

双膦酸盐与骨折愈合研究进展

双膦酸盐类对骨折愈合的影响—研究进展



动物研究



临床研究



ESCEO指南

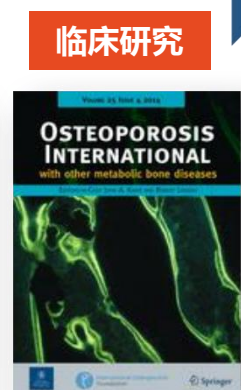
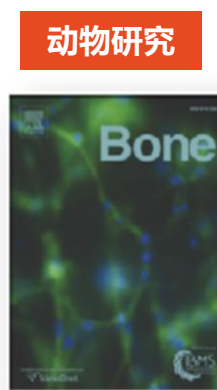
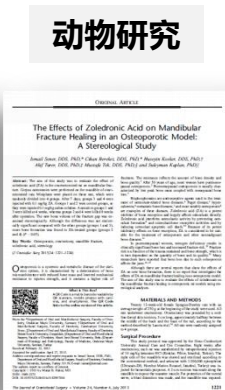
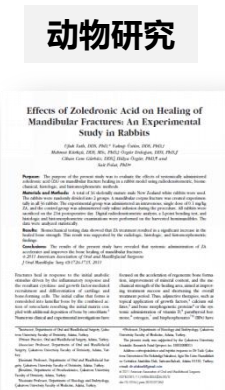


