

# 使用Denosumab治療骨質疏鬆後的臨床考量

<sup>1</sup>國立臺灣大學醫學院附設醫院 骨科部

<sup>2</sup>國立台灣大學醫學院附設醫院雲林分院 骨科部

<sup>3</sup>國家衛生研究院 高齡醫學暨健康福祉研究中心

嚴竑寬<sup>1</sup> 傅紹懷<sup>2</sup> 王貞予<sup>3</sup> 李嘉哲<sup>1</sup>

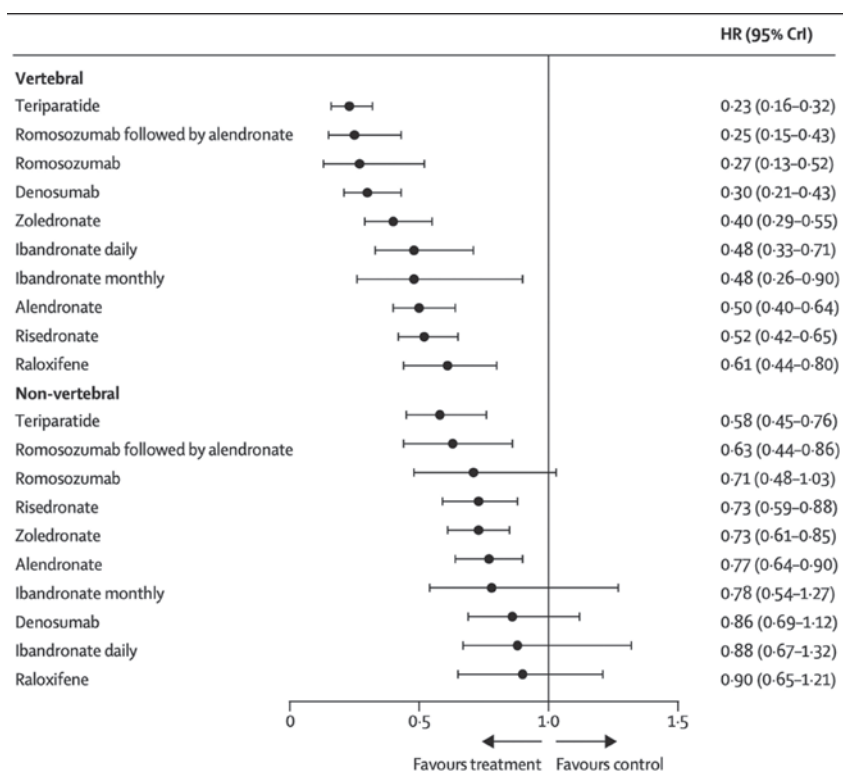
骨質疏鬆(osteoporosis)症是一種全身性骨骼疾病，其特徵是骨密度(bone mineral density)降低和骨微結構(bone microenvironment)惡化，其對公共衛生構成了重大挑戰，並對個人和醫療保健系統產生了深遠的影響<sup>1</sup>。這種疾病會默默地降低骨骼強度，進而使骨質疏鬆的病患暴露於骨鬆性骨折(osteoporotic fracture)的風險中卻不自知。和其他沈默的疾病(silent disease)類似，在不進行篩檢、投以藥物治療骨質疏鬆的狀況下，其第一個症狀往往便是低能量的(low energy)骨鬆性骨折<sup>2</sup>。考慮到骨質疏鬆的高盛行率，又考慮到治療骨折的成本往往要價不菲<sup>3,4</sup>、病患治療前的劇烈疼痛、治療後的日常生活功能下降以及其可能伴隨而來的高死亡率<sup>5,6</sup>，便凸顯了骨質疏鬆對公共衛生的巨大影響。

