

## 藥物相關顎骨壞死之藥害救濟案例分析

施麗雅、朱美蓓、陳文雯  
財團法人藥害救濟基金會

### 前言

2014年美國口腔顎面外科學會(AAOMS)<sup>1</sup>建議將藥物相關之顎骨壞死定名為MRONJ(medication-related osteonecrosis of the jaw)，有別於過往著重在雙磷酸鹽類藥物相關之顎骨壞死不良反應(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)，近年陸續有文獻報告其他抗骨吸收藥物(antiresorptive agents)亦曾出現藥物相關之顎骨壞死(MRONJ)的案例，例如：receptor activator of nuclear factor κB ligand(RANKL) inhibitor：denosumab；抗血管新生藥物(antiangiogenic agent)，例如：bevacizumab；酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)，例如：sunitinib、sorafenib及抗排斥藥物，例如：sirolimus等。MRONJ可能的病理生理學機轉包括抑制血管新生、抑制骨轉換重塑的新陳代謝、持續性的微創傷(constant microtrauma)、口腔上皮細胞毒性、軟組織毒性、顎骨的易感性及傷口感染發炎、免疫功能不全等。顎骨壞死依據病灶程度分期有相對應的治療策略，包括：口腔衛生(如：使用抗菌漱口劑)、抗生素治療、疼痛控制、預防感染、清創手術及腐骨去除術等，2009年AAOMS在原有分期stage 1、2、3之外，另新增加stage 0分期<sup>2</sup>，對於第0期的患者雖尚未有骨壞死的臨床證據，但有牙齒酸麻疼痛等非特

異性臨床症狀和影像學發現，更需著重在相關衛教以避免病程進展。

相較於其他抗腫瘤藥物或免疫抑制劑，雙磷酸鹽類藥物(BPs)現今仍為治療骨質疏鬆較普遍處方使用的藥物，我國衛生福利部核准的適應症包含：骨質鬆症之治療、惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症、骨佩吉特氏病(Paget's disease)、多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移、攝護腺癌病人之骨骼轉移等，成分包括alendronate、etidronate、pamidronate、ibandronate、risedronate、zoledronic acid等，分為口服和注射兩種劑型，口服劑型可為每天或每週服用一次，而注射劑型可能為每3-4週、1年或2年等頻率注射一劑(詳見附表)。BPs對於骨骼的氫氧磷灰石(bone hydroxyapatite)有很高的親和力，可與骨再吸收的部位結合，抑制噬骨細胞的骨吸收及其活性，減低骨質疏鬆症中骨密度的流失或治療癌症骨轉移。口服BPs吸收率低，約總量的1%以下，BPs黏附於骨轉換活躍的部位，其於血漿的排除半衰期( $t_{1/2}$ )短，但其骨骼中的終末半衰期(terminal half-life)大於10年<sup>3</sup>。常見的副作用有腹痛、噁心、消化不良、胃酸逆流、食道潰瘍等胃腸道症狀，以及肌肉骨骼關節疼痛等。

骨質疏鬆症病人使用BPs藥物後，發生顎骨壞死的機率雖然不高，然而一旦發

生顎骨壞死，除了需接受長期治療外，還可能因口腔結構改變而造成受害者咀嚼功能障礙或外觀上之影響。本文即就歷年疑似使用抗骨吸收藥物引起顎骨壞死不良反應之藥害救濟申請案例進行分析及探討。

### 資料分析

彙整民國 88 年至 106 年間經衛生福利部藥害救濟審議委員會審定完成之藥害救濟申請案。分析資料包含個案基本資料、疑似導致藥害之藥品名稱、疾病診斷名稱以及案件審議結果等。其中「藥品所致之藥物不良反應」以及「疑似導致藥害之藥品名稱」係依審議委員會就各案件之審定結果為準，案例藥害型態依 Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA) 字典譯碼後，分析不良反應症狀器官系統類別 (System Organ Classes, SOC) 以及 ATC 編碼系統進行分類。案件分別以 Microsoft