Meta分析



骨质疏松指南

不影响骨折愈合
促进骨折愈合



**Step
01**

**指南共识及循证显示：双膦酸盐不影响
骨质疏松患者骨折愈合**

**Step
02**

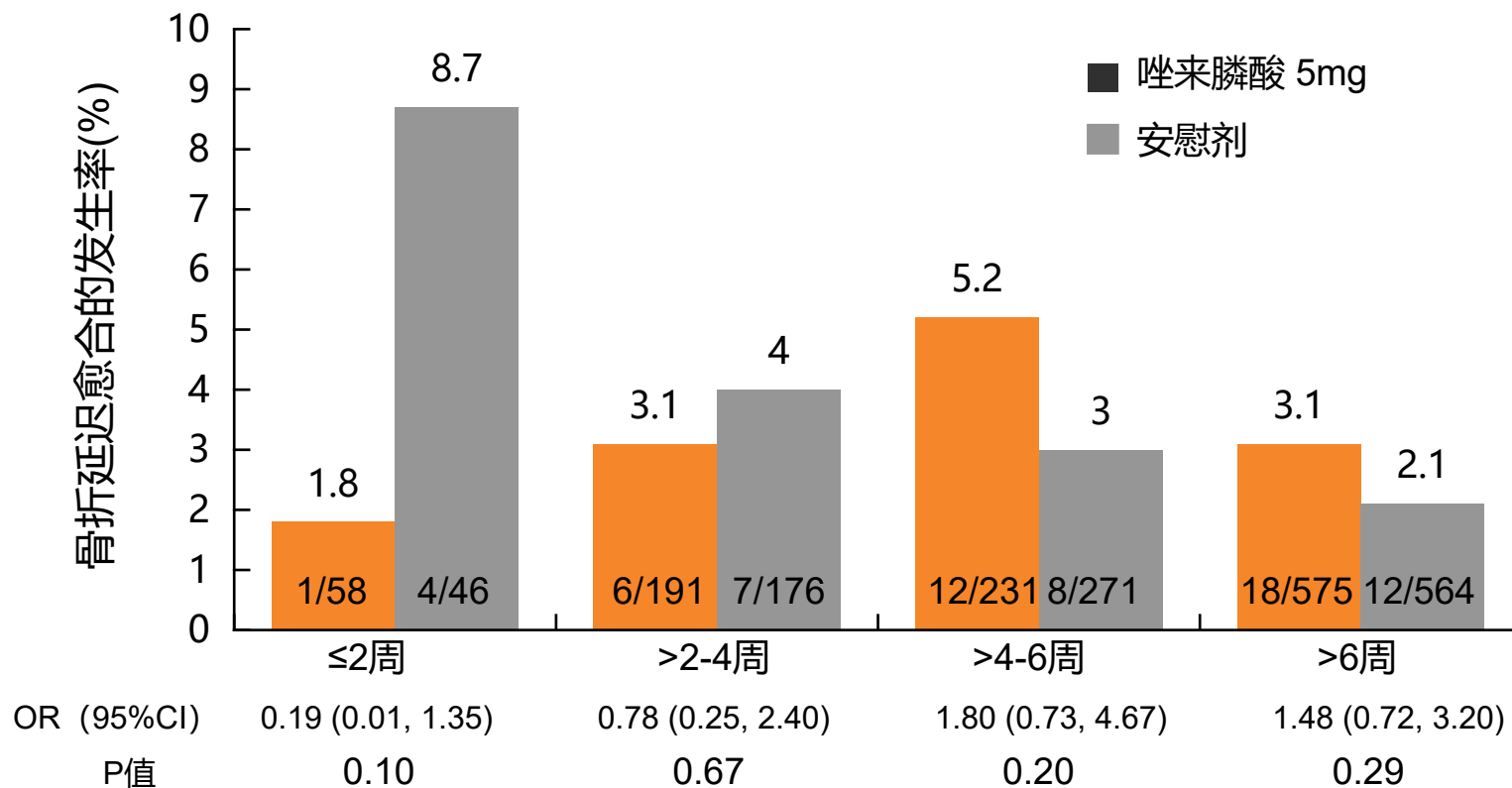
**最新研究显示：唑来膦酸可促进骨折
愈合，越早使用效果越好**

动物研究结果显示：唑来膦酸不影响骨折愈合

作者(年)	n	中位年龄(岁)	治疗时间	实验类型	双膦酸盐类型	骨折愈合
Blokhuis TJ, et al.(2012) ¹	40	—	2周	股骨干骨折的OVX骨质疏松大鼠	唑来膦酸(0.1mg/kg)	唑来膦酸组在骨折愈合中的骨桥形成, 骨韧性, 骨组织学方面与对照组 无显著差异
Sener I, et al.(2013) ²	20	—	4/8周	去卵巢大鼠模型	唑来膦酸(0.1mg/kg)	与对照组相比, 唑来膦酸组骨折间隙处 具有更多的新骨形成
Tatli U, et al.(2011) ³	36	—	21天	新西兰雌性白鼠	唑来膦酸(0.1mg/kg)	唑来膦酸组骨折愈合程度在影像学, 生物力学、组织学及组织形态学均 显著高于安慰剂组
Amanat N, et al.(2007) ⁴	125	—	6周	封闭的大鼠骨折模型	唑来膦酸(0.01mg/kg或0.1mg/kg)	唑来膦酸组骨痂骨矿含量及体积均高于生理盐水组, 且骨骼力学特性改善

临床研究表明： 密固达不影响骨质疏松患者髌部骨折术后愈合

- 一项随机，安慰剂对照研究，纳入2127例90天以内低创伤性髌部骨折的患者，随机分为ZOL 组(5mg qd,n = 1065) 或安慰剂组(n = 1062)，平均随访9.1年，旨在评估唑来膦酸注是否会影响髌骨骨折愈合延迟风险
- 研究显示唑来膦酸组延迟愈合的总发生率为3.2% vs. 2.7%安慰剂组($P>0.05$)