骨質疏鬆的發病率隨年齡增長而增加，尤其是因雌激素水平下降而顯著影響骨密度的絕經後婦女中，其盛行率特別高，全球約有2億婦女受到影響；大約60歲的婦女中有十分之一、70歲的婦女中有五分之一、80歲的婦女中有二分之一、90歲的婦女中有三分之二受到影響<sup>7</sup>。除了停經後婦女是高危險群之外，高齡的男性人口也會受到骨質疏鬆所影響，估計有五分之二的50歲以上男性會經歷骨質疏鬆症骨折<sup>8</sup>。隨著全球人口老齡化，骨質疏鬆症及其相關骨折的盛行率預計將繼續上升<sup>9,10</sup>，從而增加對醫療資源的壓力，這顯示公衛政策上及臨床醫學上極需要有效的預防和治療策略。

幸運的是，近二十年來骨質疏鬆症的治

療有著長足的進步，使醫師在面對這種疾病時有許多有效的治療選擇<sup>11</sup>，可以用來預防骨鬆性骨折。其中，包含選擇性雌激素受體調節物(selective estrogen receptor modulators)、抗骨吸收藥物(antiresorptive agents)、促骨生成藥物(anabolic agents)等，其中前者只適用於停經後的女性患者，而後兩者不限於男性或女性，均可用於骨質疏鬆的治療。此外，根據過往回顧性研究(review study)以及網絡統合分析(network meta-analysis)結果顯示，抗骨吸收藥物和促骨生成藥物對於脊椎和非脊椎骨折的預防效果均好於雌激素受體調節物（圖一）<sup>12</sup>，且以藥物經濟學的角度來看，抗骨吸收藥物和促骨生成藥物也通常展現更好的成本效益<sup>4</sup>，因此在面對骨質疏鬆的威脅時，這兩種藥物仍是較常被醫師所青睞的治療選擇<sup>13</sup>。

骨生成和骨吸收是兩個作用相反、卻時刻並行的生理過程，正常生理環境下此兩者會達成一動態平衡，使骨頭可以時時修復每天因外務所累積的微骨折(microfracture)<sup>14</sup>。目前臺灣市面上最常見的促骨生成藥物便是teriparatide，它是一種副甲狀腺激素(parathyroid hormone)的合成類似物(analogue)。通過間歇性刺激成骨細胞活性，從而增加骨形成<sup>15</sup>。Romosozumab是一種較新的單株抗體藥物，藉由阻斷抑制硬骨素(sclerostin)的作用<sup>16</sup>，可以同時增加骨生成和抑制骨吸收，在短時間內替嚴重骨質疏鬆的病人增進骨密度<sup>17</sup>，因此自上市後獲得不少醫師的注意。



圖一 不同藥物對於預防骨折的效力之森林圖<sup>12</sup>。

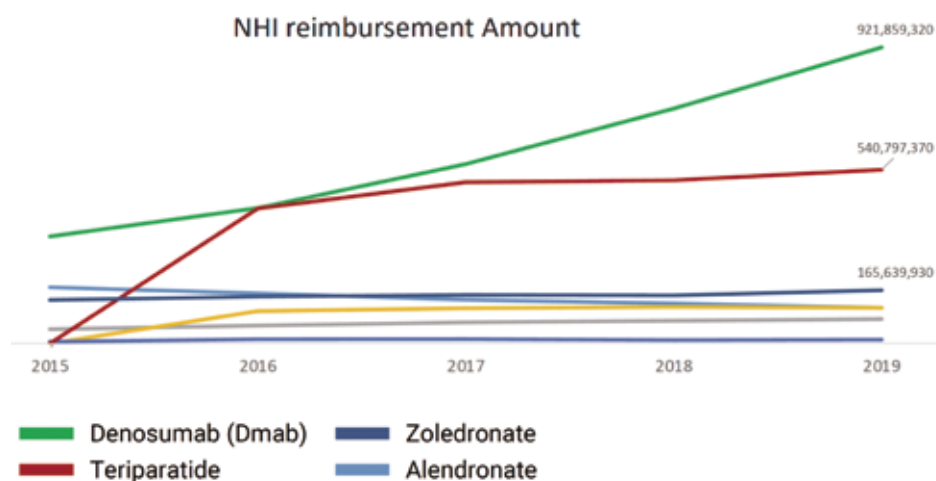
圖片上半討論不同藥物預防脊椎骨折之效力、圖片下半討論不同藥物預防非脊椎骨折之效力。越靠左邊之黑點表示相對應藥物對於預防骨折的效果越好、而越靠右邊之黑點表示相對應藥物對於預防骨折的效果越差。從圖中可見，一般來說，選擇性雌激素受體調節物(selective estrogen receptor modulators)的效力遜於抗骨吸收藥物(antiresorptive agents)和促骨生成藥物(anabolic agents)，若細分來說，雖未達到臨床上顯著差異，但抗骨吸收藥物又略遜於促骨生成藥物。

