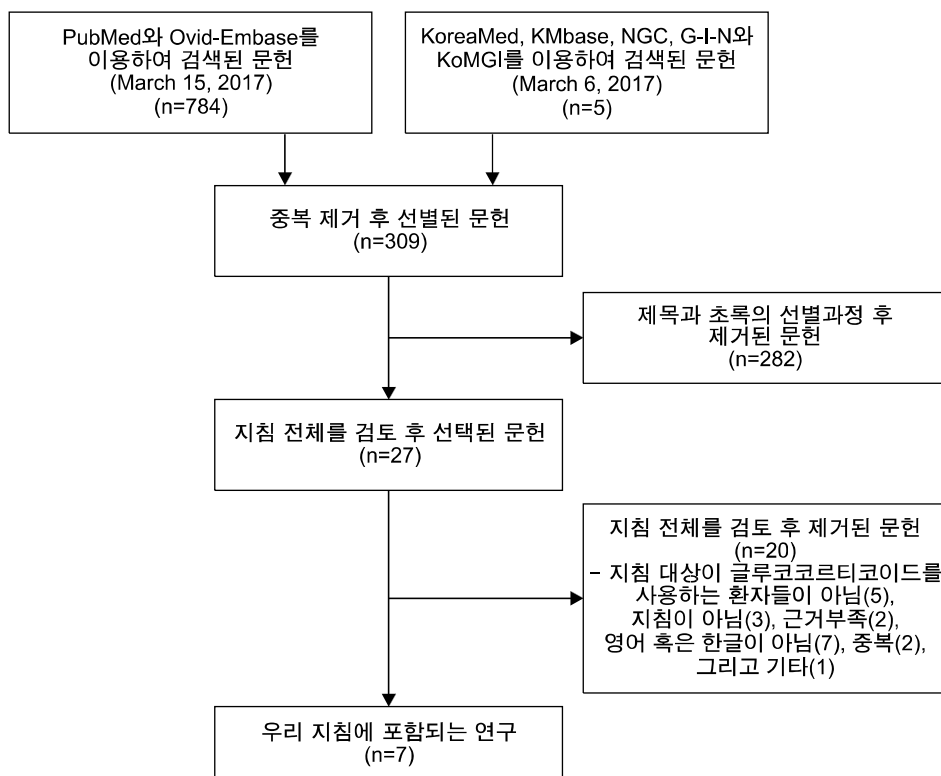


그림 1. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상진료지침의 수용개작을 위한 문헌 검색과 선정 흐름.

표 2. 1차 AGREE 평가를 위하여 선택된 글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상진료지침

	제목	국가	기관	년도	참고문헌
1	American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [21]	미국	American College of Rheumatology	2010	Arthritis Care Res. 2010 Nov;62 (11):1515-26
2	A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis [22]	해당 없음	Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group	2012	Osteoporos Int. 2012 Sep;23(9): 2257-76
3	2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary [23]	캐나다	Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada	2010	J Bone Miner Metab. 2014 Jul;32(4):337-50
4	2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [24]	프랑스	Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO)	2014	Joint Bone Spine. 2014 Dec;81(6): 493-501
5	Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [25]	브라질	Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology; Brazilian Medical Association; Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation	2012	CMAJ. 2010 Nov 23;182(17):186 4-73.
6	Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update [26]	일본	Japanese Society for Bone and Mineral Research	2014	Rev Bras Reumatol. 2012 Aug;52(4):580-93
7	Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis [27]	이탈리아	The Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS)	2016	Reumatismo. 2016 Jun 23;68(1):1-39.

표 3. 2차 AGREE 평가를 위해 추가된 임상진료지침

	제목	국가	기관	년도	참고문헌
1	2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis [16]	미국	American College of Rheumatology	2017	Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Sep 21. [Epub ahead of print]
2	UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [29]	영국	National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)	2012	Arch Osteoporos. 2017 Dec;12(1):43.

당 3명의 실무 위원이 담당하였으며, 실무 위원간 일정 점수 이상의 차가 나는 항목에 대해서는 재검토와 합의 (consensus)의 과정을 거쳤다. 진료지침의 선정에는 특히 개발의 엄격성을 고려하였으며, 이를 통하여 미국(2010년), IOF-ECTS, 캐나다, 프랑스의 진료지침 4개가 선정되었다[21-24].

진료지침을 선정하는 동안 영국의 국가 골다공증 진료지침 그룹 (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG)과 미국 류마티스학회 (American College of Rheumatology, ACR)에서 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 진료지침이 발표되었다[16,29] 따라서, 2010 미국 류마티스학회 진료지침을 2017 미국 류마티스학회 진료지침으로 대체하여 (표 3),

최종적으로 5개의 진료지침에 대해 AGREE II를 이용한 평가를 다시 시행하였다. 진료지침 “종합 평가”와 “개발의 엄격성” 측면에서 가장 높게 평가된 2017 미국류마티스학회 진료지침을 최종적으로 수용 개작하기로 하였다(부록 5). 최종 선정된 5개의 진료지침서의 특징은 부록 6에 정리하였다.

진료지침의 작성 과정

실무위원회에서 최종 선정된 5개의 진료 지침의 권고안과 관련 근거를 종합적으로 검토하여 핵심 질문에 대한 일차 권고안을 요약하였고(부록 7) 이 권고안에 대한 수용성과 적용성 평가를 시행하였다(부록 8). 이후 모든 위원들의 의견을 수렴하여 최종 권고안을 정리하였다. 근거가 부족하거나 임상적 해석이 필요한 내용에 대해서는 실무위원간의 합의과정을 거쳤다. 근거 수준(level of evidence)은 5단계로 구분하였고(표 4), 권고 등급(strength of recommendation)은 근거 수준과 임상적 효과 및 환자 만족도 및 삶의 질 증가 등의 이득과 유해 반응, 불필요한 자원 이용 증가, 환자 만족도 증가 등의 위해를 고려하여 평가하였다(표 5). 최종적인 권고 등급의 결정은 80% 이상의 합의를 원칙으로 하되, 최종적으로 실무위원회의 전원의 동의를 얻어 결정하였다.

표 4. 근거 수준 정의

근거수준	표현	의미
I	높음 (High)	다른 연구가 효과 추정에 대한 신뢰를 바꾸는 경우가 거의 없음 (무작위대조시험, 무작위대조시험의 체계적 검토)
II	중등도 (Moderate)	다른 연구가 효과 추정에 대한 본 위원회의 신뢰에 중요한 영향을 미칠 수 있으며 추정에 대한 신뢰 정도가 변할 수 있음 (I에 해당되지 않으나, 전향적 디자인의 관찰 연구, 환자-대조군 연구가 있는 경우)
III	낮음 (Low)	다른 연구가 효과 추정에 대한 본 위원회의 신뢰에 매우 중요한 영향을 미칠 수 있으며 추정에 대한 신뢰 정도가 변할 수 있음 (후향적 디자인의 관찰연구, 환자-대조군 연구)
IV	매우 낮음 (Very low)	본 위원회의 추정값에 대한 신뢰 정도를 확신하지 않음 (해당 연구 없음)
EC	전문가합의 (Expert consensus)	근거 문헌은 없으나 본 위원회 전문가의 공식적 합의 절차를 통해 현재수준에서 임상적으로 적용하기에 적절함

진료지침의 적용 대상 환자의 선정 및 골절 위험도 평가

상대적으로 근거가 부족한 지침 적용 대상 환자의 선정 및 골절 위험도 평가에 대해서는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 실무위원회 및 개발위원회를 통하여 2017 미국 류마티스학회 진료지침을 국내 실정에 맞게 조정하여 적용키로 하였으며, 이에 대한 표 및 그림의 사용은 원저자의 허락을 받아 제시하였다.