2012年ESCEO*抗骨质疏松治疗骨折愈合共识指出： 双膦酸药物术后早期使用对骨折愈合无影响

2012ESCEO抗骨质疏松治疗骨折愈合共识



2012 ESCEO 关于抗骨质疏松治疗骨折愈合并发症的共识指出：

- 双膦酸药物治疗不延迟骨折愈合，即使在术后早期使用对骨折愈合也无影响
- 采用RCT临床证据来自密固达 HORIZON-RFT研究

*ESCEO：欧洲骨质疏松和骨关节炎临床经济学会

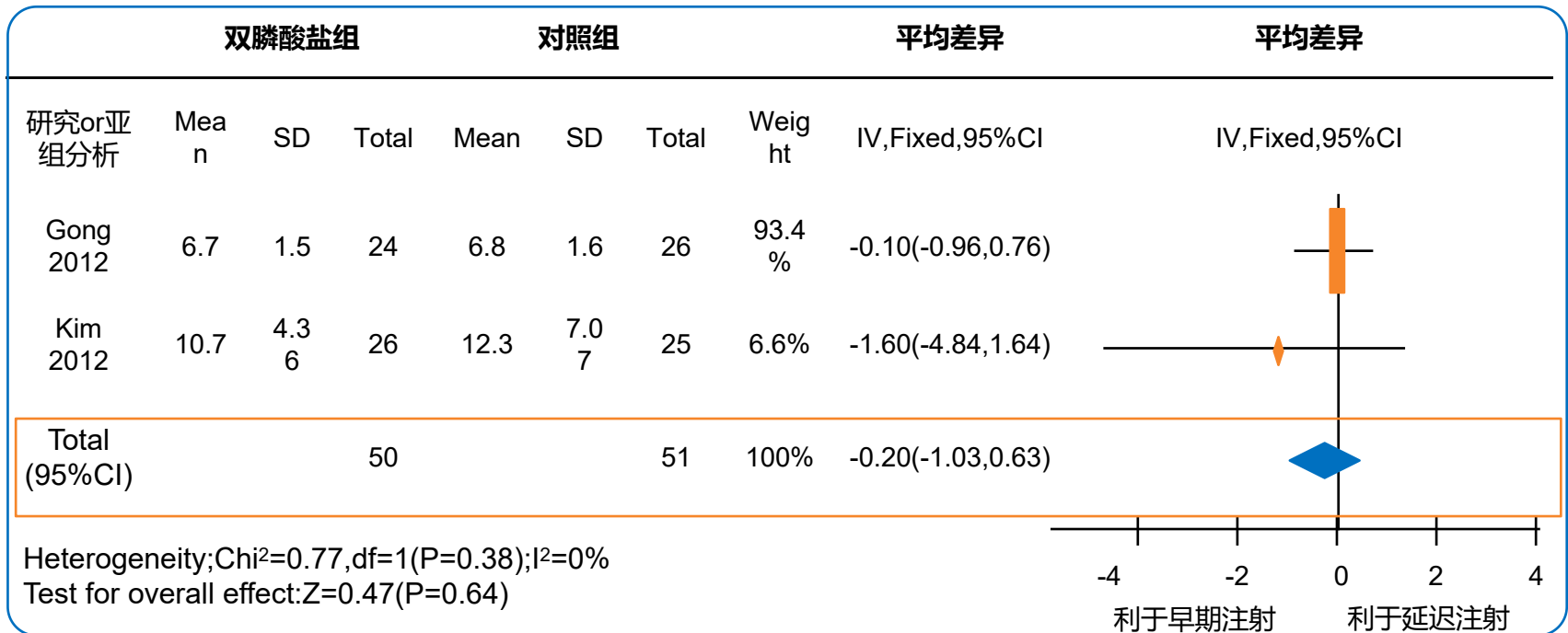
OP BU

Goldhahn J, et al. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(5)343-53.

