

Bisphosphonates 於治療骨質疏鬆症

之安全性考量

賴文琪 林珍芳

一、前言

含氮 bisphosphonates 藥物如 alendronate、risedronate、ibandronate 對於停經後之骨質疏鬆症效果很好，也是目前停經後骨質疏鬆症的標準療法。Bisphosphonate 療法在臨床上已確定可增加骨密度，抑制骨更替(bone-turnover marker)，及減少骨折風險。含氮 bisphosphonate 經由抑制 farnesyl diphosphate synthase，而拮抗 prenylation of guanosine triphosphate-binding proteins 而 disrupting several cellular processes，而產生破骨細胞之抗骨噬活性。

停經後之骨質疏鬆為慢性的；因此，安全，方便與長期的治療是必須的。口服 bisphosphonate 的用藥指示特別指出必須在空腹時服用，不可併服其他藥物，以大量水吞服，且服藥後病人須保持直立的姿勢達一小時。當病人未依照指示服藥時，可能會發生上消化道不適的不良反應，且也許因此而停藥。服藥持續性差的病人可能會比較持續服藥的病人有高於 16% 的骨折機率與高出 14% 的住院費用。

在臨床試驗評估 risedronate 及 alendronate，沒有證據有任何緊急的特別不良反應，而因不良反應而停藥的比例跟 placebo 差不多。在一個研究，219 位骨質疏鬆門診的病人做問卷調查，全部使用 risedronate 的人裡有 38% 有發生過不良反應，而上胃腸道為最常見的不良反應。在另一個研究，19% 的病人因不良反應停用 alendronate。因此，限制不良反應的可能性可增加續用性，以達到有效性。雖然口服 bisphosphonate 於治療停經後骨質疏鬆是有效且安全的。靜脈注射投與途徑對於無法遵守用藥指示患者，可提供另一個取代的方案。且 bisphosphonate 已發展出新的注射劑型，如 Bonviva 一季一次劑型，而 alendronate 正在發展一年一次劑型。然而，關於靜脈注射劑型須考量的有類流感症狀、或急性反應 (acute-phase reaction)、腎毒性、頷骨壞死。以下就來討論這些 bisphosphonates 相關的不良反應。

二、上胃腸道耐受性(Upper Gastrointestinal Tolerability)

Alendronate，自 1993 年 9 月之後有口服劑型，已有許多有效性與安全性資料。上市後分析，發現了食道方面的不良反應。在 475000 位病人中，有 1213 位有發生不良反應，而其中 199 位為食道方面問題，51 位有嚴重食道潰瘍、食道炎或腐蝕性食道炎。內視鏡檢查發現 36 位病人食道炎是因為化學因素所致。停用 alendronate 並治療食道的不適症狀後，大部分病人恢復。大部分有食道併發症的病人顯示出他們未遵守用藥指示吃藥時喝大量的水或保持直立。根據此上市後研究，此藥應在病人一早起床後服藥，並遵照服藥指示。如果不正確服藥(未

配水喝或躺下)，藥物可能會長時間接觸食道黏膜，或發生食道蠕動機能降低，而造成食道不適。

因此，bisphosphonate 對於食道異常會延遲排空或蠕動不佳的病人是為禁忌。然而，有一些關於 alendronate 食道嚴重不良反應，甚至當病人明顯是遵守用藥指示服藥的，所以持續上市後監控是需要的，以辨別哪些人有發生嚴重不良反應的危險。

雖然 UGI 不良反應在 bisphosphonate 治療期間發生率高，要注意的是在年老女性的高發生率。The Large-scale Fracture Intervention Trial，使用 alendronate 5 mg/day，兩年後劑量增加至 10mg/day，整體 UGI 不良反應發生率為 46.2%(placebo), 47.5%(alendronate)。食道部分不良反應發生率為 9.4%(placebo), 10%(alendronate)。即使病人為 UGI 不良反應發生之高危險群，如大於或等於 75 歲，有 UGI 病史，使用 NSAID，alendronate 也不會增加 UGI 不良反應。此外，獲得藥物不良反應的相關知識對病人是很重要的，他們可能會因此對 UGI 不良反應較有警覺性，也因此可能使得發生率看起來更嚴重。

Taggart 從 9 個隨機有安慰劑控制組的 risedronate 治療骨質疏鬆（停經後及 glucicorticoid 引起的）研究將近 10000 位病人，來分析 UGI 安全性資料。61% 的病人有 GI 疾病病史，而 38.7% 的病人則正發生 GI 疾病(at baseline)，病人發生 GI 不良反應 AE 的比例為 29.6% (placebo), 29.8% (risedronate)。使用 NSAID 並未與 placebo 增加 UGI 事件有相關性。在這 9 個臨床研究，有 349 位病人有進行內視鏡檢查，167 位為 placebo，182 為 risedronate 組。大部份這些病人有 GI 病史以及/或使用 NSAID，而在 placebo 與 risedronate 在發炎，食道胃或十二指腸的糜爛或潰瘍沒有統計上差異。

