

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：周 辰 熹
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

併用 Alendronate 與 Teriparatide 具有加成作用嗎？

李惠娟

一位 68 歲女性病患，98 年 3 月因診斷為骨質疏鬆症並伴隨多重性脊椎壓迫性骨折 (osteoporosis with multiple vertebral compression fractures)、胸椎與腰椎之脊柱退化及後彎 (spondylosis and kyphosis of thoracolumbar spine)，於是開立 alendronate 治療並持續使用。同年 7 月因脊柱退化問題更加惡化，便以外科手術方式治療，並於術後開始使用 teriparatide，希望能增加骨質的生成，此 alendronate 併用 teriparatide 之處方，經照會醫師評估後，決定先以 teriparatide 治療，後續再追蹤評估。以下探討的問題是：alendronate 與 teriparatide 兩種不同作用機轉的骨質疏鬆治療藥物，併用是否具有加成或協同作用呢？

作用機轉及比較

骨質疏鬆症的治療除了改善生活型態、避免抽煙及飲酒過量、規律的負重運動外，藥物治療主要有(見附表)：

1. Anabolic agents (同化作用劑)：可促進骨質合成代謝，利用增加造骨細胞的數量與作用，刺激骨質的生成以增加骨密度，如 teriparatide、strontium。
2. Anti-catabolic agents (抗異化作用劑)：抑制破骨細胞(osteoclast)的再吸收作用(resorption)，降低破骨細胞的功能與數

本期要目

- 併用 Alendronate 與 Teriparatide 具有加成作用嗎？……………李惠娟
- 藥物介紹：Solifenacin (Vesicare®) ……………吳治緣、吳玉琴
- 新藥通知……………藥品諮詢組

量，進而減少骨質的流失，這類藥物如 bisphosphonate、raloxifene。

3. 荷爾蒙補充療法(Hormone replacement therapy, HRT)：用於 50-60 歲且 T score < -1 婦女之緩解更年期症狀及預防骨質疏鬆性骨折(osteoporotic fractures)。

Alendronate / cholecalciferol (Fosamax Plus®, 70mg/70mcg/錠)屬於口服雙磷酸鹽類(bisphosphonate)藥品，建議每週一次於空腹與足量水併用，服用後 30 分鐘內勿躺臥，並與其它藥物、制酸劑或食物間隔至少 30 分鐘。Teriparatide (Forteo®, 20mcg/dose, 28dose/pen)為人類基因重組副甲狀腺素(parathyroid hormone, PTH)，以每日皮下注射使用，並須冷藏保存。上述兩項藥品每日藥費分別為 37 元及 563 元；副作用方面，alendronate 有腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、脹氣、食道炎、頭痛及少見的顎骨壞死(jaw necrosis)。Teriparatide 常見有頭暈、心跳加速、血鈣過高(如：噁心、嘔吐、便秘、倦怠無力)、注射部位紅腫痛等副作用，若注射時有頭暈心悸的現象，應坐或躺下至症狀緩解。

Alendronate 與 teriparatide 對骨質疏鬆症

的治療效果，已有許多研究證實，前者藉由抗異化作用，後者則增加骨質同化作用，來改善骨質疏鬆症狀，但對於兩者療效何者較優？或是治療選擇的優先順序為何？至今並未有明確的建議。而針對臨床上嚴重的骨質疏鬆症，醫師同時處方兩種不同作用機轉的藥品，希望能更快速改善病患的症狀。針對此問題，以下藉由文獻資料查證，期望提供實證醫學之依據，作為醫師處方的參考。

研究比較

2003 年 Black DM 針對 238 位股骨頸(femoral neck)、全髋骨(total hip)或脊椎部位之 T score < -2.5 或其中一個部位 T score < -2.0 且伴有至少一個危險因子(如 ≥ 65 歲、有停經後骨折病史、有髖關節骨折病史等)之停經後婦女，隨機分配給予 PTH (N=119, PTH 組)、alendronate (N=60, A 組)及兩者併用(N=59, PTH + A 組)，以雙能量 X 光骨質密度儀(dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA)及定量斷層攝影術(quantitative computed tomography, QCT)監測骨密度(bone mineral density, BMD)，追蹤 12 個月。其研究結果發現：

