

恭喜基隆長庚醫院家庭牙科劉芳¹⁰⁰¹君主任的論文榮獲今年台灣骨鬆肌少關節防治學會最佳論文獎，這篇論文也已經刊載在骨科界非常重要的期刊 **OSTEOPOROSIS INT**。有幸主持劉主任的口頭報告。劉主任的這篇文章在一年多前發表出來，我拜讀了多次，今天終於得見本尊。劉主任的文章具有非常重要的價值，是台灣地區第一篇，甚至亞洲第一篇，探討雙磷酸鹽以及保路麗單株抗體¹⁰⁰²兩種抗骨頭吸收的藥物，在骨質疏鬆症患者使用造成藥物¹⁰⁰³相關顎骨壞死發生機率的 **head to head** 比較，收集的時間長達八年，所使用的資料庫是全台灣所有長庚醫院的骨鬆患者。大家都知道長庚醫院的患者數量非常龐大，約佔台灣健保資料庫的 10 分之一，且分院遍佈¹⁰⁰⁴全國北中南地區，因此非常具有全國代表性。同時資料庫內容涵蓋健保及自費使用藥物的病人，因此做出來的結果可信度更甚於單純使用健保資料庫的分析。

劉主任的文章發現有二個重點-

1.使用這兩種不同機轉的抗骨吸收藥物治療骨質疏鬆，產生的藥物相關顎骨¹⁰⁰⁵發生的機率，¹⁰⁰⁶約在每年每一千位患者產生 1.47 到 2.49 位，單株抗體發生的機率稍低，但兩者無統計上顯著的差別。無論哪種藥物，這樣的發生率幾乎是西方國家報告的發生率 5 到 10 倍之多。這與我在 2014 年與台大內科蔡克嵩教授及邱偉益醫師所做的台大醫院資料庫，以及全國健保資料庫研究分析口服雙磷酸鹽福善美所發表出來的結果類似。

這樣的較高發生率到底是因為台灣地區健保的可近性，讓許多患者無症狀的藥物相關顎骨壞死病例會很容易被一般牙科醫師及早診斷出來，導致發生率較西方國家為多？抑或是亞洲地區人種的種族差異或基因上的差異導致更容易產生這樣的藥物副作用？值得我們進一步的研究分析。

如果真的是人種或基因上的差異，表示藥品仿單上所建議使用的劑量，在台灣的骨鬆患者¹⁰⁰⁷上，可能是過量，需要調整劑量來使用。

2.劉主任的第二項研究發現，這兩種藥物在使用的前兩年，發生藥物相關顎¹⁰⁰⁸骨壞死發生的機率幾乎相近，但是三年以後隨著使用時間的增長，單株抗體的發生顎骨壞死的機率並沒有持續增加，但是雙磷酸鹽產生的藥物相關顎骨發生的機率有增加的傾向。

這樣的發現可能是與雙磷酸鹽在身體骨內的半衰期較長，所以使用時間越久，藥物累積體內的效應會逐漸明顯增加。而單株抗體在血液中的半衰期約為一個月，很容易在較短的時間內在體內代謝掉，所以即使使用時間再久，體內的濃度比較不會累積。

這樣的現象其實是就像劍刀面的二刃，雙磷酸鹽在體內代謝半衰期較久，表示藥物在體內維持的效果較久，即使短期的停藥，藥效仍然持續作用，不用擔心骨質疏鬆症的症狀會惡化，但是相對的產生藥物相關副作用的機率也會增加。反之單株抗體因為在體內的半衰期較短，所以必須一直長期的藥物使用，若停止藥物時間過久，有可能導致骨質疏鬆症的症狀惡化，甚至產生反彈性腰椎骨折的可能性。但是因為

