

間歇性投予雙磷酸類藥物治療停經後婦女的骨質疏鬆症 (Intermittent bisphosphonate therapy in postmenopausal osteoporosis)

文/ 翁鼎鈞
審閱/ 顧志政

一、前言

最近二十年期間，許多藥物已被授予商標授權用來治療骨質疏鬆症，而雙磷酸鹽類藥物(Bisphosphonates)是在這其中最廣泛被使用的。不論是含胺基之雙磷酸類(aminobisphosphonate)或是非含氮基之雙磷酸類(non-nitrogen-containing bisphosphonate)，其主要的的作用都是抑制蝕骨細胞再吸收，致使成熟的蝕骨細胞再吸收骨質的活性降低及誘導蝕骨細胞的凋亡。每天口服雙磷酸類藥物雖已經明確的顯示可以降低患有骨質疏鬆症之女性的骨折，但因其用量頻繁外，在服藥的過程中也限制重重，包括空腹搭配大量開水服用、服用後必須直立半小時、與其他藥物服藥間隔半小時等規矩，對病患生活造成極大的不便，尤其是服藥後引發的明顯腸胃道副作用更是令人無法忍受，都是導致約一半的病人停止治療一年以上的的原因，骨折的風險也就因此而增加，所以為了解決這種困境，市場上紛紛研發出能夠間歇性給予的雙磷酸鹽藥物，而此篇論文主要是探討間歇性給予雙磷酸鹽類藥物是否能成為骨質疏鬆症的首選治療呢？

二、沿革

15-20年前，雙磷酸鹽類藥物初次被使用來預防或治療骨質疏鬆症，其所採用的用法就是間歇性給藥，第一篇發表的論文報告指出，早期停經後婦女於每天口服 100mg 的 tiludronic acid 連續投予 6 個月，之後經過一年的追蹤發現，tiludronic acid 對於腰椎的骨質密度(bone mineral density; BMD) 並無顯著的影響($+1.33 \pm 0.8\%$)，而安慰劑組卻明顯的降低骨質密度($-2.1 \pm 0.8\%$)。這個帶著眾人期望的化合物更進一步被研究在停經後的骨質疏鬆症婦女中，經過長期關鍵性的試驗其初步使用的劑量與抗骨折效力的相關性，這個研究指出，每天口服 50 或 200 mg 的 tiludronic acid，每個月投予七天，結果也是不會降低脊椎骨折的發生率或增加骨質密度。儘管間歇性給予靜脈注射 pamidronic acid 並非骨質疏鬆症的正統適應症療法，但此療法也在歐洲及北美行之超過 20 年，而此化合物卻從未有研究顯示出，其對於骨質疏鬆症病人抗骨折的效力為何。由目前的研究指出，靜脈注射給予 pamidronic acid 30 mg 連續三天用於有脊椎壓碎性骨折的患者，前七天時疼痛會快速的被緩解，且此效果亦可維持 30 天，但對於骨質疏鬆症的治療，仍缺乏一個長期

性的抗骨折效力研究。

三、 Alendronic Acid and Risedronic Acid

每天口服投予 alendronic acid 於停經後婦女的兩個大型族群(一個族群是已經有潛在性的脊柱骨折，另一個是沒有)，其抗骨折之效力已經很明確的被得知，在這一個研究中，包含了 2027 個患有骨質疏鬆症的婦女，每天先給予 5mg 之 alendronic acid 持續兩年，而後再給予 10mg 之 alendronic acid 持續治療，其新的脊柱骨折及臨床脊柱骨折的發生率都被降低，儘管沒有降低所有的非脊柱骨折之危險性，但仍可觀察到髖骨及腕骨的骨折發生率降低。在另一個 FIT (Fracture Intervention Trial) 中，包含了 4432 個骨質密度較低但尚未有脊柱骨折發生的婦女，alendronic acid 其抗骨折之效力也獲得同樣的證明。在另一個雙盲性試驗中，總共有 1258 個患有骨質疏鬆症之停經後婦女進行為期兩年的試驗，這個試驗目的主要在研究每週一次口服 70 mg、每周兩次口服 35 mg 及每天口服 10 mg 的 alendronic acid，其治療的效力及安全性。經過 1 年及 2 年試驗後發現，這三種不同劑量之給予方式，其增加腰骨、髖骨及全身性的骨質密度結果和降低骨轉化率 (Bone turnover marker) 是相似的，一週一次及每天一次的療法，其腸胃耐受性也是相似。針對白人婦女及患有更年期後骨質疏鬆症的日本婦女，每週口服 35 mg 及每天口服 5 mg 之 alendronic acid 其預防骨質疏鬆症的治療結果是相等的；而 risedronic acid 其抗骨折效力及腸胃道之耐受性，在經過多個試驗後，結果也和 alendronic acid 相似。FACT 試驗 (Fosamax Actonel Comparison Trial) 結果顯示，每週一次劑量 (70 mg) 的 alendronic acid 比每週一次劑量 (35 mg) 的 risedronic acid 更可增加髖部大轉子 (hip trochanter) 與脊柱之 BMD 及降低骨轉化率，而其對於腸胃道之耐受性是相似的。