1. 三組均可增加脊椎骨密度，但 PTH 組與 PTH + A 組無明顯差異(Fig. 1)。
2. 三組均可增加脊椎小樑骨(trabecular spine)的體積密度，但 PTH 組增加程度為其他兩組的兩倍(Fig. 2)。
3. PTH 組可明顯增加骨生成標記，但 PTH + A 組則無此現象(Fig. 4-A)。
4. PTH + A 組及 A 組發現可降低骨質之再吸收作用(Fig. 4-B)，PTH 組則反之。

綜合以上結果，作者認為：由小樑骨的體積密度、髋

骨的皮質體積(cortical volume)及骨周轉標記(markers of bone turnover)的改變值顯示，併用 alendronate 可能會降低 PTH 的同化作用，故併用 PTH 及 alendronate 並不會產生協同作用(synergy)。

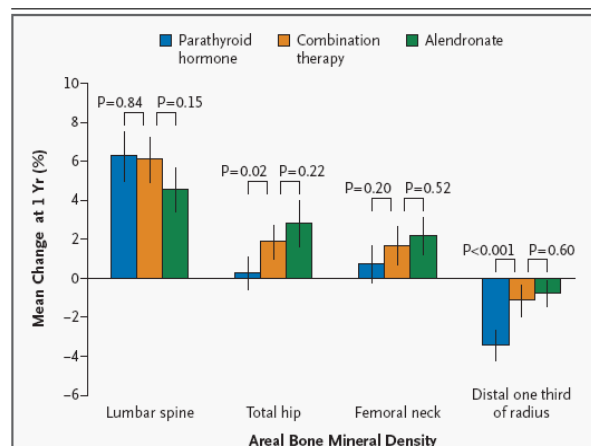


Figure 1. Mean Percent Changes in Areal Bone Mineral Density on Dual-Energy X-Ray Absorptiometry.

The vertical lines represent the 95 percent confidence intervals. Negative changes represent decreases.

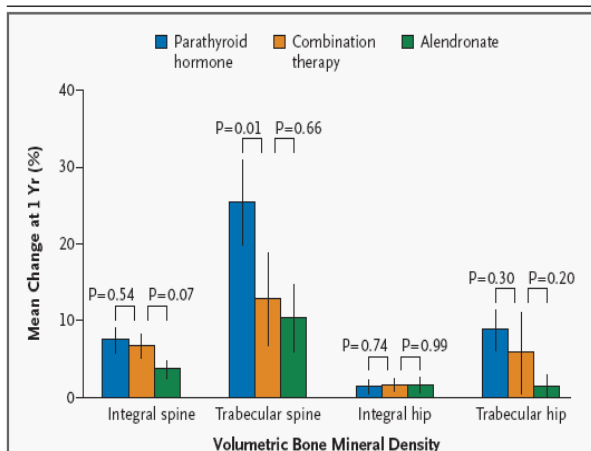


Figure 2. Mean Percent Changes in Volumetric Bone Mineral Density for Integral (Cortical plus Trabecular) and Trabecular Bone on Quantitative CT.

The vertical lines represent the 95 percent confidence intervals.

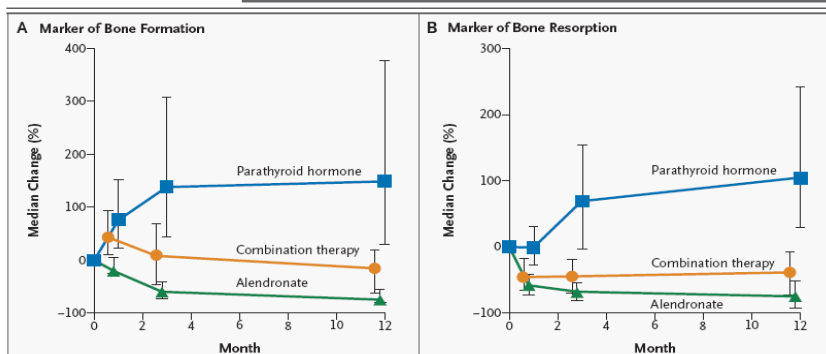


Figure 4. Median Percent Changes in Serum Concentrations of Biochemical Markers of Bone Formation (N-Propeptide of Type I Collagen, Panel A) and Bone Resorption (C-Terminal Telopeptide of Type I Collagen, Panel B).