결 과

대상 환자의 골절 위험도 예측과 분류

골절 위험도에 기반한 치료 결정에 있어서 대상 환자를 골절 위험도 예측에 따라 분류하는 것이 중요하다. 골절 위험도 예측을 위하여 2017 ACR 진료지침을 비롯한 많은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 진료지침에서 널리 사용되고 있는 FRAX 를 사용하기로 하였다. FRAX 이외에도 환자의 골절력, 골밀도 검사 결과, 그리고 글루코코르티코이드 용량 등 독립적인 위험인자도 반영하여 환자의 골절 위험도를 예측하고 분류하였다(표 6). 특히 연령은 많은 골다공증 연구가 50세를 기준으로 수행되고 있으나, 이는 FRAX의 계산시에 이미 반영되는 측면이 있어, FRAX의 사용이 가능한 40세 이상 성인과 그렇지 않은 40세 미만 성인

표 5. 권고 등급 정의

권고등급	표현	의미
A	시행하는 것을 권고함 (recommended)	해당 중재는 원하는 효과에 대한 충분한 근거가 있어 시행할 것을 권고함.
B	조건부로 시행하는 것을 권고함 (conditionally recommended)	해당 중재의 원하는 효과에 대한 근거는 중등도와 높은 근거 사이임. 중재(검사)를 선택적으로 제공하거나, 전문가의 판단에 따라 특정 개인에게 시행할 것을 권고함.
C	시행하지 않는 것을 권고함 (not recommended)	해당 중재의 원하는 효과에 대한 충분한 근거가 있어, 시행하는 것을 권고하지 않음 (시행하지 않을 것을 권고함)
I	권고 없음 (no recommendation)	해당 중재의 효과가 있다거나 없다는 것에 대한 근거는 불충분하고, 효과에 대한 추가적인 연구가 필요함. 해당 중재의 효과에 대한 확신도가 매우 낮아 권고등급 결정 자체가 의미가 없다고 판단됨.

표 6. 글루코코르티코이드 치료 중인 환자들의 골절 위험도에 따른 분류

골절 위험	40세 이상	40세 미만
높은 위험도	이전 골다공증성 골절력 대퇴골 또는 척추 골밀도 50세 이상의 남성과 폐경 후 여성에서 T-값 ≤ -2.5 FRAX*(글루코코르티코이드 용량 보정값 [†]) 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도 [‡] $\geq 20\%$ 10년 내 대퇴골 골절 위험도 $\geq 3\%$	이전 골다공증성 골절력
중등도 위험도	FRAX*(글루코코르티코이드 용량 보정값 [†]) 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도 [‡] $\geq 10 \sim 19\%$ 10년 내 대퇴골 골절 위험도 $> 1\%$ 그리고 $< 3\%$	대퇴골 또는 척추 골밀도 Z-값 < -3 또는 빠른 골소실 (1년 동안 대퇴골 또는 척추에서 10% 이상) 그리고 7.5 mg/일 이상의 글루코코르티코이드 치료를 6개월 이상 지속하고 있는 경우
낮은 위험도	FRAX*(글루코코르티코이드 용량 보정값 [†]) 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도 [‡] $< 10\%$ 10년 내 대퇴골 골절 위험도 $\leq 1\%$	글루코코르티코이드 치료 외 다른 위험인자가 없음.

*<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>. [†]글루코코르티코이드 사용량이 프레드니솔론 사용량을 기준으로 7.5 mg/일을 초과한 용량을 사용 할 경우에는 FRAX로 산출한 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도에 1.15를, 10년 내 대퇴골 골절 위험도에 1.2를 곱한 값을 사용한다. [‡]주요 골다공증 골절은 척추 골절(임상적), 대퇴골 골절, 손목 골절 또는 상완 골절을 포함한다. 원저[16]의 허락을 받아 제시하였다.

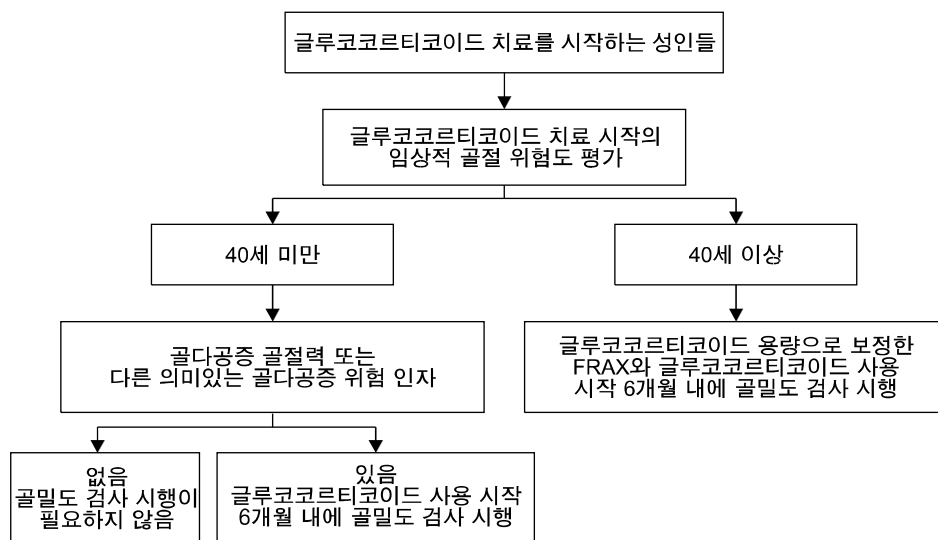


그림 2. 초기 골절 위험도 평가. 임상적 골절 위험도 평가는 글루코코르티코이드 사용력(용량, 기간, 사용 패턴), 낙상, 골절, 다른 골다공증 위험 인자들(영양 불량, 급격한 체중 감소 또는 저체중, 성선기능저하증, 이차 부갑상선기능항진증, 갑상선질환, 대퇴골 골절의 가족력, 음주량(3단위/하루) 또는 흡연, 동반질환, 그리고 키, 몸무게, 근력평가, 그리고 진단되지 않은 골절평가(예, 척추압통, 기형, 그리고 하부 갈비뼈와 상부 골반 사이의 좁은 공간)를 포함하는 신체 검진을 포함한다. 글루코코르티코이드 사용량이 프레드니솔론 사용량을 기준으로 7.5 mg/일을 초과한 용량을 사용 할 경우에는 FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>)를 이용하여 산출한 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도에 1.15를, 10년 내 대퇴골 골절 위험도에 1.2를 곱한다. (예를 들면, FRAX로 산출된 10년 내 대퇴골 골절 위험도가 2.0%라면, 2.4%로 증가한다.) 어떤 경우에는 골밀도 검사가 가능하지 않을 수 있다. 원저[16]의 허락을 받아 제시하였다.