藥物在體內不太會累積，因此長期使用下來產生藥物相關顎骨頭壞死的副作用就不會明顯持續增加。

不過最後還是要強調，這兩種藥物引起的藥物相關顎骨壞死副作用，無論是在西方國家較低的發生率或者在台灣地區較高的發生率，其實發生的病例數目都極為少數。實在不用擔心。而且一旦發生，症狀都極為輕微，也都可以治癒。反之骨質疏鬆症不好好藥物治療，產生的副作用就嚴重得多。只要在用藥期間好好維持口腔內牙齒的健康，避免造成長期的牙齒發炎，如牙周病，且在用藥期間，盡量避免或謹慎的實施植牙或拔牙的侵入性手術，以筆者的經驗，這些產生藥物相關顎骨壞死的機率幾乎是微乎其微。以抗骨吸收藥物規律的治療骨質疏鬆症，絕對是利益遠大於這些副作用，

骨質疏鬆症患者在用藥治療期間，一旦需要施行牙科的治療，常常會擔心是否會引起顎骨壞死。

過去有些牙科醫師遇到相關的患者，常常採取明哲保身的態度，不敢處理，或是乾脆轉診大醫院，導致患者的口腔問題無法及時妥善處置，影響生活品質，也造成很大的不便。

即使牙科醫師願意處理，在牙科處理前骨鬆的藥物是否需要暫停使用？停用多久？停用有沒有幫忙？何時可以恢復使用？停用藥物會不會對患者的骨鬆治療產生不良的影響？也都是困擾醫師、患者及處方醫師的難題。

其實處理這類患者，並沒有大家想像中的會產生這麼高的風險，只要妥善處置，擬好適當的治療計劃及處置時程，風險會降到跟一般民眾差不多。

這裡提供我過去 20 多年來治療相關顎骨壞死近 1300 例的患者（這可能是全世界單一醫療機構最大的顎骨壞死資料庫）、用藥中接受轉診過來數千例拔牙的案例經驗，以及參考各醫學學會，特別是美國口腔顎面外科學會的建議指引，整理出表格，供大家參考，也歡迎大家提出討論，一起經驗分享。不過在看這個表格之前，以下幾個牙科醫師應該有的認知必須先釐清。

- 1.骨質疏鬆症的用藥非常多，藥物機轉也各個不同，包括促進造骨細胞活性增加骨生成的藥物，抑制破骨細胞活性減少骨吸收的藥物，以及同時兼具促進造骨細胞活性及抑制破骨細胞活性的最新藥物等三大類。並非所有的用藥都會引起顎骨壞死的風險，只有具抑制破骨細胞活性機制的藥物，也就是所謂的抗骨吸收藥物，才有潛在的風險。

- 2.並非所有的牙科治療都會引起顎骨壞死的風險。牙科治療分成顎骨侵入性治療，以及非侵入性治療兩類。只有前者侵入性治療，如拔牙，植牙有可能造成顎骨傷口的處置，才有風險的存在。（參考表格 1）

- 3.骨質疏鬆症接受抗骨頭吸收藥物治療期間，雖然建議盡量避免拔牙植牙，但是拔牙植牙並非絕對的禁忌症。過去認為使用這些藥物的患者，其植牙的成功率並無明顯差別，只是少數失敗的病例中，可能部分是因為顎骨壞死所產生。至於明顯具有感染症狀的牙齒，若無法經由牙科治療保留下來，若擔心怕產生顎骨壞死而不及時拔除處理，除了增加蜂窩性組織炎，甚至敗血症的風險外，長期感染的牙齒本身其

實也是造成顎骨壞死的重要因素。所以這類的牙齒若無法治療保留下來，且發炎症狀明顯，仍然建議需要拔除。

4.拔牙雖然會擔心產生顎骨壞死，但是也需小心拔牙前其實牙齒周圍的骨頭早已存在顎骨壞死，只是其症狀與牙周病或根尖牙周膜炎類似，導致醫師誤診。因此拔牙前的區別診斷非常重要，以免醫師背上黑鍋。（參考表格 2 及 3）

5.過去統計抗骨吸收藥物無論是雙磷酸鹽類或者單株抗體類藥物，骨質疏鬆症發生顎骨壞死風險約在萬分之一至萬分之五之間，而一般正常沒有用藥的民眾，也有發生顎骨的壞死，機率約在十萬分之一。但是在用藥期間如果施行拔牙手術，則發生顎骨壞死的機率會提升三倍到九倍之多。