The differences between the combination-therapy group and the parathyroid hormone group at 12 months and between the combination-therapy group and the alendronate group at 12 months were significant ($P < 0.001$). I bars represent the interquartile ranges. Negative changes represent decreases.

同年，Finkelstein JS 在男性骨質疏鬆的治療也得到相類似的結果，研究發現 PTH 相較於單獨使用 alendronate 或併用組，可明顯增加腰脊柱(lumbar spine)及股骨頭的 BMD ($p=0.01$ & $p<0.001$)。所以作者也認為 alendronate 會減弱 PTH 在男性腰脊柱及股骨 BMD 的增加作用。

成本效益

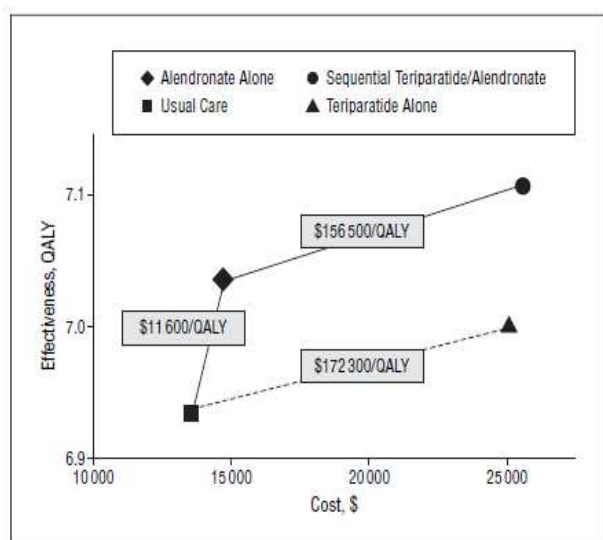
2006 年 Liu H 評估在大於 70 歲骨質疏鬆高風險女性(白人、股骨頸 T score < -2.5 且有脊椎骨折者)使用 teriparatide 及 alendronate 之成本效益(cost-effectiveness)。研究以測量"品質調整年(cost per quality-adjusted life-year, QALY)"作為主要指標。研究中除了一般治療外(usual care, UC；如 calcium 或 vitamin D 補充)，分別給予 alendronate (10 mg/day x 5 yr)、teriparatide (20 mcg/day x 2 yr)或 teriparatide 治療 2 年後接續給予 5 年 alendronate (sequential T/A) 共三組。結果顯示：Alendronate 組相較於 UC 之花費為 \$11,600 per QALY，sequential T/A 相較於 alendronate 組則為 \$156,500 per QALY，teriparatide 組相較於 UC 則為 \$172,300 per QALY。所以作者認為：teriparatide 組花費較高且對 QALY 的改善較

alendronate 組來得少(如上圖)；而 sequential T/A 雖較單獨使用 alendronate 組來得貴，但相較於 teriparatide 組可達到較佳的成本效益，所以可用於高風險婦女或短期治療。