抗骨吸收藥物一般係通過抑制噬骨細胞(osteoclast)的生理功能、藉由抑制骨頭被分解、礦物質(如鈣)釋放到血液中的過程來達到增加骨密度的效果；雖然抗骨吸收藥物的效力不如促骨生成藥物來得強，但抗骨吸收藥物的價格通常較為親民，且效果相當不錯，因此仍是最為符合成本效益的治療選擇<sup>4,18</sup>，此外，

由於藥物的天生限制，促骨生成藥物一般來說不建議使用超過兩年<sup>19</sup>，因此，抗骨吸收藥物仍舊是治療骨質疏鬆時較為主流的(市場)選擇。其中，雙磷酸鹽和denosumab是最常見的抗骨吸收藥物，前者可以透過促進噬骨細胞的凋亡，進而減少體內骨吸收的作用<sup>20</sup>；後者是一種單株抗體，可以藉由中和體內的RANKL(核因子κB受體激活劑配體)進而影響噬骨細胞的活化和功能，以達到減少體內骨吸收的目標<sup>21</sup>。除了機轉的不同之外，這兩類藥物在臨床使用上也有許多不同，denosumab不似雙磷酸鹽類藥物施打後會有類似感冒的症狀，並且可以用在腎功能不佳的病人(雙磷酸鹽類藥物不可用於eGFR ≤ 30的病人)<sup>22</sup>，因此自從denosumab上市後，其在臺灣的市佔率節節

上升，自2016起已經成為市佔率最高的骨鬆藥物(圖二)。

雖說denosumab有相當多的好處以及若干的不可取代性，但使用denosumab也有其致命缺點，也就是所謂的「反彈效應」。雖說在denosumab母公司(Amgen)所贊助的大型研究中並沒有觀察到這樣的現象<sup>21,23</sup>，但上市之後