으로 나누었다. 골절 위험도는 높은 위험도(high risk), 중등도 위험도 (moderate risk), 그리고 낮은 위험도(low risk)로 분류하였으며 자세한 내용은 표5에 기술되어 있다. 예를 들어 40세 이상 성인의 환자에서 골다공증성 골절력이 있는 경우 또는 50세 이상의 남성 및 폐경 후 여성에서 골밀도 T-값 ≤ -2.5 인 경우 또는 FRAX로 산출한 10년 주요

골절 위험도 $\geq 20\%$, 10년 대퇴골 골절 위험도 $\geq 3\%$ 인 경우를 높은 위험도로 분류한다. 이러한 골절 위험도는 글루코코르티코이드 사용량이 프레드니솔론 사용량을 기준으로 2.5~7.5 mg/일인 경우에 해당하며, 7.5 mg/일을 초과한 용량을 사용하는 경우 FRAX로 산출한 10년 주요 골절 위험도에 1.15를, 10년 대퇴골 골절 위험도에 1.2를 곱하여

보정한다[30].

골절 위험도 평가 시기

1) 골절 위험도의 초기 평가

골절 위험도의 초기 평가는 글루코코르티코이드를 장기 사용하는 환자에게 일찍 시행하는 것이 필요하다. 즉, 사용 시작 6개월 내에 골절 위험도를 평가하여, 산출된 위험도에 따라서 약제를 선택하는 것이 적절하다(그림2).

초기 평가에서 가장 중요한 것은 사용하고자 하는 글루코코르티코이드의 용량, 기간, 투여 방법과 과거의 골절력, 낙상, 및 쇠약의 유무 등을 들 수 있다. 현재의 영양 상태 및 체중 감소, 갑상선 질환을 비롯한 2차 골다공증의 발생 가능성에 대해서도 면밀한 평가가 필요하다.

특히 40세 이상 성인 환자에서 FRAX에 포함되어야 할 변수들(골절력, 기저 질환 및 동반 질환, 흡연력, 음주력, 골절의 과거력과 가족력 등)에 대한 조사가 필요하다. 물론 FRAX를 통한 골절 위험도의 계산, 글루코코르티코이드 용량을 반영한 보정값(adjusted value)과 골밀도 검사가 필요하다.

40세 미만 성인 환자에서 환자가 높은 골절 위험도를 가진 경우, 즉 골다공증성 골절의 과거력이 있는 경우 뿐 아니라 영양 부족, 갑상선 질환, 체중 감소, 2차 부갑상선기능항진증, 성선기능저하증, 대퇴 골절의 가족력, 흡연 및 음주력 등을 고려한 골절 위험요인이 있을 경우에는 골밀도 검사를 조기에 실시하여 위험도를 판단하는 것이 중요하다.

2) 골절 위험도의 재평가

글루코코르티코이드를 지속적으로 사용하는 경우에는 매 12개월마다 골절 위험도를 재평가하는 것이 필요하다(그림3).

40세 이상 성인 환자에서 글루코코르티코이드를 지속적으로 사용하고 있으나 칼슘과 비타민D 이외에 다른 골다공증 약제를 사용하지 않은 경우에는 FRAX와 골밀도 검사를 실시해야 하고, 이를 매 1~3년마다 시행한다. 만일 초기용량이 하루 30 mg 이상의 고용량의 글루코코르티코이드를 복용 중이거나 지난 1년간의 누적 용량이 5 g 이상인 경우, 혹은 골다공증성 골절이 있었던 경우에는 매년 실시하는 것이 바람직하다. 40세 이상 성인으로서 글루코코르티코

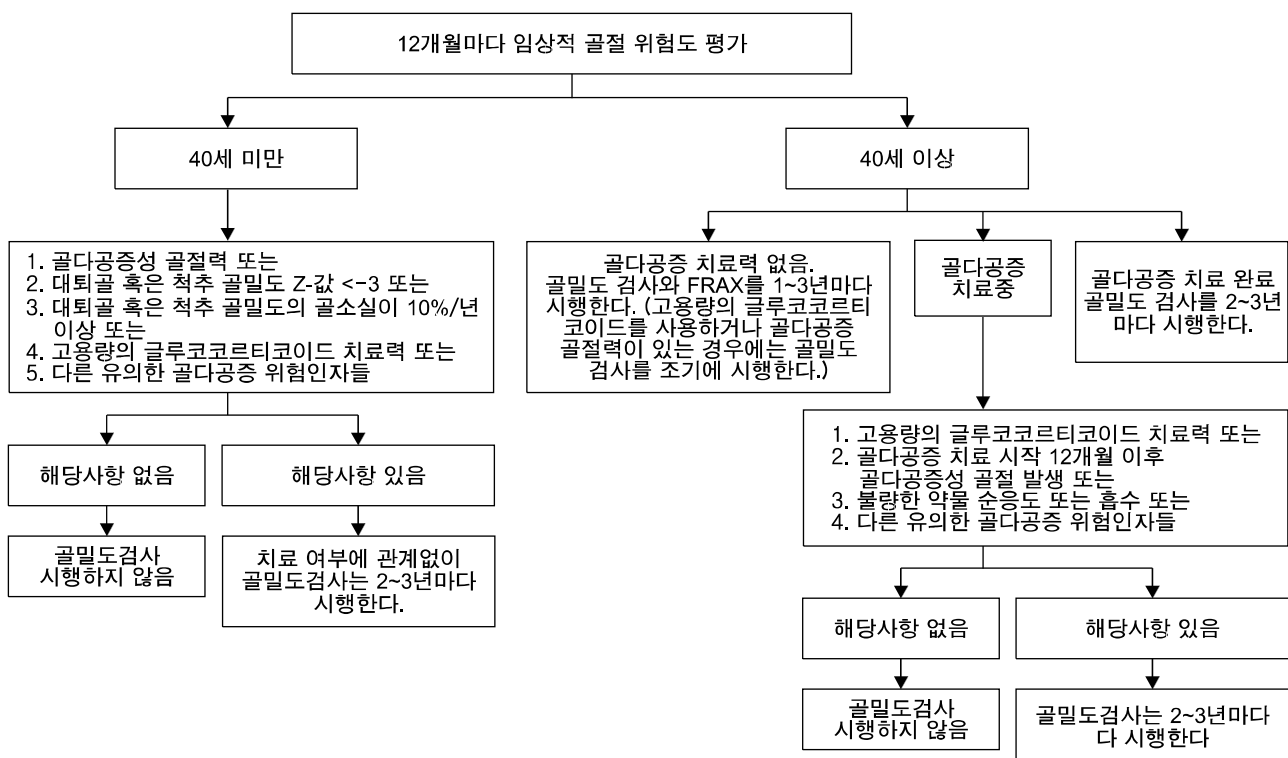


그림 3. 골절 위험도 재평가. 임상적 골절 위험도 평가는 글루코코르티코이드 사용력(용량, 기간, 사용 패턴), 낙상, 골절, 다른 골다공증 위험 인자들(영양 불량, 급격한 체중 감소 또는 저체중, 성선기능저하증, 이차 부갑상선기능항진증, 갑상선질환, 대퇴 골절의 가족력, 음주량(3단위/하루) 또는 흡연), 동반질환, 그리고 키, 몸무게, 근력평가, 그리고 진단되지 않은 골절평가(예, 척추압통, 기형, 그리고 하루 갈비뼈와 상부 골반 사이의 좁은 공간을 포함하는 신체 검진을 포함한다. 고용량의 글루코코르티코이드 치료는 프레드니솔론 30 mg/일 이상 사용하고, 누적 용량이 5 g 이상일 경우로 정의하였다. 골다공증 치료 이후 FRAX의 신뢰도에 대한 논란이 많지만, 골다공증 치료를 받지 않은 40세 이상의 성인에서 FRAX는 반복적으로 사용할 수 있다. 어떤 경우에는 골밀도 검사가 가능하지 않을 수 있다. 원저[16]의 허락을 받아 제시하였다.

