·综 述·

双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症药物假期的研究进展

郝鹏飞，霍建忠*，季兴华
（山西医科大学附属大医院骨科，太原 030032）

【摘 要】 骨质疏松症是绝经后妇女和老年男性的常见病。双膦酸盐是治疗骨质疏松症的一线药物，其具有残留作用，在用药结束后仍可发挥抑制破骨细胞功能的作用。尽管双膦酸盐类药物的用药安全性已被证实，但长期使用可出现一些潜在不良反应，包括非典型性股骨骨折及双膦酸盐性下颌骨坏死等，这已引起越来越多专家的注意。施行药物假期的目的是在尽可能保证骨质疏松患者骨量及骨密度的情况下减少使用双膦酸盐类药物的使用，以期将其长期使用可能带来的不利因素降到最低。在药物假期期间，应合理监测相关骨指标，如有骨密度值明显降低或者新发骨折，即应立刻开始重新治疗。

【关键词】 骨质疏松；双膦酸盐；药物假期
【中图分类号】 R681 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.07.123

Research progress of bisphosphonate drug holiday in treatment of osteoporosis

HAO Peng-Fei, HUO Jian-Zhong*, JI Xing-Hua
(Department of Orthopedics, Shanxi Dayi Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 Osteoporosis is a common disease in postmenopausal women and older men. Bisphosphonates, the first-line drug for the osteoporosis, have a residual effect and can continue to exert a persistent inhibitory effect on osteoclast function after therapy is stopped. Although bisphosphonates are proven to be generally safe, concerns have emerged about potential adverse effects related to long-term use, such as atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. The purpose of drug holiday is to reduce the use of bisphosphonates with the guarantee of good bone mass and bone mineral density for osteoporosis patients, so to minimize the possible adverse effects of long-term use. During the drug holiday, relevant bone indexes should be properly monitored, and the therapy should be restarted immediately if there is a significant decrease in bone mineral density or new fractures.

【Key words】 osteoporosis; bisphosphonates; drug holiday
This work was supported by Supporting Program of Scientific and Technological Research of Shanxi Province (20150313012-1).
Corresponding author, HUO Jian-Zhong, E-mail: huojianzhong@126.com

骨质疏松症是一种由多原因引起的、以骨量减少、骨微结构退化、骨强度降低和骨折风险增高为特征的全身性、代谢性疾病，多见于绝经后妇女及老年男性[1]。根据2010年发布的《骨质疏松症防治中国白皮书》统计，我国目前有约6944万人患骨质疏松症，另有2.1亿人骨量低于正常标准。骨质疏松症导致的椎体或者髋部骨折会给家庭和社会带来沉重的负担[2]。当前老龄化趋势正席卷全球，骨质疏松症及其引发的脆性骨折已成为日益瞩目的公共健康问题。

骨质疏松症的诊断常依赖于骨密度值（bone mineral density，BMD）的测定，但BMD并不能预测骨折的发生风险。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）推荐使用骨折风险评估工具（WHO fracture risk assessment tool，FRAX）预测骨质疏松脆性骨折的发生概率，用以指导抗骨质疏松治疗。美国骨质疏松基金会2014年发布的指南认为，如果发生过骨质疏松性骨折，骨密度T值 < -2.5，或者年龄 >50岁、骨量低于正常标准（骨密度T值为-2.5～-1.0），或者根据FRAX测定的10年髋部骨折概率≥3%或10年任何主要部位的骨质疏松性骨折发生概率≥20%的绝经后妇女均应开始抗骨质疏松药物治疗[1]。

抗骨质疏松药物常见的有双膦酸盐类、雌激素、降钙素、雌激素受体调节剂、PTH 1-34等，其中双膦酸盐是目前使用最广泛的一线药物[2]，包括阿仑

收稿日期：2017-12-19；修回日期：2018-01-19
基金项目：山西省科技厅科技攻关项目（20150313012-1）
通信作者：霍建忠，E-mail：huojianzhong@126.com