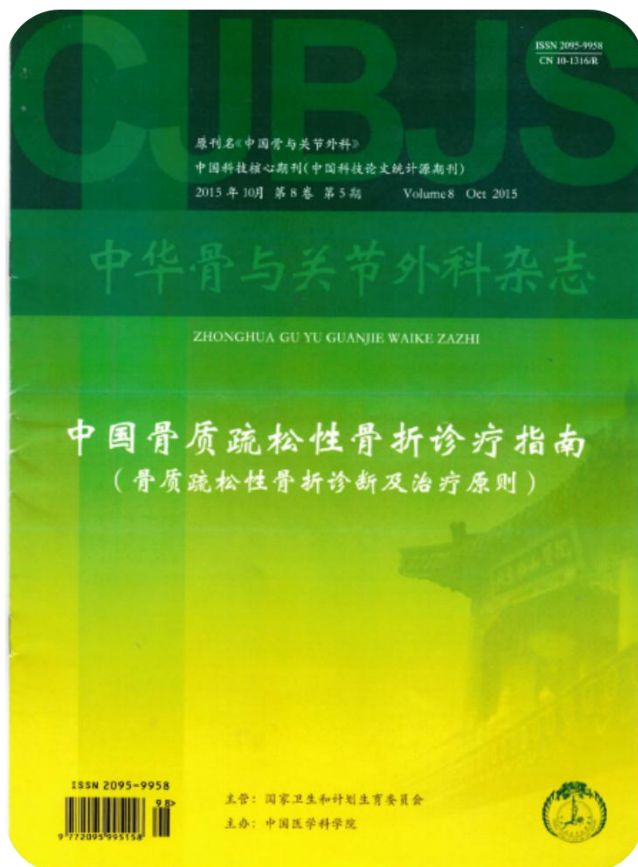
SANDOZ A Novartis Division

2014年Meta分析结果显示： 早期使用双膦酸盐对骨质疏松骨折愈合无影响

- 一项荟萃分析，纳入8项随机对照研究，共2,508例患者，采用RevMan软件5.2进行分析，旨在评估双膦酸盐是否会间接影响骨愈合
- Meta分析结果显示：早期(术后1个月之内)与延迟(术后1个月之后)使用双膦酸盐对骨折愈合的影响无统计学差异，**P=0.64**



2015年中国骨质疏松性骨折诊疗指南： 双膦酸盐不影响骨质疏松患者骨折愈合



指南内容：



- “规范化常规剂量的**双膦酸盐**对骨折愈合无不利影响”
- “大量动物、临床研究显示：现有大多数抗骨质疏松药物对骨折修复和骨折愈合无不良影响”
- “且抗骨吸收抑制剂会使骨折修复过程中骨痂变大，此种大骨痂也可能提供了更高的生物力学刚度”