이드와 함께 골다공증 약제를 복용하고 있는 경우에는 높은 위험도를 가진 경우(초기 글루코코르티코이드 용량 30 mg이상, 연간 5 g 이상의 글루코코르티코이드 사용, 골다공증 약제 투여 시작 후 12개월 후에 발생한 골다공증성 골절, 약물 불순응 혹은 흡수 장애가 의심되거나 다른 골다공증 위험 요인을 갖는 경우) 2~3년 간격의 골밀도 검사 중에서 최대한 빠른 시기에 골밀도 검사를 하는 것이 바람직하다. 골다공증 약제를 복용하다가 현재는 중단한 경우에도 최대한 빠른 간격으로 골밀도 검사를 시행하는 것이 권유된다.

40세 미만 성인 환자에서 중등도 및 높은 위험도를 가지고 있으며 글루코코르티코이드 치료를 지속하는 경우에는 2-3년에 한차례씩 골밀도 검사를 실시하는 것이 추천된다.

글루코코르티코이드 유발 골다공증의 치료와 추적 관찰

1) 핵심질문1: 글루코코르티코이드를 사용하는 환자에서 비약물적 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

글루코코르티코이드를 사용하는 모든 환자에게 운동,식이 조절, 금연, 금주 등의 비약물적 치료를 권고한다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료를 위한 비약물적 치료의 근거가 충분하지 않으므로 폐경 후 골다공증 환자의 비약물적 치료에 준하여 치료할 것을 권고한다 [III/B].

글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료를 위한 비약물적 치료의 근거가 충분하지 않으므로 폐경 후 골다공증 환자의 비약물적 치료에 준하여 치료할 것을 권고한다. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 생활습관 개선의 골절 위험 감소효과는 명확하지 않다. 그러나, 글

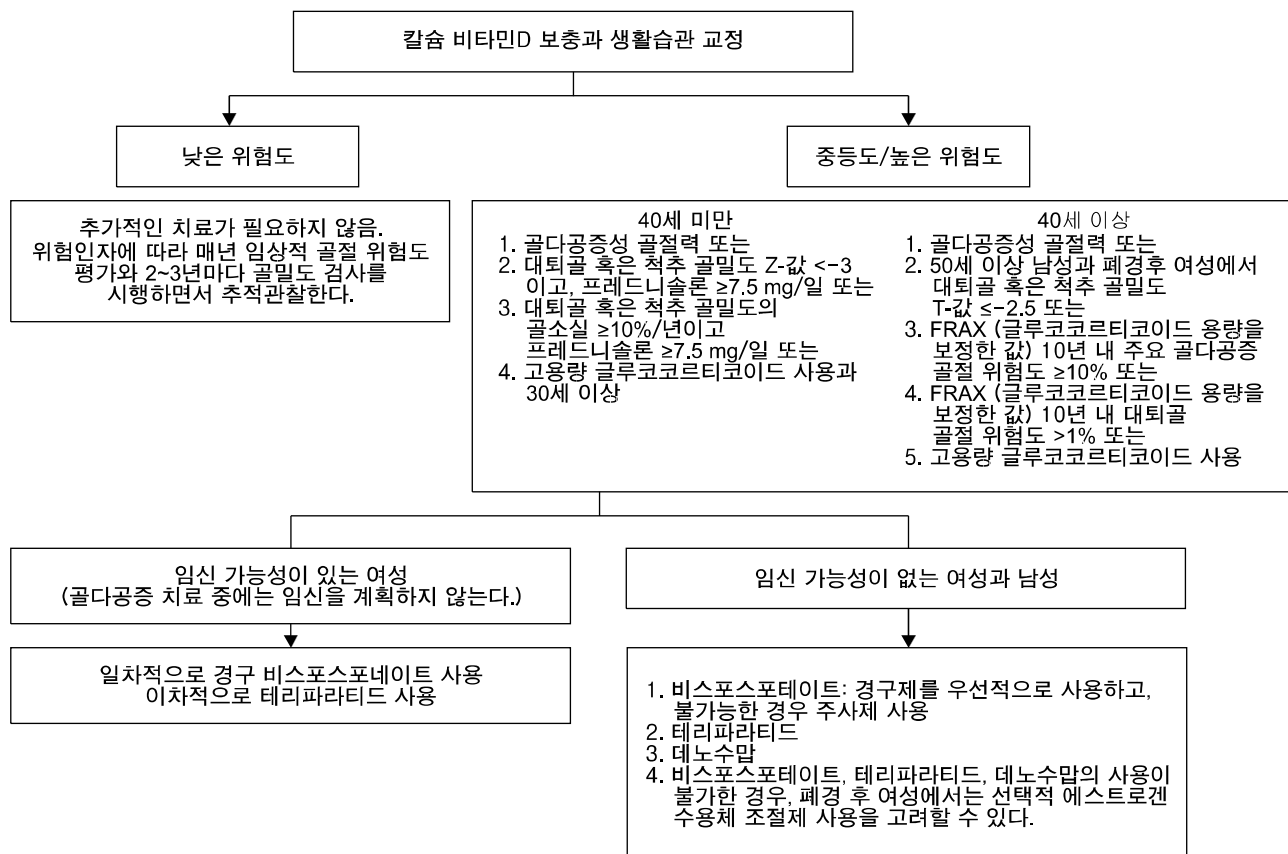


그림 4. 성인에서 초기 약물 치료. 칼슘 1,000~1,200 mg/일과 비타민 D 600~800 IU/일을 보충하고, 혈중 비타민D 농도 ≥ 20 ng/ml을 유지한다. 생활습관 교정은 균형잡힌 식사, 적정 체중 유지, 금연, 체중부하 운동, 하루 1-2잔으로 음주 제한을 포함한다. 고용량 글루코코르티코이드 치료는 프레드니솔론 30 mg/일 이상 사용하고, 누적 용량이 5g 이상일 경우로 정의하였다. 글루코코르티코이드 사용량이 프레드니솔론 사용량을 기준으로 7.5 mg/일을 초과한 용량을 사용 할 경우에는 FRAX(<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>)를 이용하여 산출한 10년 내 주요 골다공증 골절 위험도에 1.15를, 10년 내 대퇴골 골절 위험도에 1.2를 곱한다. (예를 들면, FRAX로 산출된 10년 내 대퇴골 골절 위험도가 2.0%라면, 2.4%로 증가한다.) 어떤 경우에는 골밀도 검사가 가능하지 않을 수 있다. 원저[16]의 허락을 받아 제시하였다.

루코코르티코이드를 사용하는 모든 환자에게 체중부하운동, 균형 잡힌 식사, 금연, 금주 등의 비약물적 치료를 권고한다[III/B].