Access 匯集資料並以 Microsoft Excel 進行敘述性統計分析。

### 結果

自民國 88 年至 106 年已完成審議之 2907 例藥害救濟申請案件中，總計有 55 件為疑似使用抗骨吸收藥物導致不良反應而提出申請之案件，其中以 MedDRA term 為 osteonecrosis 或 osteonecrosis of jaw 篩選出顎骨壞死相關之藥害案件共 34 件，從這些案件的受害人基本資料分析，分別為男性 8 人，女性 26 人，男女比為 1:3.25。年齡範圍從 45 歲到 94 歲 (平均 73 歲)，大於等於 80 歲個案有 11 例占最多數，其次為 60~69 歲以及 70~79 歲級距的個案，各有 10 例。34 件申請案例中，有 1 例申請類別為死亡給付，申請障礙給付類別有 7 件，其餘 26 例皆為申請嚴重疾病給付類別 (詳見表一)。

表一、抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死案例基本資料

	男性 N=8(23.5%)	女性 N=26(76.5%)	總計 N=34 ( 100.0% )
<b>年齡</b>			
40~49 歲	0	1	1 (2.9%)
50~59 歲	0	2	2 (5.9%)
60~69 歲	4	6	10 (29.4%)
70~79 歲	3	7	10 (29.4%)
> 80 歲	1	10	11 (32.4%)
平均 ± 標準差	<b>71.5±7.4</b>	<b>73.6±11.5</b>	<b>73.1±10.6</b>
<b>申請類別</b>			
死亡	0	1	1 (2.9%)
障礙	1	6	7 (20.6%)
嚴重疾病	7	19	26 (76.5%)

分析 34 件疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死藥害救濟申請案件之用藥原因，有 17 例為口服 alendronate 治療骨質疏鬆症或骨質疏鬆併發骨折情形；其次則是因癌症併發骨轉移、多發性骨髓瘤、骨骼及骨髓之續發性惡性腫瘤而使用注射劑型 zoledronic acid，共 11 例；其他有 3 例分別因骨質疏鬆症、骨質疏鬆引發壓迫性骨折，而使用注射劑型 zoledronic acid 治療；另有 2 例分別因多發性骨髓瘤、癌症骨轉移病症，先後使用注射劑型 pamidronate、zoledronic acid 治療；另有 1 例為骨質疏鬆併胸椎壓迫性骨折，先使用口服 alendronate 治療，後因發生顎骨壞死症狀再改以注射 denosumab 治療。以上案例皆符合我國藥物許可證所載適應

症而使用藥物。

進一步分析用藥後至病歷上記載顎骨壞死等之診斷期間 (onset)，期間最短為使用 zoledronic acid 注射後約 6 個月即發生，最長為使用 alendronate 約 8.6 年後被診斷為顎骨壞死之後再改用 denosumab 治療。其中單獨使用口服 alendronate，於 2~3 年期間發生顎骨壞死的案件數有 5 件，alendronate 口服藥物平均使用期間約為 3.9 年；單獨使用 zoledronic acid 注射劑型，於 1~2 年期間發生顎骨壞死的案件數最多 (有 6 件)，zoledronic acid 注射藥物平均使用期間為 1.9 年；另有 2 例為先使用 pamidronate 注射劑型治療，之後再改為 zoledronic acid 注射，藥物治療期間各為 3~4 年及 6~7 年 (詳見表二)。

表二、疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死 (ONJ) 發生時間 (onset)\* 及案例數

使用藥物	alendronate po		先後使用 alendronate po、 denosumab sc		zoledronic acid iv		先後使用 pamidronate iv、 zoledronic acid iv	
	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤
使用原因	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤	骨質疏 鬆症	癌症骨轉移 / 骨髓瘤
用藥後發生 ONJ 之時間，onset* (年)								
< 1	-	-	-	-	1	3	-	-
1~2	3	-	-	-	1	5	-	-
2~3	5	-	-	-	1	-	-	-
3~4	-	-	-	-	-	2	-	1
4~5	4	-	-	-	-	1	-	-
5~6	3	-	-	-	-	-	-	-
6~7	1	-	-	-	-	-	-	1
7~8	1	-	-	-	-	-	-	-
8~9	-	-	1	-	-	-	-	-
總計案件數 (N=34)	17		1		14		2	

\*Onset 定義為用藥後至診斷有顎骨壞死相關不良反應之時間

綜觀 88-106 年共 34 例疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死藥害救濟申請案例給付情形，獲得救濟的案件共有 20 例 (58.8%)，其中嚴重疾病給付有 16 例，障礙給付有 4 例，總給付救濟金額為新台幣