OP BU

SANDOZ A Novartis
Division

**Step
01**

指南共识及循证显示：双膦酸盐不影响
骨质疏松患者骨折愈合

**Step
02**

最新研究显示：唑来膦酸可促进骨折愈
合，越早使用效果越好

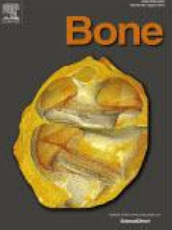
双膦酸盐可加快骨折愈合

- 双膦酸盐通过抑制骨吸收，加快骨折愈合，使骨骼可尽快承重

- 延迟钙化软骨向编织骨以及编织骨向层状骨的转化，增加骨痂的大小

- 调节骨吸收与骨形成失偶联，促进愈合

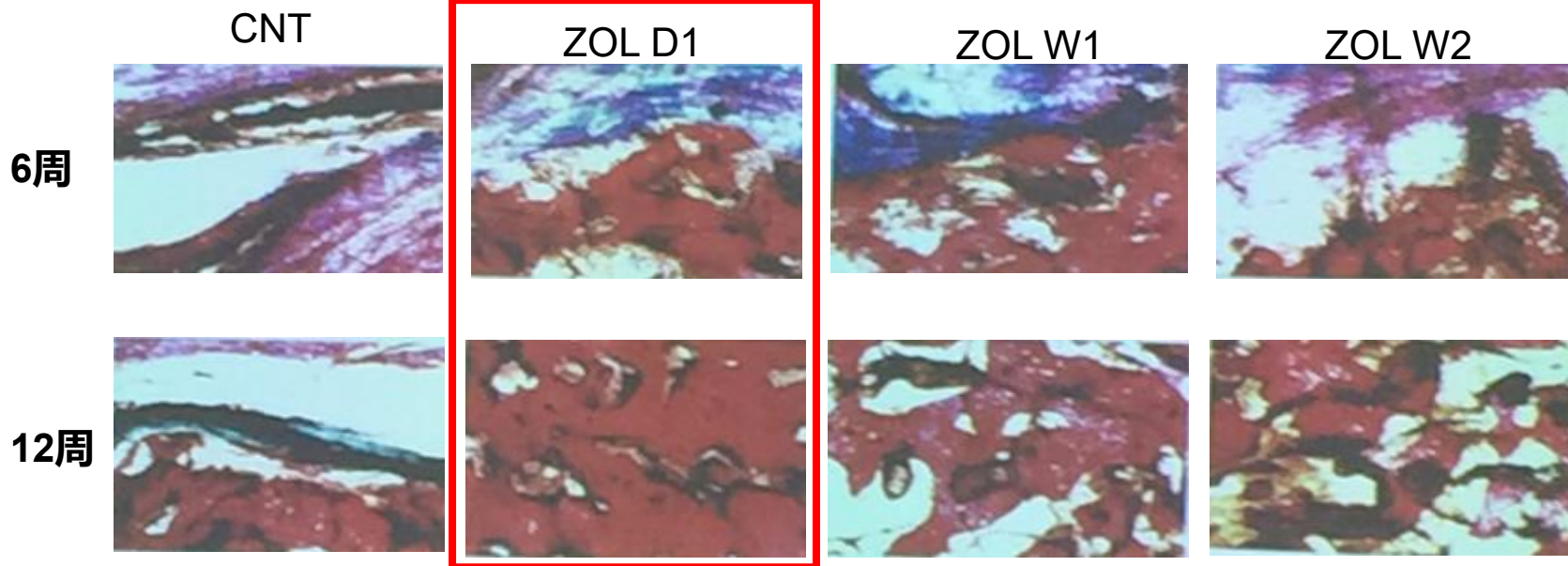
无论是骨折侧还是健侧骨的极限荷载和抗弯刚度不受双膦酸盐治疗的影响



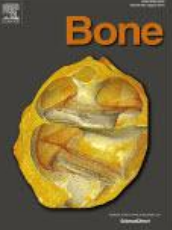
密固达促进骨组织形成，越早使用效果越好

- 纳入96只卵巢摘除术大鼠，随机分为4个治疗组(每组n =24)，包括，生理盐水对照组(CNT);三个系统性唑来膦酸(ZOL)注射组(0.1毫克/千克):骨折后1天组(ZOLD1)、骨折后1周组(ZOLW1)和骨折后2周组(ZOLW2)，大鼠在6周或12周后处死。尸检分析包括，组织学，形态计量学等
- 治疗6周和12周，均可见3组实验组骨组织量均远远多于CNT组。在治疗12周可见，延迟给药组ZOLW1和ZOLW2骨组织不及ZOLD1组

硬组织切片Van Gieson染色(×200)