膦酸钠、依班膦酸钠、利塞膦酸钠和唑来膦酸等，其对于绝经后、老龄化以及大剂量糖皮质激素使用所引起的骨质疏松症功效显著[3,4]。尽管双膦酸盐类药物的用药安全性已被广泛证实[5]，但长期使用也可能产生一些潜在的不良反应，除常见的胃食管刺激性及肾毒性外，还可能引发严重副作用，包括非典型性股骨骨折和下颌骨坏死等[6,7]。此外，双膦酸盐类药物具有独特的药理学和药代动力学特征，具有高亲和力以及半衰期长的特点[8]，这意味着在治疗停止后的一段时间内，其残余剂量亦可持续发挥作用。基于此，近年来一些专家与学者对适时暂停双膦酸盐治疗进行了诸多研究，提出了药物假期的概念。本文将对这一概念相关领域最新研究进展及目前取得的成果进行综述，旨在为临床医师提供更好的用药参考。

1 双膦酸盐类药物长期应用的临床研究

骨折干预研究（fracture intervention trial，FIT）是一项针对绝经后骨质疏松妇女进行的多中心、双盲、安慰剂对照的大规模临床试验。在本研究中，6549名股骨颈骨密度T值≤-1.6的绝经后妇女接受为期2年、5 mg/d的阿仑膦酸钠治疗后，随机分为继续用药组（10 mg/d）或接受等剂量安慰剂的对照组。结果显示，使用阿仑膦酸钠3～4年后可明显改善骨质疏松患者骨量，降低椎体或股骨颈骨折的风险[9]。FIT的延长试验（FIT long term extension，FLEX），包含了1099名之前接受过抗骨质疏松治疗大约5年的患者，随机分为阿仑膦酸钠5 mg/d组、10 mg/d组和安慰剂组（药物假期组），为期5年。结果表明，持续用药组较药物假期组而言，临床意义上（有症状）的椎体骨折发生率较低（分别为2.4%和5.3%），但二者影像学意义上的椎体骨折发生率相似（分别为9.8%和11.3%）；在非椎体骨折累积发生率方面，持续用药组（18.9%）和药物假期组（19%）基本持平。此外，持续用药组髋部BMD并未随着阿伦膦酸钠的继续使用而进一步增加，同时药物假期组患者的髋部BMD和椎体BMD虽有所下降（平均分别降低2.4%和3.7%），但仍高于10年前未治疗时的基线水平。类似的，药物假期组骨转换标志物（bone turnover markers，BTMs）虽有缓慢升高，却仍低于治疗前水平[10,11]。上述数据显示，阿仑膦酸钠的药物残留作用在一定程度上可继续降低骨重塑[10]，同时对大部分妇女来说，在阿仑膦酸钠治疗5年之后停药，骨折风险并不会明显增加。

Black等[12]为期3年的研究（HORIZON-Pivotal Fracture Trial，HORIZON-PFT）表明，每年注射1次唑来膦酸5 mg可显著降低绝经后妇女椎体骨折、髋部骨折和非椎体骨折的发生风险，提高患者骨密度，降低骨重建水平。PFT的延伸试验包含了之前的1233例患者，随机分为继续用药组（616例）和药物假期组（617例）。3年后发现，持续用药组股骨颈BMD基本保持不变，药物假期组略有下降，但仍较治疗前水平高；在椎体骨折发生率方面，持续用药组优于药物假期组，但在非椎体骨折发生率方面两组并无差异[13]。随后，Black等[14]又进行了总数为190人、为期3年的第二次延伸试验，结果表明，使用唑来膦酸9年与6年之后停药相比，2组在骨折发生率及骨量丢失方面无明显差异。

两项关于利塞膦酸钠为期3年、双盲、安慰剂对照试验（vertebral efficacy with risedronate therapy-North America and VERT-multi-national，VERT-MN）证实，绝经后骨质疏松妇女使用利塞膦酸钠5 mg/d，6个月内可显著改善椎体和髋部BMD，降低骨折发生率[15]。紧接着，VERT-MN又进行了2年的延伸试验，患者分别持续使用利塞膦酸钠或者进入药物假期。5年试验结果显示，患者的腰椎BMD随用药的延续而缓慢升高，但髋部BMD在接下来的2年中并未随着利塞膦酸钠的使用而进一步提高[16]。Mellstrom等[17]在上述基础上又进行了2年的延伸试验，发现无论治疗组还是药物假期组，双方在新发椎体骨折和股骨颈BMD方面均未见差异。