6.牙科侵入性手術前，暫停抗骨吸收藥物的使用，降低其在體內的濃度，有助於防止顎骨壞死的發生。但對於雙磷酸鹽類藥物而言，由於其吸收入體內時與骨頭的鍵結非常緊密，以福善美為例，半衰期超過 10 年以上。單株抗體吸收入體內主要是作用在血液當中，其半衰期約近一個月。所以同樣暫停使用藥物三個月，對於單株抗體藥物，預防顎骨壞死發生的效果較為有效。但對於雙磷酸鹽藥物而言，短短二至三個月的停藥，並無法減少其在骨內的濃度，因此對於預防顎骨壞死的發生，效果較不明確。

7.那為何美國口腔顎面外科學會 2022 年仍然建議福善美使用超過四年以上，或者使用少於四年但合併有使用類固醇或抗血管增生劑的患者，建議拔牙前先停藥兩個月？主要是著眼在一部分的福善美，存在血液當中，可能會造成軟組織的毒性，所以一旦拔牙後，初步對牙齦傷口的癒合會產生影響，導致其下的拔牙齒槽骨窩更容易暴露出來。而這些在血液當中的福善美，其半衰期也約在一個月，所以停藥兩個月有助於降低其在血液當中的濃度，減少拔牙後對牙齦傷口癒合的影響。

8.同樣是抗骨頭吸收的藥物，鈣穩的作用機轉不同於雙磷酸鹽及單株抗體，其效價也較溫和，過去被報告出來引起顎骨壞死的病例極為罕見，所以建議拔牙植牙前不需要停藥。

9.同樣是抗骨吸收藥物之雙磷酸鹽類藥物骨維壯，藥物的效價雖然高於福善美，但是因其與骨頭鍵結的能力較福善美弱，因此過去報告產生顎骨壞死的機率也較少見。過去並沒有關於針對骨維壯藥物使用中拔牙或植牙停藥的指引，但個人認為拔牙或植牙前並不一定需要停藥，如果為了放心起見，也可建議注射後三個月再行治療拔牙植牙。

10.對於 2019 年新上市同時具有促進骨頭生成及抑制骨頭吸收雙效的藥物益穩挺，目前仍然沒有關於用藥期間拔牙停藥的指引。就其藥理作用而言，其抑制骨頭吸收的能力明顯較保骼麗來的溫和，而且在注射第三針後，抑制作用明顯降低，破骨細胞的活力幾乎接近回到用藥前基準點，因此注射後拔牙不一定需要停藥。若為了安全起見，也可建議注射第三針後，可能都是適合拔牙的時間。

11.骨穩屬於促進骨生成的藥物，不屬於抗骨頭吸收的藥物，反而有助於拔牙或植牙後骨頭的癒合及骨整合的產生，因此拔牙植牙前都不需要停藥。

12.若有停藥，建議拔牙後健康上皮組織完整覆蓋拔牙窩處，沒有齒槽骨暴露出來，再進行藥物的恢復使用，這所需的時間約在兩星期至四星期之間。至於植牙後，因為需要三個月的骨整合期，為避免藥物干擾骨整合，建議植牙後三個月再恢復藥物的使用。

13.拔牙前抽血 C T X (C-terminal telopeptide)，依數值判斷拔牙後造成顎骨壞死的風險，目前被認為並不可靠。C T X 主要是來自於骨頭基質中主要的第一型膠原蛋白，經由破骨細胞的作用破壞分解而進入血液。因此 C T X 在血中的數值越高，表示破骨細胞的活性比較強，也間接的反映出抗骨吸收藥物的濃度及作用可能較低，因此推斷拔牙產生顎骨壞死的風險可能也較低。過去建議的數值是小於 0.1(ng/ml) 屬於高風險，0.1-0.15 (ng/ml) 為中度風險，大於 0.15(ng/ml) 為低度風險。不過由於每一位患者在骨鬆藥物治療前 C T X 基準點的數值差異是非常的大，所以一旦用藥以後以拔牙前抽血看一次的 C T X 絕對值，並無法真正反應患者 C T X 變化的程度，這也是以單一 C T X 的數字來做預測顎骨壞死的發生，常常不準確的原因。如真要運用此抽血數值，應該計算 C T X 數值在用藥之後降低的程度，降低比例越多，相對骨新陳代謝被壓抑的程度越厲害，拔牙後產生顎骨壞死的風險也會較高。可惜大部分的病人，都沒有拔牙前血中 C T X 基準點的數值以供比較。