3,294,992 元。另有 14 例 (41.2%) 未獲得藥害救濟給付，不予救濟之原因以常見且可預期之藥物不良反應為最多，共 10 例 (詳見表三)。

表三、疑似抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死案例救濟給付情形

申請案件數 N=34(100%)		給付情形		
		給付類別	案件數 N(%)	金額 NT\$(%)
救濟案件數	20 (58.8)	死亡給付	0 (0.0)	0 (0.0)
		障礙給付	4 (11.8)	2,720,000 (82.5)
		嚴重疾病給付	16 (47.1)	574,992 (17.5)
		不救濟原因		
不救濟案件數	14 (41.2)	常見之藥物不良反應	10 (29.4)	-
		不良反應未達嚴重疾病程度	3 (8.8)	-
		自行購買需醫師處方藥	1 (2.9)	-
總計	34 (100.0)	-	34 (100.0)	3,294,992 (100.0)

### 討論

Bisphosphonates(BPs) 為國內廣泛長期用於治療骨質疏鬆症的藥物，其他適應症還包括治療多發性骨髓瘤、惡性腫瘤轉移到骨骼、惡性腫瘤之高血鈣併發症和佩吉特氏病 (Paget's disease) 等疾病。截至民國 106 年有關顎骨壞死之藥害救濟申請案中，暫僅見於以 BPs 為主的抗骨吸收藥物 (antiresorptive agents) 相關之案例，故本文著重於歷年疑似因使用 BPs 藥物，引起顎骨壞死不良反應之藥害救濟申請案例進行探討。依據歷年藥害救濟申請之資料顯示，使用 BPs 治療目的主要為骨質疏鬆、癌症骨轉移、多發性骨髓瘤，相關案件皆符合藥物許可證所載之適應症使用，其中一例雖符合仿單所載適應症使用，但

由於個案自行於藥局購買 alendronate 服用，且查無醫療院所開立處方之相關記錄，由於該藥屬醫師處方用藥，非由醫師開立處方箋而自行購買取得藥物使用者，與藥害救濟法第 13 條第 1 項第 1 款之規定不符，故未獲藥害救濟給付。

顎骨壞死可能造成嚴重的牙科併發症，下顎骨壞死發生率大於上顎骨。由於雙磷酸鹽藥物抑制破骨細胞作用，降低成骨細胞生成及活性，且顎骨相較於其他骨頭有較大的血液供應及更快速的骨轉換率，以致下顎處有較高的雙磷酸鹽藥物濃度，外加上慢性侵入性牙科疾病和治療，以及顎骨上的黏膜較薄，較易因拔牙傷口未癒合，且沒有新骨合成，造成繼發性感染甚或是骨髓炎。

根據美國口腔顎面外科學會 (AAOMS) 過往對於雙磷酸鹽類藥物相關之顎骨壞死 (BRONJ) 的定義為：曾經或正在使用雙磷酸鹽藥物、顎骨骨骼有暴露且有壞死現象，症狀維持至少 8 週、顎骨無放射線治療病史或轉移疾病<sup>2</sup>；2014 年 AAOMS 重新對於藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 更新的定義為：現在或之前有使用抗骨吸收 (antiresorptive) 或抗血管新生 (antiangiogenic) 藥物、持續超過 8 週的骨骼暴露或可由顎面區域的口腔內或外瘻管探偵到骨頭、顎骨無放射線治療病史或明顯的轉移疾病<sup>1</sup>。檢視藥害救濟之案件發現病患常因牙齦腫脹、牙齒疼痛、拔牙處腫痛、膿腫、骨髓炎、傷口潰爛甚至顎骨外露等症狀就醫，或因接受拔牙、清創或手術治療等牙科處置後傷口或疼痛無法改善或癒合，歷時許久後才被診斷為 MRONJ。故處方藥物或牙科治療前，了解病患可能存有的風險，評估相關風險效益，明瞭 MRONJ 之鑑別診斷，擬定顎骨壞死預防措施和治療策略是相當重要的。以下就抗骨吸收藥物相關顎骨壞死發生率、危險因子、預防方法以及治療策略等方面進行討論。