2 有关长期使用双膦酸盐类药物不良反应的报道

非典型性股骨骨折（atypical femoral fractures，AFF），即在轻微外力作用下发生的股骨小转子远端和股骨干骨折。其主要特点还包括骨折线起自外侧骨皮质，呈短横行或斜形和外侧皮质增厚[18]。美国骨矿研究学会一项长达20年（1990～2010年）的研究发现，在收集的310例非典型性股骨骨折病例当中，有94%（294例）的患者曾使用双膦酸盐类药物超过5年；同时文献报道，与使用双膦酸盐类药物6～8年的患者相比，使用10年以上的患者AFF发生率较高[19]。Koh等[20]最新研究发现，AFF在韩国使用双膦酸盐类药物女性患者中的发病率约为0.12%，且长期持续使用会增加AFF的患病风险。尽管该病发生率较低，且目前并没有证据显示长期使用（5年以上）双膦酸盐与AFF二者之间有某种必然联系，但是其潜在关联仍应引起我们注意。

根据美国口腔与颌面外科医师协会特别委员会

的定义，患者如果曾经或正在使用双膦酸盐类药物、下颌骨术前无放射性治疗史且下颌骨术后8周创面仍未愈合，即可诊断为双膦酸盐性下颌骨坏死（osteonecrosis of the jaw，ONJ）[6,21]。ONJ发病率预测研究显示，使用双膦酸盐类药物4年后下颌骨坏死的发病率会随之升高[21]。下颌骨坏死可能与用药后的骨形成受到抑制有关[20]，目前正在对该领域进行深入研究。

3 药物假期的适用人群及重新开始治疗的时间

目前，大部分关于双膦酸盐类药物假期的研究数据均仅来自FLEX以及HORIZON-PFT试验的回顾性分析，且学术界对何时停用双膦酸盐类药物以及施行多长时间的药物假期并无明确共识。美国骨矿学会认为，在施行双膦酸盐类药物假期时必须考虑以下原则：（1）应针对不同患者进行个性化的用药指导；（2）在使用双膦酸盐类药物初始治疗3～5年后应进行一次全面的骨折风险评估，以确定下一步的治疗方案[22]。Black及意大利临床内分泌医师协会推荐中低骨折风险（BMD T值≥－2.5，无骨折危险因素，无脊柱或髋部骨折史且骨转换标志物水平较低）的骨质疏松症患者可在使用双膦酸盐类药物治疗3～5年之后进入药物假期；而对于高骨折风险（BMD T值＜－2.5，有脊柱或髋部骨折史，骨转换标志物水平较高或正在接受大剂量激素治疗）的患者，在连续用药10年（口服）或者6年（注射）之后，经评估可酌情进入药物假期[5,23]。Briot等[24]认为，在规范使用唑来膦酸3年或者其他双膦酸盐类药物5年后，如果满足以下标准，则可进入药物假期：在治疗期间无新发骨折，无新的骨折危险因素，无明显的BMD下降，且在整个治疗期间股骨颈BMD＞－2.5。英国国家骨质疏松指导小组（The National Osteoporosis Guideline Group，NOGG）认为，如果在接受唑来膦酸治疗3年之后股骨颈骨密度值≤－2.5或者使用阿伦膦酸钠规范治疗5年之后经评估新发椎体骨折风险仍较高，患者应继续使用抗骨质疏松药物而不进入药物假期[25]。NOGG同时声明，＞75岁、正在使用糖皮质激素（口服泼尼松龙或其他类似药物＞7.5 mg/d）或者治疗期间有新发骨折的患者也不建议进入药物假期。

药物假期的时间长短应根据不同患者的病史和骨折再发风险的高低制定个性化的区间。全美临床内分泌医师协会在其诊断和治疗绝经后妇女骨质疏松指南中建议，接受阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠治疗5年后中低骨折风险的患者可进入为期1～2年的药物假期[26]；PFT试验数据表明，接受唑来膦酸注射3年后非高骨折风险患者可进入3年左右的药物假期[13]。Watts[3]认为，中低骨折风险患者在使用双膦酸盐类药物5年后可施行3～5年的药物假期；而高骨折风险患者可在规范治疗6～10年后进入为期1～2年的药物假期。

对于使用利塞膦酸钠、阿仑膦酸钠以及唑来膦酸的患者，应分别在进入药物假期1年、1～2年及2～3年之后重新评估骨折风险、骨密度以及骨转换标志物等指标，以便制定下一步的治疗方案[27]。目前的研究尚未提出重新开始使用双膦酸盐类药物确切时间点。一般认为，在药物假期期间患者可每年通过双能X线吸收法来测定自己的BMD，如有明显降低（T值＜－2.5）或者有新发骨折，即应立即重新开始抗骨质疏松治疗。