在兩個短期使用 alendronate 或 risedronate 治療的病人，內視鏡檢查顯示 UGI 糜爛或潰瘍的程度低。其中一個研究使用 placebo 及 placebo with aspirin 來作為比較組，並使用 standardised oesophageal scores 來比較各組。然而，alendronate 與 risedronate 比 aspirin 有較低的胃與十二指腸潰瘍記分(scores)。第二個研究，無 placebo controlled，每日 alendronate 比 risedronate 有較低的 UGI 潰瘍發生率，雖然平均食道及十二指腸內視鏡記分(scores)是相似的。

FACT，比較 alendronate 與 risedronate 一週一次之劑型。這個研究有 41% 有併用 NSAID，有 25% 之前有 UGI 問題。這兩個藥耐受性都很好，而在 UGI 不良反應上無統計上差異(22.5% alendronate, 20.1% risedronate)；而因不良反應停藥的數量也無統計上差異(2.5% alendronate, 3.0% risedronate)。然而，另一個研究 alendronate 併用 NSAID，比 alendronate alone，有 1.7 倍可能產 UGI 異常的危險。事實上，alendronate 及 naproxen 併服有協同的致潰瘍作用。

兩個比較 placebo 與 ibandronate 之安全性。在 phase I 每個月口服劑量研究，在 144 人中，整個 AE profile 是相似的。第二個 BONE study，在測試每天及間歇(intermittent)服用。將近 30% 有 GI 病史，UGI 發生率為 31.1%(placebo), 31%(daily), 30.4%(intermittent)。最常發生的為消化不良，食道炎，嘔吐及 GI 疼

痛。食道炎發生率:1%(placebo), 1.5%(daily), 1%(intermittent)。在本研究未發現使用 aspirin 或 NSAID 與 UGI 發生率的關係。

在一改善 bisphosphonate 順從性的研究，將服用間隔拉長，從每日到每週到每月，由比較口服 alendronate 10mg/每日劑型，35mg/一周二次，70mg 每週一次劑型，發現在每週劑型有較少嚴重 UGI 不良反應，也較少發生食道炎，不過此差異無統計上差異。一為期兩年的研究比較 risedronate 一天一次及一週一次，發現在 UGI 不良反應發生率無統計上差異。UGI 不良反應在臨床試驗發生率於 placebo 與治療目標兩者相近。UGI 不耐受性，可藉由為病人及照護者解釋遵從服藥指示的重要性，而降低其發生率。

三、腎毒性(Renal Toxicity)

靜脈注射 bisphosphonate 為目前治療惡性高血鈣的標準療法以及預防癌症病人惡化之骨轉移。在這些病人中，早期的 bisphosphonate(eg., etidronate and clodronate)需要服用較高的劑量，而近期的 bisphosphonate, zoledronic acid, 則是跟急性腎衰竭有關。兩個關於使用 zoledronic acid 的癌症病人長期的研究，報告腎毒性(注射 zoledronic acid 8mg Q3w)；由於這些安全性的考量，後來這劑量改為 4mg，這被發現有較佳腎安全性。在另一個停經後且骨質密度低的婦女，注射 zoledronic acid 一季一次(0.25mg, 0.5mg, 1mg)，一年兩次(2mg)，以及一年一次(4mg)則未發現會損害腎功能。

靜脈注射 Ibandronate 2mg bolus 或 6mg 緩慢注射超過一小時，顯示無腎毒性之證據，且其安全性近似於 placebo 於轉移性骨疾病的病人之影響。另一個研究關於 312 個骨轉移病人，其臨床上有意義之腎不良反應在 ibandronate 與 placebo 發生率都很低(4%; 4.5%)，且沒有人因此停藥。進一步，當 ibandronate 注射超過 15 分鐘，在 20 位轉移性骨疾病病人中相對高的劑量(6mg)使用後三天期間，顯示無腎功能不良反應。自從 6mg 的劑量被 FDA 核准於 ibandronate 一季一次施打的劑型於停經後骨質疏鬆症，可能腎毒性較低。所以，目前沒有腎毒性與 ibandronate 有相關性，但腎毒性仍須嚴密監控。事實上，在 DIVA 研究中比較口服與一個月兩次(2mg)及一季一次(3mg)靜脈注射 ibandronate 劑型之安全性，發現腎與泌尿方面不良反應的總發生率很低(3.9% for daily, 4.5% bimonthly, 3.2% quarterly)。

四、類流感疾病(Influenza-like illness)

這一項包含症狀如疲倦，發燒，寒顫，肌肉痛與關節痛，而且常被當作「acute-phase reaction 急性期反應」。類流感疾病通常跟靜脈注射 bisphosphonate 有關，但也可能發生在口服 bisphosphonate。這些症狀短暫且有自限性，通常持續 1 到 3 天。一般而言，在之後再接受後續的 bisphosphonate 注射，症狀不會再出現。acute-phase reaction 的機轉與 bisphosphonate 有關，可能是因為抑制 mevalonate pathway，因此 bisphosphonate 引起快速且大量的產生發炎物質 TNF

alfa 與 interleukin-6。在給藥前給予 HMG-CoA reductase inhibitor(statin)被發現可預防這些 cytokines 過度產生，而幫助使用含氮 bisphosphonate 病人減輕類流感疾病(influenza-like illness)/急性期反應(acute-phase reaction)。