2) 핵심질문2: 40세 미만 성인에서 어떤 약물 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만 성인의 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자를 대상으로 약제의 골밀도 감소 및 골절 예방 효과를 비교한 무작위 대조시험 연구는 매우 드물다. 이는 40세 미만 성인은 폐경 여성들과 비교하여 골밀도가 비교적 높고, 골절 발생이 드물기 때문이다. 하지만 40세 미만의 폐경 전 여성에서도 글루코코르티코이드를 장기적으로 복용하면 골구조의 변화를 일으켜 골강도를 약화시킬 수 있다고 알려져 있다[31,32]. 40세 미만 성인에서 초기 약물 치료는 그림 4에 정리하였다(그림 4).

(1) 핵심질문2-1: 40세 미만 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- ① 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 모든 성인은 칼슘과 비타민 D 보충을 권고한다 [II/B].
- ② 충분량의 칼슘 (1000~1200 mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민D 농도(20 ng/mL)를 유지하도록 권고한다[전문가 합의/B]
- ③ 식사를 통한 칼슘과 비타민D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/B].
- ④ 고용량의 칼슘과 비타민D 보충은 위장관 부작용 및 신결석의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 적절한 용량의 사용을 고려해야 한다[전문가 합의/B].

글루코코르티코이드는 칼슘의 장내흡수와 신장 재흡수를 감소시키고, 소변으로 칼슘 배출을 증가시킨다[33]. 따라서, 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 40세 미만의 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충을 권고한다 [II/B]. 그러나, 칼슘만 단독으로 복용하는 경우는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료 효과가 부족하고[34-36], 칼슘과 비타민 D제제를 함께 복용하는 것이 보다 효과적이다. 비타민 D제제는 비타민 D3 (cholecalciferol)[37,38] 혹은 활성화된 비타민 D(calcitriol, alphacalcidol)[39,40] 모두 칼슘과 함께 복용하는 군이 칼슘 단독 복용 혹은 어떤 치료도 시행하지 않은 군에 비하여 골소실 억제효과가 있었다. 충분량의 칼슘(1000~1200 mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민 D 농도(20 ng/mL)를 유지하도록 한다[전문가 합의/B]. 식사를 통한 칼슘과 비타민D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/B].

(2) 핵심질문2-2: 40세 미만 성인에서 비스포스포네이트 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- ① 40세 미만 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [II/A].
- ② 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우, 주사 비스포스포네이트 사용을 고려할 수 있다 [II/A].

40세 미만의 임신 가능성이 없는 여성과 남성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우, 비스포스포네이트 사용을 고려할 수 있다[II/A]. 알렌드로네이트(alendronate)는 고용량의 글루코코르티코이드 치료를 하는 폐경 전 여성에서 골소실 예방효과와 골절 감소 효과가 있었다[41]. 지금까지 발표되었던 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 효과에 대한 여러 연구들에서 40세 미만 성인에 대한 하위 그룹 분석이 이루어졌다. 이 연구들을 통하여 알렌드로네이트[41-46], 리세드로네이트(risedronate)[47-49], 졸레드론산(zoledronic acid)[50] 등의 비스포스포네이트가 위약군 혹은 칼슘, 비타민 D 제제 복용군 대비 골밀도 증가 및 골절 감소효과가 있음이 증명되었다. 비스포스포네이트의 경우, 반감기가 비교적 짧은 경구 비스포스포네이트를 우선적으로 사용한다. 만약, 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우라면, 대신 주사 비스포스포네이트 사용을 고려할 수 있다.

(3) 핵심질문2-3: 40세 미만 성인에서 테리파라티드 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 권고한다 [II/A].

40세 미만의 임신 가능성이 없는 여성과 남성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우 테리파라티드 사용을 고려할 수 있다 [II/A]. 프레드니솔론 5 mg/일 이상을 3개월 이상 복용하고 있는 환자들을 대상으로 알렌드로네이트와 테리파라티드의 치료효과를 비교하였을 때, 폐경 후 여성과 폐경 전 여성 모두에서 테리파라티드 사용시 척추 골밀도가 더욱 크게 증가하였다[51].

(4) 핵심질문2-4: 40세 미만 성인에서 데노수맙(denosumab) 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 데노수맙 사용을 고려할 수 있다[II/A].

40세 미만의 임신 가능성이 없는 여성과 남성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우 데노수맙 사용을 고려할 수 있다 [II/A]. 최근, 프레드니솔론 7.5 mg/일 이상을 시작하거나 3개월 이상 복용하고 있는 19세 이상 환자들을 대상으로 시행된 데노수맙과 리세드로네이트의 무작위 이중

맹검 비교 연구에서, 테노수맙이 리세드로네이트에 비해 척추와 대퇴골 골밀도를 유의하게 증가시켰다[52].

3) 핵심질문3: 40세 이상 성인에서 어떤 약물 치료가 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 미만 성인에서 초기 약물 치료는 그림 4에 정리하였다 (그림 4).

(1) 핵심질문3-1: 40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- ① 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 모든 성인은 칼슘과 비타민 D 복용을 권고한다 [II/B].
- ② 충분량의 칼슘 (1000~1200mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민D 농도 (20 ng/mL)를 유지하도록 권고한다[전문가 합의/B]
- ③ 식사를 통한 칼슘과 비타민D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/B].
- ④ 고용량의 칼슘과 비타민D 보충은 위장관 부작용 및 신결석의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 적절한 용량의 사용을 고려해야 한다[전문가 합의/B].

40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 보충은 40세 미만 성인 환자들과 동일하다. 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용 중인 40세 이상 성인에서 칼슘과 비타민 D 복용을 권고한다[II/B]. 충분량의 칼슘(1000~1200 mg)과 비타민 D(800 IU)를 섭취하고, 적절한 비타민 D 농도 (20 ng/mL)를 유지하도록 한다[전문가 합의/B]. 식사를 통한 칼슘과 비타민 D 섭취가 부족한 경우 보충제의 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/B]. 고용량의 칼슘과 비타민 D 보충은 위장관 부작용 및 신결석의 위험성을 증가시킬 수 있으므로[53] 적절한 용량의 사용을 고려해야 한다 [전문가 합의/B]. 칼슘 섭취로 심혈관질환 발생 위험 증가에 대한 우려가 있었으나, 최근 발표된 메타분석 연구에서는 비타민 D 제제 병용과 상관없이 칼슘 섭취로 심혈관질환 발생과 사망률이 증가하지 않는 것으로 보고되었다 [54].

(2) 핵심질문3-2: 40세 이상 성인에서 비스포스포네이트 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

- ① 40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [I/A].
- ② 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우, 주사 비스포스포네이트 사용을 권고한다 [I/A].
- ③ 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 비스포스포네이트 사용으로 인한 비전형 대퇴골 골절 및 턱뼈괴사 등의 부작용이 증가한다는 증거는 없다. 하지만, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 장기적인 비스포스포네이트 사용을 계획할 때는 위험-이익 비율을 고려해야 한다 [전문가 합의/B].