四、 Ibandronic Acid

對於患有脊柱骨折之停經後婦女，每天投予 ibandronic acid 2.5 mg 及每隔一天間歇性投予 ibandronic acid 20mg (每三個月連續投予 12 個劑量) 可顯著降低三年之脊柱骨折危險性 (分別為 62 及 50%)。每週投予一次 ibandronic acid 20 mg，可顯著降低骨轉化率及增加髖骨之 BMD。每月投予一次 ibandronic acid 100 mg 或 150 mg，其增加脊柱及髖骨 BMD 之效力至少和每天投予一次 ibandronic acid 2.5 mg 一樣，但有趣的是，每月投予一次 ibandronic acid 150 mg 會比每月投予一次 ibandronic acid 100 mg 或每天投予一次 2.5 mg 顯著的增加近端股骨骨質密度 (包含 total hip、femoral neck、trochanter)，且對於增加骨質密度的

產率及抑制 type I collagen (CTX) 之 serum C telopeptide 皆都是較佳的，對於腸胃道之耐受性也都非常好。若是間歇性給予每兩個月一次 2 mg 或是每三個月一次 3 mg ibandronic acid 之注射，其抗骨折的效力及對腸胃道的耐受性皆與每天口服 2.5 mg 相當。

五、 Zoledronic Acid

Zoledronic acid 是為目前臨床使用中最強效的雙磷酸類藥物，已知其靜脈注射可用於治療惡性腫瘤之高血鈣症，且對於治療 Paget 氏症 (Paget's disease) 之結果比每天給予 risedronic acid 明顯的好很多。在 phase II 的研究中發現，靜脈注射 0.25、0.5、1 mg zoledronic acid 給予低骨質密度的停經後婦女 3 個月期間，其脊柱及股骨的骨質密度都比安慰組增加 3-5%。在另一個為期 12 個月的研究中發現，給予單一劑量 4 mg 或是多次給予小劑量之 zoledronic acid 對於抑制骨轉化率及增加骨質密度的結果皆相似，因此也更有證據提出 zoledronic acid 用於治療骨質疏鬆症也許可以一年一次，而後 phase III 的有效度及安全性試驗也發現，儘管一年一次注射 5 mg zoledronic acid 持續三年，其脊柱、非脊柱和髖股骨折比率皆明顯降低，且其副作用亦無明顯的增加。

六、 Osteonecrosis of the Jaw

雖然曾有報告指出用雙磷酸鹽類藥物治療的病患出現極少見的下顎骨壞死(ONJ; osteonecrosis of the jaw)之案例，但大部分報告指向拔牙或其他牙科手術後癌症病患。下顎骨壞死的發生有許多完整紀錄的危險因子，包括癌症診斷、合併療法（如化學療法、放射線療法、皮質類固醇）及合併發生的狀況（如貧血、凝血病變、感染及已存在的口腔疾病）。故 FDA 建議需使用注射之 bisphosphonate (Pamidronic acid、Zoledronic acid) 的癌症病人，在使用之前先做齒部檢查，並在治療期間避免侵入性的齒部治療。雖然肇因無法確定，但仍應謹慎小心，避免因牙科手術而延長復原時間，不論是持續性或是間歇性注射雙磷酸鹽類藥物於骨質疏鬆症的病人，皆須謹慎評估其長期使用之危險性/益處的比率。

七、 結論

雖然以上的結果並無強烈證據指出，這些雙磷酸鹽類藥物在治療骨質疏鬆症的效果上是否有明顯的差異，但在許多研究中使用 ibandronic acid、zoledronic acid 七天以上的療程卻是有明顯的優勢存在，因此也需要更進一步的研究來釐清這些雙酸鹽類藥物在引起下顎骨壞死的相異性。

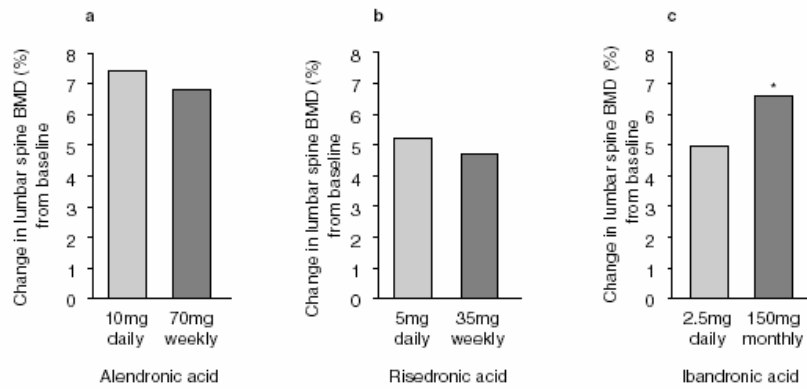


Fig. 1. Changes in lumbar spine bone mineral density (BMD) in weekly and monthly oral bridging studies: (a) alendronic acid (completer population, 2 years);^[24] (b) risedronic acid (intent-to-treat population, 2 years);^[25] (c) ibandronic acid (per-protocol population, 2 years).^[42] * p = 0.002.