五、頷骨骨壞死(Osteonecrosis of the jaw)

骨壞死的病理學了解很少，其特徵為因為骨的死亡，而導致骨骼結構上的崩壞，失去功能以及骨頭疼痛。骨壞死最常見的原因為創傷，但它也跟類固醇的使用、放射治療、化學治療、紅斑性狼瘡，以及酒精中毒有關。骨壞死與美國每年 50 萬個關節置換手術之 10% 有關，主要受到影響的為男性，年齡則是介於 30 到 60 之間。

頷骨壞死症候群的案例首次出現於接受化療與注射 pamidronate 或 zoledronic acid 單獨使用或併用。然而，這些臨床發生的事件跟髖骨的 avascular necrosis 不同，他們通常表現口腔黏膜有開放性傷口及骨頭外露，且常發生感染。雖然大部分這些案例發生在以高劑量 bisphosphonate 注射治療的病人身上，但有一小部份癌症及骨質疏鬆病人使用口服 bisphosphonate 如 alendronate 與 risedronate 亦遭遇類似的問題。

在藥物安全部門一上市後安全性評論報告，指出 12 個病人服用口服 alendronate，一個為口服 risedronate，發生了頷骨壞死的情形。在 2005 年，US FDA 在所有的 bisphosphonates 的標示加上一警告，其中部分為：病人在使用 bisphosphonate 療法期間發生頷骨壞死應由口腔外科醫師照護。牙科手術可能會惡化病況。針對需要牙科治療的病人，目前沒有可取得資料以建議是否停掉 bisphosphonate 以減低 ONJ 的危險性。臨床上的判斷應由治療醫師根據每一個病人的益處與危險性來評估。由於使用 bisphosphonate 病人發生頷骨壞死是很難治療的，且常常跟牙科治療與不良的口腔衛生有關。

六、長期的安全性與死亡率(Long-Term Safety and Mortality)

根據 alendronate 使用超過 20 年的經驗，含氮的 bisphosphonate 於停經後骨質疏鬆病人顯示長期的安全性佳。Bisphosphonate 的作用機轉必須在作用位置上充足的藥物濃度下，才能產生作用，為了達到最大的效果，必需重複給藥。這是因為 bisphosphonate 分子結合至骨表面，然後由成骨細胞覆蓋在礦物化 matrix，藥物會變的無生命力且達不到。然而，zoledronic acid 長期的安全性分析，可能跟其他 bisphosphonates 不同，且他長期抑制骨 remodeling 的機轉仍不很清楚。考慮到 bone turnover 的過度抑制，而假設這可能導致增加感受性，而延緩非脊椎骨折的癒合。這部份的證據有一個案例報告指出，9 位使用 alendronic acid 的男女性，使用時間介於 3-8 年，有發生非脊椎的骨折。然而，這些病人中之 2 位，有使用類固醇。組織型態學檢驗(histonorphometric)骨頭切片顯示有嚴重 bone turnover 抑制作用之證據。雖然追蹤的時間並不一致，但在停用 alendronate 之後，無新的骨折發生。雖然 bone turnover 的抑制作用很少見，醫師還是應該對這

可能的不良反應有警覺性，尤其是併有其他疾病或是病人有併用其他藥物如類固醇。

最後，一回溯性研究三個試驗將近 8000 個病人，發現在 risedronate 與 placebo 因心血管或其他原因的死亡率並無差異。而在因肺癌死亡部分 risedronate 2.5mg 比 placebo 及 risedronate 5mg 較多，但這部份可能有誤差，因為 risedronate 5mg 並無增加肺癌機率。

七、結論

為了改善治療的續用率，必須要簡化與組織化治療的方法策略，且應考慮到病人對於不良反應的感受。整體來說，bisphosphonate 的安全性與耐受性佳，且長期的治療劑量並未有嚴重不良反應或死亡的危險性。常見且受注目的不離反應為 UGI 不耐性，但若嚴格遵守用藥指示則可將此併發症減至最低。注意 UGI 不良反應不僅增進醫病關係，且會因減少不良反應發生率而增進遵從性。

目前治療停經後骨質疏鬆的選擇有 alendronate、risedronate 每日口服一次、每週一次，以及 ibandronate 一個月口服一次或一季注射一次劑型，可根據病人的喜好的使用方式來選擇投藥劑型。若使用靜脈注射劑型，醫生或其他醫療人員也應警告病人少見的不良反應如類流感疾病(influenza-like illness)/急性期反應(acute-phase reactions)，腎毒性及頷骨壞死發生的可能性。

摘錄自 Safety Considerations with Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis. *Drug Safety*. Volume 30(9), 2007, pp 755-763.