## 發生率

抗骨吸收藥物引起之顎骨壞死，文獻報告多為癌症骨轉移患者或多發性骨髓瘤使用靜脈注射型 BPs 之患者，少數報告為使用口服 BPs 藥物的骨質疏鬆症患者。有關骨質疏鬆症每週服用一次 alendronate 發生顎骨壞死的頻率 (frequency of ONJ)，依據澳洲的研究報告顯示約為 0.01 %~0.04 %；惡性腫瘤骨轉移患者靜

脈注射 zoledronate 或 pamidronate，發生 ONJ 的頻率可至 1.15 %<sup>4</sup>。另有研究報告顯示癌症骨轉移注射 BPs 藥物 4-12 個月造成下顎骨壞死之發生率 (incidence of ONJ) 為 1.5 %，37-48 個月為 7.7 %<sup>5</sup>。依據 2014 年美國口腔顎面外科學會 (AAOMS) 發表的數據顯示，骨質疏鬆症患者口服 alendronate 顎骨壞死發生率為 0.004 %~0.1%、注射 zoledronate 顎骨壞死發生率為 0.017 %、注射 denosumab 顎骨壞死發生率為 0.04 %；惡性腫瘤患者注射 zoledronate 顎骨壞死發生率為 0.33 %~1.1 %、注射 denosumab 顎骨壞死發生率為 0.7 %~1.9 %<sup>1</sup>。然而文獻資料亦顯示東方人顎骨壞死之發生率高於歐美，依據日本的研究報告顯示口服雙磷酸鹽藥物顎骨骨髓炎的絕對風險 (Absolute risk for osteomyelitis of the jaw) 為 0.46 %~0.99 % (95% CIs: 0.25-0.66 to 0.69-1.2)<sup>6</sup>。另依據我國的研究報告顯示，台灣骨質疏鬆症患者口服 alendronate 顎骨壞死發生率為每年每 10 萬人中有 283 人，口服 alendronate 第 10 年 ONJ 的發生率為 0.92 %，12 年總發生頻率為 0.55 %<sup>7</sup>。

不良反應發生率依據 WHO 國際醫學科學組織協會 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III) 的標準頻率 (standard frequencies) 定義，大於 1 % 屬於常見 (common)<sup>16</sup>。分析歷年抗骨吸收藥物相關之藥害救濟申請案例，有 17 例因骨質疏鬆症使用 BPs 藥物發生顎骨壞死，以及有 3 例為癌症骨轉移使用 BPs 藥物治療未達 1 年發生顎骨壞死，因依據文獻報告的不良反應發生率不屬於常見，經藥害救濟審



議委員會審議後，予以藥害救濟；然而另有 10 例因癌症骨轉移使用 BPs 藥物注射治療，由於用藥時間超過 1 年顎骨壞死發生率大於 1%，依據前行政院衛生署（現為衛生福利部）100 年 10 月 7 日署授食字第 1001404505 號令：核釋藥害救濟法第十三條第一項第九款之「常見且可預期之藥物不良反應」，不得申請藥害救濟。其中「常見（common）」一詞，以國際歸類定義，係指發生率大於或等於百分之一，故前述 10 例癌症骨轉移注射 BPs 藥物超過 1 年發生顎骨壞死，因屬藥害救濟法第 13 條第 9 款：「常見且可預期之藥物不良反應，不得申請藥害救濟」規定之情形，不符合藥害救濟之給付要件。

### 危險因子

藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 原因仍未完全釐清，近年來陸續有研究提出可能與顎骨壞死相關的危險因子如下：

1. 用藥適應症及給藥方式：依據研究報告顯示，骨質疏鬆症患者接受抗骨吸收藥物治療與癌症病患接受抗骨吸收藥物相較，顎骨壞死的發生率約少 100 倍。暴露於 zoledronate 的癌症患者顎骨壞死風險，亦比沒有使用 zoledronate 的癌症患者高出 50 至 100 倍<sup>1</sup>。
2. 用藥期間：研究報告顯示癌症骨轉移病患，BPs 累計輸注次數 6-12 次時，顎骨壞死發生率為 0，當累計次數達 13-24 次時，發生率為 7.5%；注射用藥期間大於 1 年，顎骨壞死發生率大於 1%（4-12 個月：1.5%、25-36 個月：7.7%）。此外，zoledronate 引起顎骨壞死的累積風險 (cumulative hazard)，