其他骨質疏鬆症藥物併用之研究

除了 alendronate 可能會減弱 teriparatide 的作用外，目前也有其他併用之研究結果發表：

1. 2005 年 Deal C 以隨機雙盲、為期六個月，比較併用 raloxifene 和 teriparatide (N=69)及單獨使用 teriparatide (N=68)對 BMD 的改善效果。研究結果發現，在全髖骨之 BMD，併用組高於單獨使用 teriparatide 組($p=0.04$)。作者認為 raloxifene 可能可以加強 teriparatide 的骨質生成作用。但此初步的研究結果，因為時間短、未監測骨折發生率，所以建議仍須更嚴謹的研究來證實。
2. 至於併用兩種抗異化作用藥品(如：HRT 併用雙磷酸鹽類)，大部份研究結果顯示：相較於單獨使用，併用治療可增加腰脊柱的骨質(bone gains)或全髖關節的 BMD。至於雙磷酸鹽類與選擇性動情激素受體調節劑(selective estrogen-receptor modulator, SERM，如：raloxifene)同時使用，是否有加成作用？2002 年隨機雙盲研究(N=331)比較 alendronate (10 mg/day)與 raloxifene (60 mg/day)及併用組對增加 BMD 的改善效果，發現在增加骨密度方面，併用組可增加股骨 3.7% BMD vs raloxifene 組 1.7%($p<0.001$)或 alendronate 組 2.7%($p=0.02$)，故研究認為併用可降低骨質周轉率。但併用的花費成本較高且缺乏對骨折風險降低的評估，所以也須更多的研究來確認。



From: Arch Intern Med. 2006;166:1209-17.

健保給付規定

目前針對骨質疏鬆症藥品，健保局有諸多規定，如下所列：

1. 活性維生素 D3 製劑 (如 calcitriol) 限下列病例使用：(1) Vit.D 依賴型佝僂症或低磷血佝僂症。(2) 副甲狀腺機能低下症。(3) 慢性腎不全引起之低血鈣症，並限腎臟功能失調 (即 BUN 值 80 mg/dL 以上或 creatinine 值 4.0 mg/dL 以上或 PTH-i 大於正常值三倍以上)，血中鈣濃度在 10.5 mg/dL 以上之病例不可使用。(4) 停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患。
2. 抗骨質再吸收劑 (anti-resorptive)：本院有 calcitonin (包括鼻噴劑及注射劑型)、雙磷酸鹽類 (如 alendronate、ibandronate)、SERM (如 raloxifene)。使用規定：(1) 限用於停經後婦女 (alendronate 亦可使用於男性) 因骨質疏鬆症 (須經 DEXA 檢測 BMD 之 T score ≤ -2.5 SD) 引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少症 (osteopenia) (經 DEXA 檢測 BMD 之 -2.5 SD $<$ T score < -1.0 SD) 引起脊椎或髖部 2 處或 2 次 (含) 以上之骨折。(2) 治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。(3) 使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清 creatinine 濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。
3. 副甲狀腺素及類似劑 (parathyroid hormones and analogues)：如 teriparatide，(1) 限用於 55 歲以上停經後婦女或性腺功能低下男性，因骨質疏鬆症引起脊椎或髖部多於 2 (含) 處骨折，經評估 (須於病歷載明) 無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續 12 個月的情況下仍發生至少 1 處新的骨折之病患。(2) 骨質疏鬆之程度，須經 DEXA 檢測 BMD 之

T score 小於或等於 -3.0 SD。(3) 二年內使用不超過 18 支，使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。

結論

根據 2010 年美國國家骨鬆症學會建議：停經後婦女及男性 ≥ 50 歲或有下列問題，則應考慮骨質疏鬆之治療，包括：髖關節或脊椎骨折、頸或脊椎股骨 T score ≤ -2.5 、低骨量 (low bone mass)、風險測量工具 FRAXTM (Fracture risk algorithm) 評估預測 10 年內發生髖部骨折 $\geq 3\%$ 及重要骨質疏鬆症相關骨折 $\geq 20\%$ 。2002 年台灣婦女骨質疏鬆症防治指引建議：T score 為 $-1 \sim -2.5$ 者可考慮使用藥物，如鈣補充、alendronate (5 mg/day) 或其他雙磷酸鹽類、raloxifene 或 HRT；若病患 T score < -2.5 或已有 Colles' 髖部或脊椎骨折，可診斷為骨鬆症者。除了上述藥品外，alendronate 可使用至 10 mg/day 或使用 calcitonin 鼻噴劑。而 2002 年 FDA 核准上市的 teriparatide，核准用於 (1) 停經後婦女及骨折高風險的男性 (2) 使用全身性類固醇之骨質疏鬆骨折高危險群 (3) 有原發性或性腺功能低下性骨質疏鬆症骨折高危險群。