14.指引只是提供最大安全的公約數，並無法保證所有的病例都可避免顎骨壞死的發生，雖然更長時間的停藥，可能會得到更安全的結果，但是相反地，患者的骨鬆治療就會受到嚴重的干擾。目前所有牙科治療前停藥建議的指引，都不是完整的前瞻性臨床試驗而得到的結果。反而是回推性的病例分析，及透過藥物藥理作用的推斷來制定。因此停藥指引僅供作為降低顎骨壞死風險的參考，即使照指引施行，並無法完全避免顎骨壞死的發生，因為仍然有其他不可操控的因素會引起顎骨壞死的發生。因此在拔牙植牙前，仍需要告知病患顎骨壞死的風險，並提供除了拔牙或植牙以外可能的選項讓患者參考。（參考表格 4）

15.牙科侵入性治療前停藥，只是降低顎骨壞死風險降低的其中一個可操控因素。其他不可操控因素，如過去用藥時間較長、拔除或種植下顎後牙區的位置、年紀較大、患者合併有免疫功能不全、嚴重控制不良的糖尿病、口腔衛生不良，正在使用類固醇或抗血管增生的藥物、有風濕性關節炎等風險因素者，即使停藥，其造成顎骨壞死風險仍較高。

16.拔牙或植牙局部傷口的處理，也可以有效降低顎骨壞死發生的機會。包括進行二階段式的植牙手術、拔牙後傷口盡量完全縫合、拔牙時翻瓣不要過度，盡量保留骨膜以維持血液的供應、骨頭的移除量盡量降低、傷口範圍盡量縮小、拔牙前先以抗生素預防、拔牙後除了抗生素外，配合漱口水維持口腔衛生、由於骨新陳代謝率被藥物抑制，因此人工骨粉的添加不僅效果不好，也容易引起異物反應，盡量避免。

17.單株抗體因為在血中的半衰期約一個月，所以為了拔牙植牙停藥，需非常謹慎小心。原先兩劑單株抗體間隔注射的時間是六個月，但若為了拔牙植牙而延長到超過八九個月以上，則體內藥物幾乎已代謝，有可能產生反彈多發性脊椎骨折的副作用。

用，反而得不償失。因此建議預定拔牙的時間點已超過前一針注射時間五個月以上，或者植牙的時間點超過前一劑注射時間三個月以上，手術後可能會影響下一針施打的時間，則建議下一劑先行施打，再間隔三個月後施行牙科手術。

骨質疏鬆症的病人，常使用所謂的補骨針（藥）、保骨針（藥），可能會引起罕見的藥物相關顎骨壞死後遺症，是從 2003 年後才逐漸為臨床醫師所認知。這類顎骨壞死的病人常在我的門診百思不得其解的問，既然是保骨針，為什麼保不了顎骨，甚至還會產生顎骨壞死的情形？。另外一個讓臨床醫師所不解的是，既然會發生顎骨壞死，為什麼卻又極少在其他骨頭發生骨壞死的情形？

要了解藥物相關顎骨壞死發生的機轉，得要先從骨質疏鬆症的發生說起。我們身體的骨頭存在造骨細胞及破骨細胞，分別負責骨頭的生成及吸收，兩種細胞存在一個動態的平衡。但隨著年紀增長，當破骨細胞的活性大於造骨細胞的活性時候，骨頭吸收量就會大於生成的量，就會逐漸產生骨質疏鬆的情形。