自使用小於 1 年的 1%，有意義的上升至使用三年的 21%<sup>5</sup>。另有研究報告顯示，接受口服 BPs 治療骨質疏鬆症的患者，顎骨壞死的盛行率 (prevalence) 會隨著使用時間的增加而上升，在 BPs 藥物暴露至少 4 年後，顎骨壞死盛行率從近 0% 基線增加到 0.21%<sup>8</sup>。我國的研究報告亦顯示，台灣骨質疏鬆症患者口服 alendronate 3 年後 ONJ 的發生率明顯開始上升，至使用第 10 年 ONJ 的發生率增為 0.92%<sup>7</sup>。

3. 侵入性牙科治療：口腔外科手術被認為是導致顎骨壞死的主要危險因素，依據病例對照研究 (case-control study) 報告顯示，暴露於 zoledronate 的癌症病人拔牙會增加 16 倍顎骨壞死的風險 (odds ratio [OR] = 16.4; 95% confidence interval [CI], 3.4-79.6)<sup>9</sup>。澳洲的文獻報告亦顯示，每週口服一次 alendronate 的病患，若施行拔牙手術，則 ONJ 的發生率會由 0.01%~0.04%，增加至 0.09%~0.34%；惡性腫瘤骨轉移患者靜脈注射 BPs 若拔牙發生 ONJ 的頻率由 1.15% 提高為 6.67%~9.1%<sup>4</sup>。依據 2014 年美國口腔顎面外科學會 (AAOMS) 估計的數據顯示，口服 BPs 的病患拔牙後發生 ONJ 的風險為 0.5%；癌症注射 BPs 的病患拔牙後 ONJ 的發生率為 1.6%~14.8%<sup>1</sup>。
4. 口腔已存在的發炎症狀及伴隨的牙科疾病，如牙周病或根尖病變，也是危險因子。
5. 其他因素：放射線治療、化學治療及皮質類固醇等伴隨的治療；高齡患者、亞裔種族或高加索人種；自身系統性疾病

(如貧血、糖尿病、類風濕性關節炎)，以及抽菸、飲酒等因素，都可能增加顎骨壞死發生的風險。

### 預防及處置<sup>1、10-13</sup>

目前來說雖然仍無法完全避免 MRONJ 的發生，但可藉由一些預防措施或適當處置，來降低顎骨壞死的發生率。預防指引建議：所有病患均需注意口腔清潔並定期接受牙科檢查，預防感染。所有拔牙、植牙或其他牙科手術前，最重要為詳細問診，瞭解病史、過往用藥，給予衛教，保持口腔清潔。依據病人使用藥物之臨床效益及參考原處方醫師意見，團隊風險評估並擬定病人治療計畫。

處方抗骨吸收藥物前，醫師應仔細評估病患使用相關藥物治療的風險效益，並與病患充分溝通並告知可能導致顎骨壞死併發症的風險及留意疑似不良反應的症狀。另安排照會牙科，進行口腔檢查並評估及擬訂牙科治療計畫，包括用藥前先治療牙結石、齲齒、牙周病及處理不適合的假牙，並考慮需拔除的牙齒包括：殘根、牙齒縱裂、嚴重牙周病、大範圍無法修補的齲齒、根管治療不完全且曾引發感染、阻生齒且曾引發齒源性感染、根尖病變反覆感染的牙齒。牙科施予口腔管理及牙科照護、使用氟化物、抗菌漱口劑及相關衛教。此階段牙科治療原則在於盡量避免日後用藥期間需進行拔牙或侵入性牙科手術。一般來說，若病患接受非侵入性牙科治療，如：洗牙、齲齒填補、根管治療、矯正、假牙製作或口腔黏膜切片等，抗骨吸收藥物治療不受影響故不須延後；但若需要接受侵入性牙科手術例如：拔牙或齒

切除手術、植牙、齒槽骨修整術、牙周病手術(含骨修整)、根尖手術、囊腫摘除手術，需在使用抗骨吸收藥之前 3-4 星期完成，以使骨骼癒合恢復，故需在牙科治療完成後才開始抗骨吸收藥物。對於出現暴露齒槽骨且有疼痛症狀的牙科患者，可使用抗生素及抗菌漱口劑(chlorhexidine)治療。