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트 사용을 권고한다. 경구 비스포스포네이트 사용이 불가능한 경우, 주사 비스포스포네이트 사용을 권고한다[I/A]. 경구 비스포스포네이트로 알렌드로네이트와 리세드로네이트를 사용할 수 있으며, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 대한 알렌드로네이트[42-46,55,56]와 리세드로네이트[47-49,57-59]의 효과는 여러 연구들을 통하여 증명되었다. 경구 비스포스포네이트로서 이반드로네이트(ibandronate)는 류마티스 질환으로 글루코코르티코이드를 복용하는 폐경 후 여성을 대상으로 진행된 연구에서 위약군 대비 척추 및 대퇴골 골밀도 증가와 골교체 표지자 감소 효과를 보였다[60]. 그러나 이반드로네이트의 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방 및 치료 효과에 대한 증거는 아직 불충분하다. 주사 제제인 졸레드론산의 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료 효과는 경구 리세드로네이트와 비교시 우월하였다[50,61]. 비스포스포네이트 사용으로 턱뼈괴사[62-64] 및 비전형 대퇴골 골절 발생률[65-70]이 증가될 수 있으나, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 비스포스포네이트 사용으로 인한 턱뼈괴사 및 비전형 대퇴골 골절 등의 부작용이 증가한다는 증거는 부족하다. 하지만 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 장기적인 비스포스포네이트 사용을 계획할 때는 위험-이익 비율을 고려해야 한다 [전문가 합의/B].

(3) 핵심질문3-3: 40세 이상 성인에서 테리파라티드는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 권고한다[I/A].

40세 이상에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 권고한다[I/A]. 글루코코르티코이드 골다공증으로 진단 받은 폐경 여성들을 대상으로 테리파라티드와 에스트로겐을 1년간 사용하여 두 군간의 척추, 골반 및 전완 골밀도 변화를 비교하였으며, 그 결과 테리파

라티드를 사용한 군에서 척추, 대퇴골 골밀도가 더 많이 증가하였고, 전완 골밀도는 두 군간 차이가 없었다[71]. 또한, 테리파라티드와 알렌드로네이트의 치료 효과를 비교하였을 때, 18개월, 36개월 추적 관찰한 결과 테리파라티드를 사용한 군에서 척추, 대퇴골 골밀도 증가가 컸고, 척추골절 감소효과는 우월하였으나, 비척추 골절 감소 효과는 두 군간 차이가 없었다[51,72,73].

(4) 핵심질문3-4: 40세 이상 성인에서 데노수맙 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 데노수맙 사용을 권고한다[I/A].

40세 이상 성인에서 중등도 이상의 골절위험이 있을 경우, 데노수맙 사용을 권고한다[I/A]. 메토트렉세이트(methotrexate)와 하루 2.5 mg 이상의 프레드니솔론을 3개월 이상 복용하고 있는 류마티스 관절염 환자들을 대상으로 데노수맙과 위약군의 1년 후 골밀도 변화를 비교하였을 때, 데노수맙을 투약한 군에서 척추와 대퇴골 골밀도가 크게 증가하였고, 골교체 표지자가 크게 감소하였다[74]. 최근, 프레드니솔론 7.5 mg/일 이상을 시작하거나 3개월 이상 복용하고 있는 19세 이상 환자들을 대상으로 한 데노수맙과 리세드로네이트의 무작위 이중 맹검 비교 연구에서, 데노수맙이 리세드로네이트에 비해 척추와 대퇴골 골밀도를 유의하게 증가시켰다[52].

(5) 핵심질문3-5: 폐경 후 여성에서 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용은 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 효과적인가?

글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료에 있어서 선택적 에스트로겐 수용체 조절제의 골절 예방 효과는 근거가 충분하지 않으므로, 폐경 후 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있으면서 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맙 사용이 불가능한 경우, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용을 고려할 수 있다 [II/B].

선택적 에스트로겐 수용체 조절제는 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료에 있어서 골절 예방 효과 근거가 충분하지 않으므로, 폐경 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있으면서 비스포스포네이트, 테리파라티드, 데노수맙 사용이 불가능한 경우, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 사용을 고려할 수 있다[II/B]. 프레드니솔론을 하루 10 mg 이하로 6개월 이상 사용하고 있는 폐경 여성에서 랄록시펜(raloxifene) 복용군과 위약군을 1년 추적 관찰하였을 때, 척추 골밀도와 대퇴골 전체 골밀도가 증가하였고, 골교체 표지자가 의미 있게 감소하였다[75].

4) 핵심질문 4: 임신을 계획하고 있는 여성에서 골다공증 약제 사용은 안전한가?

- ① 임신을 계획하고 있는 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트를 우선적으로 권고한다[전문가 합의/C].
- ② 임신을 계획하고 있는 여성에서 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우, 테리파라티드 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/C].
- ③ 주사 비스포스포네이트, 데노수맙은 태아 안전에 대한 근거가 부족하므로 사용을 권고하지 않는다 [전문가 합의/C].
- ④ 임신 중에는 칼슘과 비타민 D 제제를 제외한 골다공증 치료 약제 사용을 권고하지 않는다 [전문가 합의/C].

임신을 계획하고 있는 여성에서는 골다공증 약제 사용에 주의해야 한다[전문가 합의/C]. 중등도 이상의 골절 위험이 있을 경우, 경구 비스포스포네이트를 우선적으로 사용할 수 있으며, 테리파라티드 사용도 고려할 수 있다. 하지만, 주사 비스포스포네이트, 데노수맙은 태아 안전에 대한 근거가 부족하므로 사용을 권고하지 않는다. 임신 중에는 칼슘과 비타민D 제제를 제외한 골다공증 치료 약제 사용을 권고하지 않는다. 동물 실험에서 임신한 쥐에서 비스포스포네이트를 사용하였을 때, 태생기동안 골격계의 골화와 석회화 과정에서 이상이 발생하였다[76]. 임신 전 혹은 임신 초기에 비스포스포네이트에 노출되었던 임신부를 대상으로 전향적으로 분석한 결과, 비스포스포네이트 노출 임신부와 비노출 임신부 사이에 임신 결과와 기형아 발생의 차이는 관찰되지 않았다[77,78].

5) 핵심질문5: 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 신체계측/영상학적/생화학적 방법을 이용하여 얼마간의 간격으로 모니터링 할 것인가?

- ① 글루코코르티코이드 치료를 지속하는 환자에서 매년 골밀도 및 FRAX 를 이용한 골절 위험도 평가를 권고한다. 이 때 척추 골절을 영상학적으로 평가하기 위하여 척추 단순 X-ray 검사를 같이 시행할 것을 권고한다 [전문가 합의/B].
- ② 골다공증 약제 복용의 순응도를 평가하기 위해서 정기적인 진료를 통한 경과 관찰을 권고한다[전문가 합의/B].
- ③ 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 생화학적 방법을 이용한 치료 반응 모니터링은 근거가 부족하다 [전문가 합의/I].

글루코코르티코이드 치료를 지속하는 모든 환자에서 매년 골밀도 검사 및 FRAX 를 이용한 골절 위험도 평가를 권고한다[전문가합의/B]. 골밀도는 이중에너지 X선 흡수계측법(dual-energy x-ray absorptiometry, DXA)을 이용하

여 요추와 대퇴골 부위를 촬영한다. 이 때 척추 골절을 영상학적으로 평가하기 위하여 척추 단순 엑스선 검사를 같이 시행할 것을 권고한다[전문가 합의/B]. 골다공증 약제 복용의 순응도를 평가하기 위해서 정기적인 진료를 통한 경과 관찰을 권고한다[전문가 합의/B]. 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 골교체 표지자와 같은 생화학적 방법을 이용한 치료 반응 모니터링은 근거가 부족하다[전문가 합의/I].

6) 핵심 질문6: 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 중 골절 위험도를 재평가하여 낮은 골절 위험도로 확인되었을 경우 골다공증 치료 약제 중단을 고려할 수 있는가?