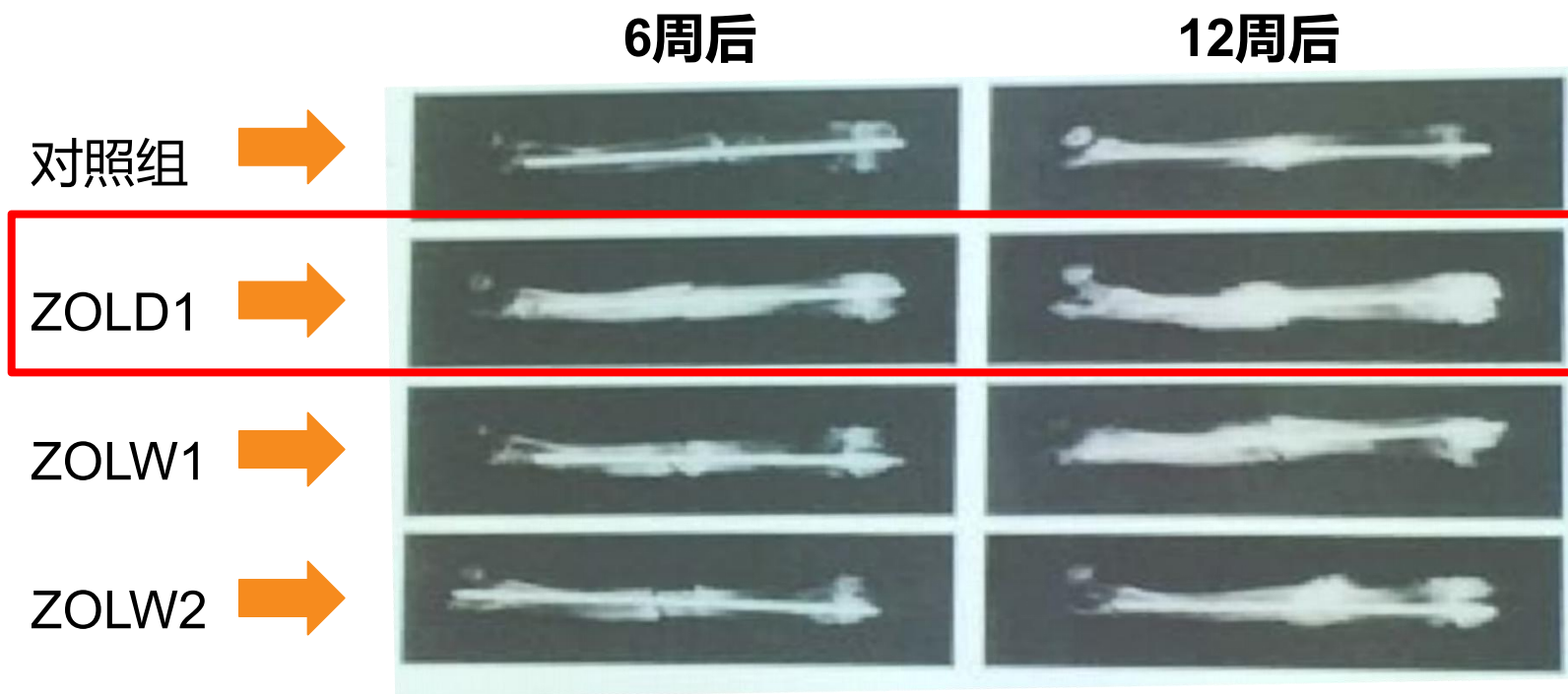


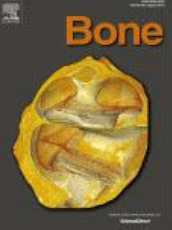
注：胶原纤维呈绿或青；肌纤维呈现蓝或青；骨组织呈红色或深红色；类骨质呈黄绿色



密固达促进骨折愈合，越早使用效果越好

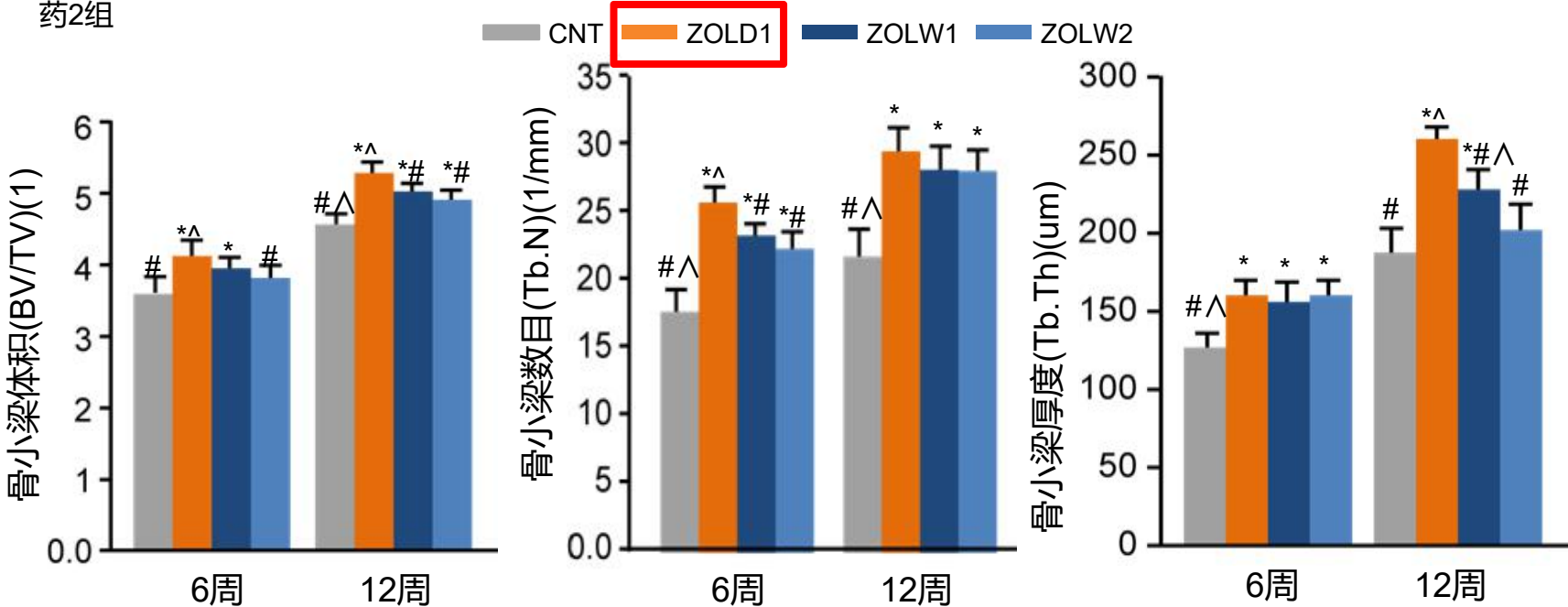
- 纳入96只卵巢摘除术大鼠，随机分为4个治疗组(每组n =24)，包括，生理盐水对照组(CNT);三个系统性唑来膦酸(ZOL)注射组(0.1毫克/千克):骨折后1天组(ZOLD1)、骨折后1周组(ZOLW1)和骨折后2周组(ZOLW2)，大鼠在6周或12周后处死。尸检分析包括，组织学，形态计量学等
- X线摄片显示，与对照组相比，唑来膦酸注射1天(ZOLD1)、唑来膦酸注射1周(ZOLW1)、唑来膦酸注射2周(ZOLW2)组大鼠骨折愈合情况更好，但ZOLD1组骨折愈合情况好于延期给药两组(ZOLW1、ZOLW2)