至於使用抗骨吸收藥物期間，若因治療需要面臨拔牙等侵入性治療時，是否需停藥(drug holiday)仍未有一致性結論，由於 BPs 藥物在骨骼中的半衰期超過 10 年，短期停藥可能未必有效益，但長期停藥或許仍有助益，且停用引起 MRONJ 的疑似藥物，藥物血中濃度降低仍可減少抗血管新生作用或口腔上皮毒性反應造成組織傷害，有利於骨整合及壞死傷口軟組織癒合。國際頷骨壞死工作小組(international ONJ task force)建議有較高風險發生顎骨壞死的病患例如：糖尿病、使用糖皮質類固醇(glucocorticoids)治療或口腔衛生不良的患者，可能需停藥直到牙科療程完成及傷口痊癒<sup>13</sup>。2009 年 AAOMS 建議：BPs 口服用藥少於 3 年且無臨床危險因子，可依治療計畫，手術處置；BPs 口服用藥少於 3 年但合併使用皮質類固醇(corticosteroids)，如全身狀況允許，停用 BPs 至少 3 個月方施予骨侵入性牙科手術；BPs 口服用藥期間大於 3 年，如全身狀況允許，侵入性牙科手術之前 3 個月停止口服 BPs<sup>2</sup>。至於靜脈注射 BPs 的病患，加拿大指引(Canadian Consensus Practice Guidelines, CCPG)建議，如全身狀況允許，於侵入性牙科手術之前 3-6 個月停止注射 BPs，直到骨癒

合完全<sup>14</sup>；Mayo clinic 建議於侵入性牙科手術之前 1 個月停用 BPs，直到骨癒合完全<sup>15</sup>。

若使用一年一劑 zoledronic acid 注射或半年一劑 denosumab 注射的患者，如需拔牙，建議在開始使用藥物注射前 1 個月進行拔牙，如需植牙建議在藥物注射前 3 個月施行口腔外科手術較安全。若病患已在使用 zoledronic acid 或 denosumab 注射藥物治療期間，盡量避免治療性拔牙，如需拔除建議在注射後 3 個月、下一針注射前 1 個月施行，如為人工植牙則建議注射後 3 個月、下一針注射前 3 個月施行。此外，病患若已確診發生 MRONJ 需停止使用 BPs 藥物或 denosumab，先完成顎骨壞死治療，牙科手術治療後至傷口痊癒期間，建議停藥至治療部位癒合後再開始使用抗骨吸收藥物，針對高骨折風險患者，必要時應考慮使用其他替代藥物。

我國為了降低抗骨吸收藥物相關之顎骨壞死發生率，前衛生署（現為衛生福利部）曾於 96 年發布新聞稿提醒醫師及病患，使用 BPs 藥物治療骨質疏鬆症時，可能會引起顎骨壞死的不良反應；衛生福利部也於 103 年及 105 年公告 BPs 成分藥品之再評估結果，並要求執行「含雙磷酸鹽類成分藥品之藥品風險管理計畫書」，其內容包含「病人用藥安全指引」及藥品風險管理計畫追蹤報告，目的在讓病人及醫療人員瞭解顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaw) 及非典型股骨骨折 (atypical femur fracture) 之風險。藉由提醒病人應保持好個人口腔衛生，並定期至牙科門診追蹤；若需要拔牙、植牙等侵入性之相關手術，需經醫師評估後始可施行，另需留

意是否出現持續口腔牙齦疼痛、腫脹、化膿、齒槽骨暴露、牙齒傷口無法癒合，或持續感覺到大腿、鼠蹊部或腕部疼痛等可能有顎骨壞死或非典型股骨骨折之初期症狀；另讓醫療人員瞭解使用該藥品可能發生前述不良反應之風險，於處方藥品前須注意事項，以及病人於用藥期間須注意及提醒病人之事項，期能降低 BPs 相關顎骨壞死及非典型股骨骨折之發生風險。此外，歷年藥害救濟審議委員會於審議案例時發現，有些個案於處方 alendronate 或 denosumab 使用期間並未監控是否有顎骨壞死不良反應之發生，多次進行侵入性牙周治療，甚或於個案已確診為藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 後，仍於未評估臨床效益風險及是否需停藥情況下，逕行施予侵入性牙科處置，故藥害救濟審議委員會曾多次建請衛生福利部發函提醒處方醫事機構，於處方 BPs 或 denosumab 等抗骨吸收藥物時應告知病患相關的注意事項，以及提醒病患如欲進行牙科手術前，須主動告知醫師正在服用的所有藥物，特別是 BPs 成分藥物，以利擬訂相關的治療計畫並評估是否需暫時停藥等；同時，藥害救濟審議委員會亦多次建議衛生福利部發函提醒牙科治療醫事機構，於執行牙科侵入性檢查或治療前，應詢問病人是否曾經或正在使用 BPs 或 denosumab 藥物，並針對曾經或正在使用相關藥物之病人評估可能發生顎骨壞死之危險因子，擬訂治療計畫。