치료 중인 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 글루코코르티코이드 투여가 중단되고, 재평가한 골절위험도가 낮을 때(low fracture risk) 골다공증 치료 약제의 중단을 고려할 수 있다. 골다공증 치료 약제의 중단은 환자의 위험-이익을 판단하여 환자마다 개별화되어야 한다[전문가 합의/B].

치료 중인 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자에서 글루코코르티코이드 투여가 중단되고, 재평가한 골절위험도가 낮을 때 골다공증 치료 약제의 중단을 고려할 수 있다[전문가 합의/B]. 골다공증 치료 약제의 중단은 환자의 위험-이익을 판단하여 환자마다 개별화되어야 한다[전문가 합의/B]. 즉, 40세 이상의 성인에서 글루코코르티코이드 투여를 중단하고 재평가한 골밀도 T-값 > -2.5 이고, 글루코코르티코이드 용량으로 보정한 FRAX 결과 10년 주요 골다공증 골절 위험도 < 10%, 10년 대퇴골 골절 위험도 ≤ 1% 일 때, 골다공증 치료 약제 중단을 고려할 수 있다. 40세 미만 성인에서는 글루코코르티코이드 투여를 중단하였을 때, 낮은 골밀도(Z 값 < -3.0), 이전 골절력, 저체중 등의 위험요소가 없는 경우에 골다공증 치료 약제 중단을 고려할 수 있다. 중등도 이상의 골절 위험도를 가진 경우에는 글루코코르티코이드를 중단하였다 하더라도 위험-이익을 고려하여 골다공증 치료 약제를 유지하도록 한다.

7) 핵심 질문7: 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료 실패를 어떻게 정의할 것인가?

- ① 40세 이상의 성인 환자에서 다음과 같은 경우 초기 치료 실패로 정의한다. 경구 비스포스포네이트 치료 시작 후 2번 이상의 골다공증성 골절의 발생하거나 치료 시작 12개월 후 골다공증성 골절이 발생하는 경우 또는 추적 골밀도 결과에서 의미 있는 골밀도 감소 ($\geq 10\%$ /년)하는 경우에는 다른 종류의 치료 약제의 사용을 고려할 수 있다[전문가 합의/B].
- ② 5년간의 비스포스포네이트 사용 후 재평가한 골절위험도가 중등도 이상일 때 적극적인 골다공증 치료를 지속한다[전문가 합의/B].

40세 이상의 성인 환자에서 경구 비스포스포네이트를 시작하고 2번 이상의 골다공증성 골절이 발생하거나, 12개월이 지난 이후 골다공증성 골절이 발생한 경우, 또는 추적 골밀도 결과에서 의미 있는 골밀도 감소 ($\geq 10\%$ /년)가 있는 경우 초기 치료 실패로 정의하고, 다른 종류의 약제로 변경을 고려할 수 있다[전문가 합의/B].

40세 이상의 성인에서 경구 비스포네이트제제를 5년간 사용한 후 재평가한 골절위험도가 중등도 이상일 때는 적극적인 골다공증 치료를 지속한다[전문가 합의/B]. 이 경우 휴약기를 갖지 않고 사용하던 경구 비스포스포네이트를 지속적으로 유지할 수 있으며, 환자의 복용 순응도나 약제 반응을 고려하여 정주 비스포스포네이트나 다른 골다공증 약제로 변경 가능하다.

고 찰

본 지침은 글루코코르티코이드를 사용하거나 사용할 계획인 환자들을 진료하는 모든 임상 의들에게 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 일차 예방 및 치료에 대한 표준화된 진료지침을 제시하여 효율적인 치료를 증진시킬 목적으로 개발되었다. 본 지침의 일차적인 의의는 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자를 진료하는 모든 임상 의들이 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 위험성을 인식하고 골절 위험이 높은 대상을 찾아내어 적절한 치료를 받도록 하는데에 있다. 즉, 그 동안 골다공증의 치료는 주로 골밀도 등 영상학적 검사를 통해 골량을 평가하여 골량이 감소된 환자를 대상으로 시행되었으나 본 지침에서는 골절위험도 평가를 통해 골절 위험이 높은 환자를 대상으로 치료하도록 하였다. 이것은 글루코코르티코이드 유발 골다공증의 병태생리학적 특성상 글루코코르티코이드에 의한 골량의 감소를 예방하는 것이 임상적으로 중요하기 때문이다.

본 지침의 제정을 위해 대한골대사학회와 대한류마티스 학회가 공동으로 이 분야의 전문가들을 위원으로 하는 개발위원회와 실무위원회를 구성하였고 한국보건의료연구원의 임상진료지침 개발 매뉴얼에 따라 문헌 검색과 수용

제작의 과정이 시행되었다. 본 지침은 19세 이상의 성인을 대상으로 글루코코르티코이드를 투여받는 기간 동안의 골절위험도의 평가와 모니터링, 골절 예방을 위한 치료에 대한 권고안을 포함하고 있다.

본 지침에서는 40세 이상에서 경구 비스포스포네이트가 일차 약제로 권고되었다(I/A). 일부 골다공증 지침에서는 글루코코르티코이드 유발 골다공증과 같은 고위험군에 대해 주사 비스포스포네이트나 테리파라티드, 데노수맙의 사용을 일차적으로 권고하고 있다[79]. 하지만, 현재까지 발표된 주요 임상 연구의 골절 감소 효과, 안전성, 비용 등을 고려할 때 경구 비스포스포네이트가 가장 높은 근거 수준을 가지고 있음을 알 수 있다.

본 진료지침은 많은 한계를 가지고 있으며 많은 추가 연구가 필요하다. 첫 번째로, 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 대한 국내 임상 연구가 많이 부족한 실정이었으므로 본 지침은 외국 지침들을 수용 제작하는 방식으로 개발되었다. 하지만, 외국 지침들에서도 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 특화된 골절에 대한 임상 연구와 역학 연구 결과는 매우 제한적이다. 특히 글루코코르티코이드를 투여받는 환자들을 대상으로 하여 골절을 일차 목표로 하는 임상 시험이 필요하다. 물론, 동일한 약제를 사용하였을 때 글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상 시험과 비글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상 시험의 상대적 골절 감소 효과가 서로 비슷하다는 점은 비글루코코르티코이드 유발 골다공증 임상 시험 결과를 글루코코르티코이드 유발 골다공증 환자들에게 일반화할 수 있다는 근거가 될 수 있다. 하지만, 이러한 추정은 실제 치료에 의한 임상적 이익을 추정하는데 정확하지 않다. 두 번째로, 본 지침에서는 미국에서 사용 중인 FRAX의 치료 기준을 그대로 수용하였다. 즉, 10년 주요 골절위험도와 대퇴골 골절 위험도를 각각 10% 이상과 1% 이상으로 하였다. 이 기준을 FRAX에서 역산을 하게 되면 연령에 따라 대략 어느 정도의 골밀도를 가진 경우에 치료 대상이 되는지를 추정해 볼 수 있다. 예를 들면, 체질량지수 25 kg/m²인 우리나라 여성들 중 글루코코르티코이드를 투여받고 있으면서 다른 위험 인자가 전혀 없다면, 40세 이상에서 대퇴골 골밀도의 T-값이 -2.0 이하인 경우는 모두 치료 대상이 되며 50세 이상은 T-값이 -1.5 이하, 65세 이상은 T-값이 -1.0 이하, 80세 이상은 모든 경우에 치료 대상이 된다. 하지만, 아직 우리나라의 골다공증 환자에 대한 FRAX의 치료 기준이 확립되지 않은 실정이므로 이에 대한 연구와 함께 FRAX의 단점을 보완하고 보다 정교하게 골절 위험도를 평가하는 방법이 개발되어야 한다. 세 번째로, 지금까지 40세 미만 성인들에 대한 골절 연구는 거의 없고 골절위험도를 평가할 수 있는 수단도 없는 실정이다. 이러한 제한점들 때문에 본 지침의 대부분의 권고안의 근거 수준은 중등도(II) 또는 전문가 합의였다.