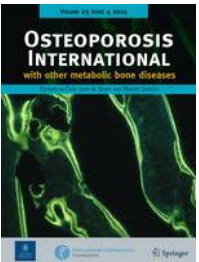


密固达组骨小梁体积、数目和厚度显著增加，越早使用效果越显著

- 纳入96只卵巢摘除术大鼠，随机分为4个治疗组(每组n =24)，包括，生理盐水对照组(CNT);三个系统性唑来膦酸(ZOL)注射组(0.1毫克/千克):骨折后1天组(ZOLD1)、骨折后1周组(ZOLW1)和骨折后2周组(ZOLW2)，大鼠在6周或12周后处死。尸检分析包括，组织学，形态计量学等
- 对骨痂显微CT的三维骨显微形态计量学进行分析，术后第6周和第12周，实验组3组骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁数目、骨小梁厚度都显著高于对照组，但ZOLD1组的骨小梁体积分数(BV/TV)、骨小梁数目、骨小梁厚度高于延迟给药2组

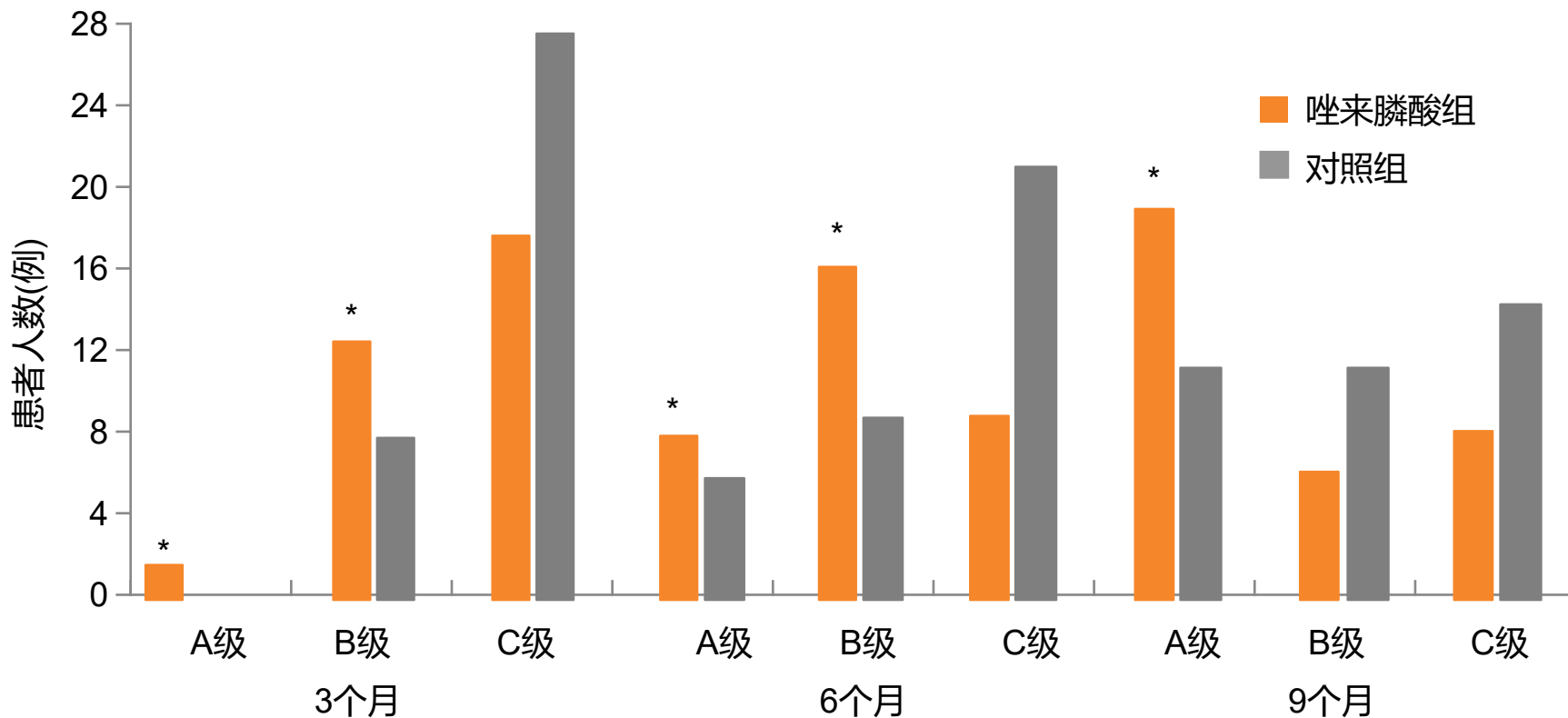


与生理盐水对照组(CNT)比较，*P < 0.05; **P < 0.01; 与ZOLD1组比较，#P < 0.05; ##P < 0.01; 与ZOLW2组比较，^P < 0.05; ^^P < 0.01



密固达增加脊柱融合术后融合率，有利于脊柱融合




- 一项前瞻性随机对照研究，纳入79例伴有单层退变性腰椎滑脱症的骨质疏松症患者，随机接受随机分配接受唑来膦酸(5mg)注射治疗(唑来膦酸组)或盐水输注治疗(对照),平均随访1年，旨在评估唑来膦酸对骨质疏松愈合过程的影响



*与对照组相比, $p < 0.05$ 。A级: 桥接骨与相邻椎体融合; B级: 桥接骨与优质或劣质椎体融合; C级: 不完全骨桥接

小结



-  **指南共识及循证显示：双膦酸盐不影响骨质疏松患者骨折愈合。**
-  **动物研究：唑来膦酸越早使用，骨组织形成越好，骨小梁体积，数目和厚度效果越好。**
-  **临床研究：密固达缩短骨质疏松骨折融合时间，增加融合率，有利于脊柱融合。**

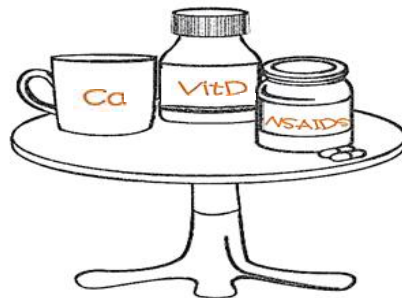
使用密固达注意事项

输液前

生化检查

- 肾功能：确保肌酐清除率 $\geq 35\text{ml/min}$ ；
- 如有血钙水平异常，纠正血钙至正常水平后再使用

输液后

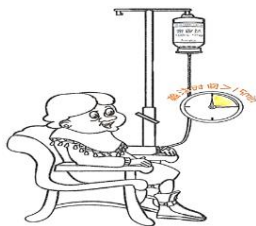


- 每日充分补充钙剂和维生素D
- 部分患者会出现发热、肌痛、流感样症状等，一般3天内可自行缓解，也可使用非甾体类抗炎药物

输液当天



- 用药当天充分水化（建议用药前口服或静脉补水500ml）



- 静脉输注时间不少于15分钟，根据临床经验建议为0.5-1个小时

用药后注意事项：

- 监测血钙水平、肾功能及选择性检测骨转换指标
- 用药后一年请复查骨密度以明确治疗效果，并与医生确定再次用药时间(骨质疏松需长期治疗)

详见密固达处方说明书2015年修订版

Thank you