## 結論

藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 臨床上雖然少見，但依據不同的適應症、藥物



成分、給藥途徑、藥物使用時間、使用者的罹病狀態、既有的口腔疾病史、伴隨的其他治療或不良的口腔衛生等因素，均可能影響到顎骨壞死的發生率，如何權衡用藥的利弊得失以及降低因用藥所造成的傷害，須仰賴醫病雙方共同合作加以克服。此外，不僅只於 BPs、denosumab 等抗骨吸收藥物，其他如 bevacizumab 等抗血管新生藥物、標靶藥物 sunitinib、sorafenib 等酪氨酸激酶抑制劑、抗排斥藥物 sirolimus 等藥物相關之顎骨壞死之風險，亦需列入考量並加以留意。

期待藉由本文藥害案例分析及討論，提醒醫療人員處方抗骨吸收藥物前，需進行風險效益評估，充分與病患溝通，確實執行抗骨吸收藥物風險管理計畫，告知可

能面臨的用藥風險以及口腔清潔衛教，提醒病患定期至牙科檢查，且就醫時須主動告知醫師自身用藥史，以利醫師擬定相關治療計畫；此外，對於疑似不良反應症狀應有所警覺，適時轉介病人至牙科進行處理，並謹慎評估侵入性手術治療的適當性。期望能藉由多方努力及合作，減少顎骨壞死發生之機率，共同維護病人用藥安全。

### 致謝

本文係為本會承辦衛生福利部食品藥物管理署「藥害救濟業務及藥害救濟金管理」計畫之執行成果，承蒙食品藥物管理署指導，謹此致謝；並感謝台大醫院牙科部口腔顎面外科李正喆主任提供資料。

附表：我國含 bisphosphonates 成分藥物之相關資料

成分	商品名	劑型	適應症	用法
etidronate	Eutidro( 益固多 )	錠劑	Paget's disease 之症狀治療劑、異位性骨化症之預防與治療。	Paget's disease : 200 mg QD。異位性骨化症: 800-1000 mg QD。
clodronate	Sinclote( 杏骨樂 )、Bonefos( 骨復舒 )	膠囊	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症。	惡性腫瘤引起的高血鈣症：2400 或 3200 mg QD，視個人反應而定，可逐漸減至 1600 mg QD。惡性腫瘤引起的骨質溶解作用：initial 1600 mg QD，視臨床需要，可提高劑量，但不建議超過 3200 mg QD。
pamidronate	Pamisol( 裴米素 )	注射劑	惡性腫瘤之蝕骨性骨頭轉移、惡性高血鈣症。	嚴重溶解性骨轉移和多發性骨髓瘤：90 mg Q4W 或 Q3W。惡性腫瘤引起的高血鈣症：劑量和時間須依病人的最初鈣值而定，每個療程最大劑量為 90mg。