본 지침에서는 칼슘과 비타민 D를 폐경 후 골다공증 환자에 준하여 투여할 것을 권고하였으나 그 근거 역시 충분하

지 않다. 칼슘과 비타민 D 보충에 의한 심혈관계 위험에 대한 잠재적인 염려가 있지만 글루코코르티코이드를 투여받는 환자들은 글루코코르티코이드에 의해 칼슘 요배설이 증가되므로 적절한 칼슘의 섭취가 더 중요할 수 있다. 따라서, 글루코코르티코이드를 투여받는 환자들의 칼슘과 비타민 D의 적절한 보충과 위험에 대한 연구가 필요하다. 그 외에도 글루코코르티코이드를 투여 받는 환자들의 연령이나 성별에 따른 골절 위험의 차이에 대해서, 글루코코르티코이드 사용자들의 골절 위험을 평가하는데 있어 척추 영상검사의 역할에 대해서, 가임기 여성의 골다공증 약제의 태아 위험성에 대해, 글루코코르티코이드를 투여받는 소아에서 골에 대한 약물 치료의 역할에 대해서도 많은 연구가 필요하다.

현재 국내에서는 골밀도 측정시 T-값이 -2.5이하이거나, 방사선 촬영 시 골다공증성 골절이 확인되는 경우에만 골다공증 치료약제가 보험급여로 인정된다. 하지만, 앞서 설명했듯이, 글루코코르티코이드에 의한 골절 발생 위험은 골량의 유의한 감소가 나타나기 전에 증가하기 때문에[3], 골밀도 검사 결과만을 가지고 글루코코르티코이드 유발 골다공증 치료를 결정한다면, 많은 환자들을 과소평가될 수 있다. 따라서, 향후 글루코코르티코이드를 장기적으로 복용하는 환자들과 같이 골절 발생 위험이 높은 환자들에게 골다공증 약제의 보험급여가 확대될 수 있도록 점진적인 제도적인 개선이 필요하다. 또한, 글루코코르티코이드 유발 골다공증 예방과 치료에 대한 수행 정도를 평가할 수 있는 효율적인 질 지표 개발이 필요하다.

결론적으로, 글루코코르티코이드는 모든 임상의들이 관심을 가져야 하는 문제이며 환자들도 그 위험성을 인식해야 한다. 글루코코르티코이드를 투여 받는 모든 환자들을 대상으로 골절 위험을 평가하여 선제적으로 골량의 감소를 예방하는 시도가 적극적으로 이루어져야 한다.

ACKNOWLEDGEMENTS

The Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean College of Rheumatology financially supported the development of this guideline. However, those did not affect the content of the guideline.

CONFLICT OF INTEREST

Yoon-Kyung Sung has received financial support for clinical research sponsored by Pfizer within the last 2 years. Dong Ah Park has participated in development of headache clinical practical guideline for methodology consultation. The other authors declare no conflict of interest. If a committee member would receive research funding, the member does not participate in the dis-

cussions and votes when discussing the company drug.

REFERENCES

1. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
2. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-83.
3. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:3224-9.
4. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323-8.
5. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
6. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:2168-74.
7. Salerno A, Hermann R. Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. Update and review of the medical literature. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1361-72.
8. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e647.
9. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000;93:105-11.
10. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
11. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
12. Kim D, Cho SK, Park B, Jang EJ, Bae SC, Sung YK. Glucocorticoids are associated with an increased risk for vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018;45:612-20.
13. Weinstein RS. True strength. *J Bone Miner Res* 2000;15:621-5.
14. Leslie WD, Manitoba Bone Density Program. The importance of spectrum bias on bone density monitoring in clinical practice. *Bone* 2006;39:361-8.
15. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61.
16. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1095-110.
17. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005;98:191-8.
18. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML, Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-6.
19. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963-8.
20. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. Guidance for development of clinical practice guidelines, version 1.0. Seoul, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2011.
21. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
22. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian J, Boonen S, Borgström F, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:2257-76.
23. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
24. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014;81:493-501.
25. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Goncalves H, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:580-93.
26. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese society for bone and mineral research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014;32:337-50.
27. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016;68:1-39.
28. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol* 2010;63:1308-11.
29. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12:43.
30. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22:809-16.
31. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. Glucocorticoid excess affects cortical bone geometry in premenopausal, but not postmenopausal, women. *Calcif Tissue Int* 2008;82:182-90.

32. Fassio A, Idolazzi L, Jaber MA, Dartizio C, Viapiana O, Rossini M, et al. The negative bone effects of the disease and of chronic corticosteroid treatment in premenopausal women affected by rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2016;68: 65-71.
33. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
34. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
35. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. *J Bone Miner Res* 2001;16:104-12.
36. Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000;15:1645-9.
37. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol* 1996;23:995-1000.
38. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
39. Braun JJ, Birkenhäger-Frenkel DH, Rietveld AH, Juttmann JR, Visser TJ, Birkenhäger JC. Influence of 1 alpha-(OH)D3 administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment; a double blind controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:265-73.
40. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9: 75-81.
41. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008;35:2249-54.
42. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
43. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
44. Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrameijer N, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006;17:716-23.
45. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705-14.
46. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, Chua SH, Koh ET, Chan YH, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2012;148:307-14.
47. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
48. Yamada S, Takagi H, Tsuchiya H, Nakajima T, Ochiai H, Ichimura A, et al. Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients. *Yakugaku Zasshi* 2007;127:1491-6.
49. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
50. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
51. Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095-104.
52. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:445-54.
53. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:954-61.
54. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:165-75.
55. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355: 675-84.
56. Yilmaz L, Ozoran K, Gündüz OH, Uçan H, Yücel M. Alendronate in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and glucocorticoids. *Rheumatol Int* 2001;20:65-9.
57. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
58. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.

59. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
60. Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen J, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2012;41:260-6.
61. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50:289-95.
62. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
63. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-5.
64. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
65. Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone* 2011;48:966-71.
66. Edwards MH, McCrae FC, Young-Min SA. Alendronate-related femoral diaphysis fracture--what should be done to predict and prevent subsequent fracture of the contralateral side? *Osteoporos Int* 2010;21:701-3.
67. Goh SK, Yang KY, Koh JS, Wong MK, Chua SY, Chua DT, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.
68. Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775-85.
69. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008;39:224-31.
70. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
71. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
72. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-55.
73. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
74. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872-5.
75. Mok CC, Ying KY, To CH, Ho LY, Yu KL, Lee HK, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:778-84.
76. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60:68-73.
77. Levy S, Favez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone* 2009;44:428-30.
78. Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006;22:578-9.
79. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract* 2016;22:1-42.