圖二 常見骨鬆藥物在台灣的市佔率。

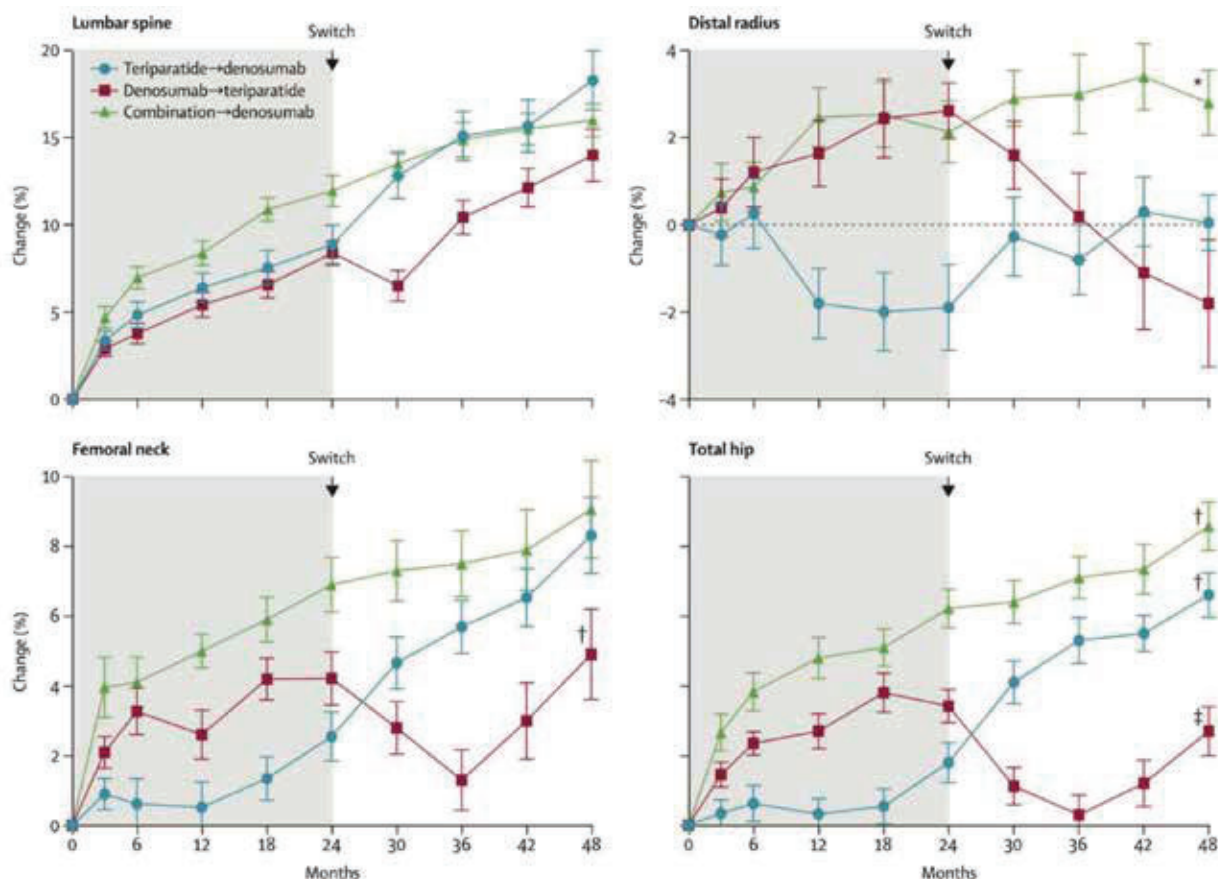
圖中可見自denosumab問世後，其市佔率節節上升，2016年起，其銷售額正式超過teriparatide。

的研究陸陸續續觀察到病患在停用denosumab後，骨密度會在半年到兩年之間大幅下降<sup>24,25</sup>，並且也會在此期間高度暴露於腰椎壓迫性骨折(lumbar compression fracture)的風險之中，在一些大型的世代研究中甚至觀察到有約莫10%的病患在停用denosumab的一年到兩年之中發生腰椎壓迫性骨折<sup>26</sup>，而這樣的發生率甚至比從沒使用過denosumab的病人來的更高<sup>27</sup>。然而更糟的是，根據過往統合分析的數據顯示，儘管骨科、家醫科、復健科、神經外科、內分泌科等相關科別醫師都努力教導病人藥物順從的重要性，約莫只有一半的病人在使用超過兩年的denosumab後<sup>28,29</sup>，會繼續順從地使用denosumab，這表示另外一半的病人將暴露於反彈性骨折的危險之中，因此，如何安全地解決denosumab所帶來的反彈效應便成為一個亟待解決的臨床問題。

因此有一派的學者開始尋找一個安全的

「denosumab接續治療」以因應上述臨床困境。舉一個情境來說，一個有經驗的臨床醫師在面對一個可能會停用denosumab的患者、或是一個質疑長期使用藥物效力的老人家、或是詢問「既然我已經沒有骨質疏鬆了，可否不用再看醫師？」的病患時，臨床醫師是否可以先給予病人其他種類的藥物，作為接續denosumab的治療，之後倘若病患如醫師的預料，並沒有準時回診(loss to follow-up)接受骨質疏鬆治療，也不會遭遇所謂的反彈效應，讓病患可以「安全地」停用denosumab。