成分	商品名	劑型	適應症	用法
alendronate	Covaxin (可骨華)、PlusDmax(杏節挺)、Fosamax Plus (福善美保骨)、Tevanate(克骨鬆)、Alendronate (善骨實)、Apo-Alendronate (安保健骨)、Mosmass(摩適美)、Fosamax Plus 70 mg/5600 IU (福善美保骨)、Ridon(安骨質)、Binosto Effervescent (骨密妥)	錠劑、發泡劑	停經婦女骨質疏鬆症之治療。治療男性骨質疏鬆症，以增加骨密度。	70 mg QW。
ibandronate	KeyBone(吉利康)、Bonviva(骨維壯)、Ibandronate (伊班磷酸鈉)	注射劑	用於治療停經後婦女之骨質疏鬆症 (BMD TSCORE < -2.5 SD)，以減少脊椎骨骨折。	3 mg 每3個月1次。
risedronate	pms-Risedronate (昇骨卓)、Walkin(歐骨宜)、Reosteol (瑞骨卓)	錠劑	治療及預防停經後婦女之骨質疏鬆症。治療有高度骨折風險(定義為有骨質疏鬆症骨折病史，或具有多項骨折危險因子)之骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量 (Bone Mass)。	停經期後之骨質疏鬆症之治療或預防：35 mg QW 或 150 mg 每月1次 (Reosteol)。治療骨質疏鬆症男性患者，以增加骨量：35 mg QW。
zoledronic acid	Bolenic(卓固尼)、Zobonic(抑骨)、Bonecare (安骨本)、Zodonic(羅立骨)、Zobonic(佇骨)、Zometa(卓骨弛)、Zolebonic (抑骨弛)、Zoledra(柔股轉)、Zoldria(佐骨實)、Zoledronic Acid (卓立酸)	凍晶注射劑、注射液	與標準癌症治療併用，適用於多發性骨髓瘤及固體腫瘤併有骨骼轉移之病人。用於攝護腺癌病人之骨骼轉移時，應至少接受過一種荷爾蒙治療而仍持續惡化者。治療惡性腫瘤之高血鈣併發症 (HCM)。	針對 Multiple myeloma, breast cancer, prostate cancer 發生於骨骼或產生骨轉移之病患預防其骨骼受傷事件：4 mg Q3-4W。治療惡性腫瘤之高血鈣併發症：4 mg 單次使用。
	CaKeep(愛立宜)	注射劑	治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone)。	5 mg 單次注射。

成分	商品名	劑型	適應症	用法
zoledronic acid	Aclasta( 骨力強 )	注射劑	治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone) 治療停經後婦女的骨質疏鬆症，以降低發生髌關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加骨密度。男性骨質疏鬆症之治療，以增加骨密度。Aclasta 適用於治療及預防男性與女性因類固醇引起之骨質疏鬆症；這些病患為剛開始使用或持續使用每日劑量相當於 7.5 mg prednisolone 或更高劑量的全身性類固醇，且預期將持續使用類固醇至少 12 個月者。Aclasta 預防停經後婦女的骨質疏鬆症。	治療停經後婦女的骨質疏鬆症：5 mg 每年 1 次。預防停經後婦女的骨質疏鬆症：5 mg 每 2 年 1 次。男性骨質疏鬆症：5 mg 每年 1 次。治療和預防類固醇性骨質疏鬆症：5 mg 每年 1 次。Paget's disease：5 mg。

#### 參考資料

- Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update*. J Oral Maxillofac Surg, 2014. 72(10): p. 1938-56.
- Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5 Suppl): p. 2-12.
- Sigua-Rodriguez, E.A., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature*. Int J Dent, 2014. 2014: p. 192320.
- Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia*. J Oral Maxillofac Surg, 2007. 65(3): p. 415-23.
- Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2005. 23(34): p. 8580-7.
- Yamazaki, T., et al., *Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: a hospital-based cohort study in Japan*. Bone, 2012. 51(5): p. 882-7.
- Chiu, W.Y., et al., *The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(8): p. 2729-35.
- Lo, J.C., et al., *Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. 68(2): p. 243-53.
- Kyrgidis, A., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients*. J Clin Oncol, 2008. 26(28): p. 4634-8.
- Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. 63(11): p. 1567-75.
- Borromeo, G.L., et al., *A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry*. Aust Dent J, 2011. 56(1): p. 2-9.
- Hinchey, N.V., et al., *Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals*. Oral Oncol, 2013. 49(9): p. 878-886.
- Khan, A.A., et al., *Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ*. J Clin Densitom, 2017. 20(1): p. 8-24.
- Khan, A.A., et al., *Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw*. J Rheumatol, 2008. 35(7): p. 1391-7.
- Lacy, M.Q., et al., *Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*. Mayo Clin Proc, 2006. 81(8): p. 1047-53.
- Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Available from: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5\\_Pharmacovigilance.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/Group5_Pharmacovigilance.pdf)