由于双磷酸盐类药物特殊的药理性质及长期使用可能存在的风险，药物假期的概念应运而生，但具体的施行准则与方法目前并无明确共识。综合考虑，对于年龄＜70岁、股骨颈BMD T值≥－2.5、无骨折危险因素、之前无脊柱或髋部骨折史且骨转换标志物水平较低的中低骨折风险患者，推荐连续用药5年（口服）或者3年（注射）之后进入为期3年左右的药物假期；但对于高骨折风险的患者，应当坚持使用6～10年后酌情给予1～2年的药物假期。在药物假期期间，应监测患者骨密度、骨转换标志物等指标，如有BMD明显降低（T值＜－2.5）或新发骨折，即应立刻重启治疗或换用其他抗骨质疏松药物。

药物假期的概念并不适用于其他非双膦酸盐类的抗骨质疏松药物，因为非双膦酸盐类药物的药效会在治疗中断后快速消失。

【参考文献】

[1] Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, *et al*. National Osteoporosis Foundation clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359－2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.

[2] Solomon CG, Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 374(3): 254－262. DOI: 10.1056/NEJMc1602599.

[3] Watts NB. Long-term risks of bisphosphonate therapy[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014, 58(5): 523－529.

[4] McClung M, Harris ST, Miller PD, *et al*. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday[J]. Am J Med, 2013, 126(1): 13－20. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.023.

[5] Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, *et al*. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis — for whom and for how long? [J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2051 – 2053. DOI: 10.1056/NEJMp1202623.

[6] Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, *et al*. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women[J]. JAMA, 2011, 305(8): 783 – 789. DOI: 10.1001/jama.2011.190.

[7] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, *et al*. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(3): 1294 – 1301. DOI: 10.1210/jc.2004-0952.

[8] Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2010, 1(3): 115 – 128. DOI: 10.1177/2040622310374783.

[9] Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, *et al*. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial[J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(5): 976 – 982. DOI: 10.1002/jbmr.11.

[10] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, *et al*. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial[J]. JAMA, 2006, 296(24): 2927 – 2938. DOI: 10.1001/jama.296.24.2927.

[11] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, *et al*. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12): 1189 – 1199. DOI: 10.1056/NEJMoa030897.

[12] Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al*. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2007, 356(18): 1809 – 1822. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.

[13] Black DM, Reid IR, Boonen S, *et al*. The effect of 3 *versus* 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2): 243 – 254. DOI: 10.1002/jbmr.1494.

[14] Black DM, Reid IR, Cauley JA, *et al*. The effect of 6 *versus* 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT)[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(5): 934 – 944. DOI: 10.1002/jbmr.2442.

[15] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, *et al*. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group[J]. Osteoporos Int, 2000, 11(1): 83 – 91. DOI: 10.1007/s001980050010.

[16] Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, *et al*. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience[J]. Bone, 2003, 32(2): 120 – 126. DOI: 10.1016/S8756-3282(02)00946-8.

[17] Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, *et al*. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis[J]. Calcif Tissue Int, 2004, 75(6): 462 – 468. DOI: 10.1007/s00223-004-0286-7.

[18] Shane E, Burr D, Abrahamsen B, *et al*. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(1): 1 – 23. DOI: 10.1002/jbmr.1998.

[19] Dell RM, Adams AL, Greene DF, *et al*. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(12): 2544 – 2550. DOI: 10.1002/jbmr.1719.

[20] Koh JH, Myong JP, Yoo J, *et al*. Predisposing factors associated with atypical femur fracture among postmenopausal Korean women receiving bisphosphonate therapy: 8 years' experience in a single center[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(11): 3251 – 3259. DOI: 10.1007/s00198-017-4169-y.

[21] Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, *et al*. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68(2): 243 – 253. DOI: 10.1016/j.joms.2009.03.050.

[22] Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, *et al*. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(1): 16 – 35. DOI: 10.1002/jbmr.2708.

[23] Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, *et al*. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(7): 807 – 834. DOI: 10.1007/s40618-016-0434-8.

[24] Briot K, Cortet B, Thomas T, *et al*. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(3): 304 – 313. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.02.014.

[25] Compston J, Bowring C, Cooper A, *et al*. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013[J]. Maturitas, 2013, 75(4): 392 – 396. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.05.013.

[26] Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations [J]. Endocr Pract, 2010, 16(6): 1016 – 1019.

[27] Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013, 5(3): 107 – 111. DOI: 10.1177/1759720X13477714.

(编辑: 兆瑞臻)