針對此一問題，teriparatide很快成為許多學者認為有潛力的作為denosumab的接續治療藥物，考慮到teriparatide有潛力讓病患的骨密度在短時間內大幅提升，並且，在未經骨鬆治療的病患身上(treatment naïve patients)，它可以最大程度降低脊椎骨和非脊椎骨骨折的機率（圖一）<sup>12</sup>。因此，許多研究開始探討



圖三 teriparatide作為denosumab接續治療後病患骨密度的變化圖。

在這個隨機分派試驗中，有1/3的病人先接受為期兩年teriparatide的治療，而後換為使用為期兩年的denosumab治療（圖中藍線），有1/3的病人先接受為期兩年的denosumab治療，而後換為使用為期兩年的teriparatide治療（圖中紅線），另有1/3的病人先接受為期兩年denosumab和teriparatide的合併治療，而後換為使用為期兩年的denosumab治療（圖中綠線）。圖中可以看到，「先使用denosumab後轉換為teriparatide的病患」的骨密度會在轉換後的半年到一年間骨密度大幅下降，約莫在使用teriparatide一年後，骨密度才會繼續上升。

「是否可以使用teriparatide作為denosumab的接續治療」。然而，一篇刊登在Lancet上、經典的隨機分派實驗卻指出，給予「使用兩年denosumab的病患」teriparatide作為接續denosumab的治療後，病患不同部位的骨密度都會在半年內大幅衰退，有些部位的骨密度甚

至會衰退至denosumab治療前的水準（圖三）<sup>30</sup>，這表示teriparatide不僅沒有作為denosumab接續治療的潛力，甚至可能放大了反彈效應的幅度，因此研究者和臨床醫師不得不開始尋找另一種接續治療的藥物，以解決這個棘手的臨床問題（安全停用denosumab）。究其原因而

言，停用denosumab後的反彈效應一大部分源於噬骨細胞短期內的活化<sup>31,32</sup>，而teriparatide的作用機轉恰巧也會活化噬骨細胞<sup>33</sup>，因此一來一往間可能反而加大了反彈效應，使之(teriparatide)成為一個失敗的denosumab接續藥物選擇。

除了討論teriparatide之外，亦有一派學者討論雙磷酸鹽作為接續治療的可行性，雖說藥物的作用機轉不完全相同，但兩種藥物(denosumab和雙磷酸鹽)都可以抑制噬骨細胞的作用，因此理論上來說雙磷酸鹽藥物是有阻止停用denosumab後的反彈效應。然而，過去的研究卻給出有些矛盾的結論，有些文章指出雙磷酸鹽類藥物可以阻止反彈效應<sup>34-37</sup>、維持停用denosumab時的骨密度，但有些研究卻發現使用雙磷酸鹽類藥物無法阻止骨密度下降<sup>38-41</sup>，尤其是腰椎骨密度下降幅度甚至超過5%之多，因而觸發該研究的安全指引(safety protocol)、需要補充更多的雙磷酸鹽類藥物來阻止反彈骨鬆性骨折(rebound osteoporotic fracture)<sup>42</sup>。

為了解決這樣的分歧，Tsourdi等人利用一篇回顧性文章搜集了所有討論「雙磷酸鹽類藥物作為denosumab接續治療可行性」的文章<sup>43</sup>，並將搜集而來的文章分成兩類，一類支持雙磷酸鹽類藥物（作為denosumab接續治療）的可行性、一類反對雙磷酸鹽類藥物的可行性。Tsourdi等人發覺「使用denosumab的年限」可能是個關鍵的因素，也就是說，「支持雙磷酸鹽類藥物」的研究所收入的病人使用

denosumab的年限通常小於三年，而針對這些使用denosumab年限較短的病人來說，以雙磷酸鹽類藥物作為接續治療是可以維持病患的骨密度的；相對的，「反對雙磷酸鹽類藥物」的研究所收入的病人使用denosumab的年限通常在三年（含）以上，針對這些使用年限較長的病人來說，以雙磷酸鹽類藥物作為接續治療，病患的骨密度依舊會大幅下降，因此針對這些使用denosumab較久的病人來說，雙磷酸鹽類藥物不是一個合適的接續治療選擇。