依目前研究文獻之資料顯示，骨質疏鬆症藥品目前並沒有那個單一或接續的併用治療 (sequential drug combination) 較其他組合優越；也沒有建議第一線用藥是該先使用同化作用或抗異化作用藥品。藥物的選擇還是要依疾病嚴重程度、年齡、對藥物的反應、病患特性 (如：臥床、吞嚥困難...)、成本效益等來考量。而健保給付也規範不得同時併用骨質疏鬆症之藥物。

參考文獻

1. Black DM, Greenspan SL, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate

表二、本院骨質疏鬆藥品比較

學名	Alendronate/ Cholecalciferol	Ibandronic acid	Calcitonin	Calcitonin nasal spray	Raloxifene	Strontium ranelate	Teriparatide
商品名	Fosamax Plus	Bonviva	Calcinin	Miacalcic	Evista	Protos	Forteo
劑型	70 mg/70 mcg/tab	3 mg/3 ml/syringe	50 IU/amp	2800 IU/ 14 spray/btl	60 mg/tab	2 g/sachet	20 mcg/dose, 28 dose/pen
分類	Biphosphonate		Calcitonin		SERM	Strontium	PTH
機轉	↓破骨細胞功能與數量		↓破骨細胞活性		↓破骨細胞活性	↑造骨細胞數量與作用及↓破骨細胞活性	↑造骨細胞數量與作用
用法	1# qw (oral)	1 amp q3m (slow IV)	50-100 IU/day (SC, IM, IV)	200 IU/day (nasal)	60 mg qd (oral)	2 g qd (oral)	20 mcg qd (SC)
健保價	259 元/tab	3,343 元/syringe	132 元/amp	1508 元/btl	43.2 元/tab	72.6 元/sachet (自費)	15,766 元/pen
每日藥價 (元)	37	37.8	132-264	107.7	43.2	72.68	563.1
衛生署核准適應症	停經婦女骨質疏鬆症之治療，男性骨質疏鬆症之治療	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症 (BMD T score < -2.5 SD)，以減少脊椎骨骨折	高血鈣危象，骨骼之帕哲特氏症，斷經後引起的骨質疏鬆		預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症	停經後婦女骨質疏鬆症之治療，以降低脊椎骨折與髖骨骨折的風險	停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者，男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆且具高度骨折風險者
健保給付規定	(1)限用於停經後婦女(alendronate 亦可使用於男性)因骨質疏鬆症(須經 DEXA 檢測 BMD 之 T score ≤ -2.5SD)引起脊椎或髖部骨折，或因骨質疏少症(osteopenia)(經 DEXA 檢測 BMD 之-2.5SD <T score <-1.0SD)引起脊椎或髖部 2 處或 2 次(含)以上之骨折。 (2)治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 (3)使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清 creatinine 濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。					(須自費使用)	如附註*
副作用	胃腸不適、食道刺激	注射部位疼痛、肌肉疼痛、flu-like syndrome	噁心、嘔吐、暈眩、潮紅	鼻炎、鼻症狀	熱潮紅、流行性感感冒症狀、頭痛、關節痛、鼻炎、支氣管炎、咳嗽增加、噁心腹瀉	噁心、下痢、靜脈血栓	頭暈、心跳加速、血鈣過高(噁心、嘔吐、便秘、倦怠無力)、注射部位紅斑、腫痛

*Teriparatide 健保給付規定：1.限用於 55 歲以上停經後婦女或性腺功能低下男性，因骨質疏鬆症引起脊椎或髖部多於 2 (含)處骨折，經評估（須於病歷載明）無法耐受副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續 12 個月的情況下仍發生至少 1 處新的骨折之病患；2.骨質疏鬆之程度，須經 DEXA 檢測 BMD 之 T score 小於或等於 -3.0SD；3.二年內使用不超過 18 支，使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。

- alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
2. Finkelstein JS, Hayes A, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
 3. Mulder JE, Kolatkar NS, LeBoff MS. Drug insight: existing and emerging therapies for osteoporosis. *Nature Reviews Endocrinology* 2006; 2: 670-80.
 4. Liu H, Michaud K, et al. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1209-17.
 5. Audran M, et al. Drug combination strategies for osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 374-8.
 6. Johnell O, Scheele WH, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 985-92.