有鑒於上述的觀察結果，陸陸續續又有不同的研究嘗試解決此間更多的未知問題，有些正在進行的研究嘗試探討「如何安全停用已經使用三年以上的denosumab」，但目前仍未搜集足夠證據或是足夠安全的藥物配方（組合）提供臨床醫師參考；有些研究嘗試討論為何會有「三年」這個年限的差異，雖說有許多相關的假說，然而卻未有定論；此外，有些研究則嘗試討論交替使用denosumab和zoledronate是否是較為安全的治療策略（亦即藉由交替使用兩種藥物來規避「連續使用三年denosumab」後無法停藥的窘境）、或甚至可以最大化病人的骨密度<sup>44</sup>。總結來說，在過去的十年間，我們對這些藥物的使用和機轉有了更多認識，然而，目前临床上仍有許多困境需要未來的研究來解惑。

雖說仍有許多臨床問題待回答，不過就現階段的證據來說，仍有一些事項是值得臨床醫師注意的。首先，是病人的服藥遵從性，臨床醫師在使用denosumab替病人治療骨質疏鬆

前，應該先跟病人建立共識<sup>45</sup>，若病人無法配合六個月一次的藥物施打（例如病人需要長年旅居國外等），那麼臨床醫師應該考慮使用別的藥物治療骨質疏鬆，以避免病患因用藥順從性不佳而引起的反彈骨鬆性骨折；次者是停用denosumab的時機，臨床醫師在使用denosumab兩年（也就是要給予病患第四劑denosumab治療）時，可以考慮再安排一次骨密度檢查，倘若髖部骨密度回到T score  $\geq -1$ 的情況下<sup>46</sup>，應該跟病患進行一次完整的醫病溝通，討論是否要長期施打denosumab，倘若病患沒有意願長期使用denosumab或是經濟上不允許（針對不符合健保給付規定而必須的病人），則應該考慮以zoledronate作為接續治療，以避免因服藥遵從性不佳而導致的反彈效應；最後是針對有意願長期施打藥物的病患來說，臨床醫師也可以考慮交替施打zoledronate和denosumab作為一線治療（以施打兩年denosumab、一年zoledronate的頻率交替使用），根據現有的一些臨床證據來說，這樣的做法不僅可以提升病患的骨密度，也可以避免現今臨床上「連續使用三年denosumab」後無法停藥的窘境<sup>47</sup>。

### 參考文獻

1. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, et al: The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021; 16(1): 609.
2. Srivastava M, Deal C: Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(3): 529-55.
3. Yu G, Tong S, Liu J, et al: A systematic review of cost-effectiveness analyses of sequential treatment for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2023; 34(4): 641-58.
4. Wan Y, Zeng F, Tan H, et al: Cost-effectiveness analyses of denosumab for osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int* 2022; 33(5): 979-1015.
5. Alexiou KI, Roushias A, Varitimidis SE, et al: Quality of life and psychological consequences in elderly patients after a hip fracture: a review. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 143-50.
6. Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, et al: Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury* 2016; 47(7): 1369-82.
7. Walker MD, Shane E: Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2023; 389(21): 1979-91.
8. Bandeira L, Silva BC, Bilezikian JP: Male osteoporosis. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66(5): 739-47.
9. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, et al: The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull* 2020; 133(1): 105-17.
10. Aspray TJ, Hill TR: Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem* 2019; 91: 453-76.
11. Reid IR: Extensive expertise in endocrinology:

- Osteoporosis management. *Eur J Endocrinol* 2022; 187(4): R65-80.
12. Reid IR, Billington EO: Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet* 2022; 399(10329): 1080-92.
  13. Laius O, Maasalu K, Koks S, et al: Use of drugs against osteoporosis in the Baltic countries during 2010-2014. *Medicina (Kaunas)* 2016; 52(5): 315-20.
  14. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al: Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382(9886): 50-6.
  15. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al: A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4528-35.
  16. Costa AG, Bilezikian JP, Lewiecki EM: Update on romosozumab : a humanized monoclonal antibody to sclerostin. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14(5): 697-707.
  17. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al: Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375(16): 1532-43.
  18. Hilgsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, et al: A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(3): 205-24.
  19. Kregge JH, Gilsenan AW, Komacko JL, et al: Teriparatide and osteosarcoma risk: history, science, elimination of boxed warning, and other label updates. *JBMR Plus* 2022; 6(9): e10665.
  20. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al: Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 653-61.
  21. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al: Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354(8): 821-31.
  22. Courtney AE, Maxwell AP: Chronic kidney disease and bisphosphonate treatment: are prescribing guidelines unnecessarily restrictive? *Postgrad Med J* 2009; 85(1004): 327-30.
  23. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al: 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(7): 513-23.
  24. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, et al: Postmenopausal osteoporosis treatment with

- antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk--a perspective. *J Bone Miner Res* 2012; 27(5): 963-74.
25. Niimi R, Kono T, Nishihara A, et al: Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab for the treatment of maxillitis. *Osteoporos Int* 2018; 29(3): 769-72.
26. Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, et al: Fractures after denosumab discontinuation: a retrospective study of 797 cases. *J Bone Miner Res* 2021; 36(9): 1717-28.
27. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al: Vertebral Fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33(2): 190-8.
28. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, et al: Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015; 26(10): 2401-11.
29. Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, et al: Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. *Osteoporos Int* 2015; 26(10): 2479-89.
30. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al: Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9999): 1147-55.
31. Ferrari S, Langdahl B: Mechanisms underlying the long-term and withdrawal effects of denosumab therapy on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19(5): 307-17.
32. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, et al: Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 39(1): 58-74.
33. Collinge C, Favela J: Use of teriparatide in osteoporotic fracture patients. *Injury* 2016; 47 Suppl 1: S36-8.
34. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al: Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23(1): 317-26.
35. Horne AM, Mihov B, Reid IR: Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2018; 103(1): 55-61.
36. Kondo H, Okimoto N, Yoshioka T, et al: Zoledronic acid sequential therapy could avoid

- disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment. *J Bone Miner Metab* 2020; 38(6): 894-902.
37. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, et al: Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. a prospective 2-year clinical trial. *J Bone Miner Res* 2019; 34(12): 2220-8.
  38. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, et al: Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017; 28(5): 1723-32.
  39. Ciriigliaro CM, La Fountaine MF, Parrott JS, et al: Loss of lower extremity bone mineral density 1 year after denosumab is discontinued in persons with subacute spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2023; 34(4): 741-8.
  40. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, et al: Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone* 2017; 98: 54-8.
  41. Solling AS, Harslof T, Langdahl B: Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: a Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 2020; 35(10): 1858-70.
  42. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al: Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23(12): 2769-74.
  43. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al: Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(1): 264-81.
  44. Lee CC, Wang CY, Hung CC, et al: A multi-institutional randomized controlled trial to investigate whether Zoledronate prevents bone loss after discontinuation of denosumab: the study protocol of denosumab sequential therapy (DST) Trial. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 717168.
  45. Watts NB: Postmenopausal osteoporosis: a clinical review. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27(9): 1093-6.
  46. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al: Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126(1): 13-20.
  47. Lee CC, Wang CY, Hung CC, et al: A multi-institutional randomized controlled trial to investigate whether zoledronate prevents bone loss after discontinuation of Denosumab: the study protocol of Denosumab Sequential Therapy (DST) Trial. *Front Med* 2021; 8: Article 717168. 