因此目前骨質疏鬆症的藥物治療，有三大類。第一類藥物是促進骨頭的生成。第二類藥物是抑制骨頭的吸收，也就是所謂的抗骨頭吸收藥物。第三類藥物，也是最新推出來的藥物，是同時促進骨頭的生成，也可同時抑制骨頭的吸收。

而會造成藥物相關顎骨壞死的骨質疏鬆症藥物，以具有抑制骨頭吸收機轉的藥物才會發生，因此第二類及第三大類藥物都有可能。但是由於健保給付的規定，目前骨質疏鬆症的治療第一線藥物，絕大部分還是以第二類藥物為主流，包括了雙磷酸鹽類藥物及單株抗體藥物。

雙磷酸鹽類藥物包括一個星期口服一次的福善美，三個月打一針的骨維壯，一年打一針的骨力強。單株抗體則包括半年皮下注射一次的保路麗。不過由於專利期過期的關係，目前雙磷酸鹽類藥物，目前有很多台廠不同名稱但成分相同的學名藥。無論雙磷酸鹽類藥物或者是單株抗體藥物，他們的作用機轉都是抑制破骨細胞的活性及成熟，因此達到抑制破骨細胞作用的效果。簡單來說就是抑制了骨頭的新陳代謝及重塑的功能。讓骨頭成為靜止，甚至一攤死水的狀態。而當破骨細胞活性被抑制，其後造骨細胞的活性也就不會被引發產生，因此一旦骨頭產生傷口，就不容易產生正常癒合及後續骨再生的過程，進一步感染，就可能產生骨壞死的情形。

那為什麼骨壞死幾乎都發生在顎骨，極罕見發生在身體其他部位的骨頭？

目前對於這個問題，還不是完全的理解。推斷可能為以下幾個因素所共同促成。包括顎骨外面的軟組織保護層，僅有薄薄的一層牙齦保護，又常因為拔牙或者植牙，甚至不合的活動假牙壓迫，而容易造成傷口，使得顎骨暴露出來。加上口水內含有百種以上的細菌，因此也更會加深後續感染的可能性。這是與身體其他部位的骨頭，外面有較厚的肌肉及皮下組織，皮膚來保護，是明顯不同的。

即使沒有拔牙或植牙造成的顎骨傷口，因為顎骨上面的牙齒如果口腔衛生不良，容易造成牙周病，或者牙神經感染引起的根尖發炎，也會將感染的病原體帶入牙齒下面的齒槽骨，一樣也可能會造成骨壞死的發生。

另一個可能的原因是，顎骨的新陳代謝率是全身骨頭中相對較高的。新陳代謝率越高的骨頭，雙磷酸鹽類藥物吸收的濃度也比較高，在較高的藥物濃度下，相對產生副作用的可能性也較高。

因此由以上這兩個機轉上來看，要預防使用抗骨吸收藥物治療期間產生顎骨壞死副作用，最好的方法就是保持好口腔衛生以及在藥物使用期間避免或謹慎施行拔牙或植牙的手術，並規律性的三至六個月至牙科門診做口腔的檢查，及早處理牙齒的問題，不要拖到有需要拔牙的狀況存在；也透過檢查時的洗牙，降低牙齒發炎的程度。過去的研究也證實，保持良好的口腔衛生，的確可以大幅降低 90% 顎骨壞死發生的可能性。

不過有骨質疏鬆症的病人也不要因為擔心此副作用的發生，而因噎廢食不敢接受骨質疏鬆症的治療。骨質疏鬆症若不妥善治療，其後可能發生的副作用會遠大於顎骨壞死，不可不慎。而顎骨壞死的發生率，只要透過良好的口腔衛生維護，甚至可以降低到萬分之一的機率，不用過於擔心。

PS. 目前健保牙科的德政，使用這些抗骨吸收藥物的患者，每三個月就可以健保給付洗牙或牙齒塗氟一次。請大家多多利用。而一般人健保給付洗牙，則為六個月一次。

癌症骨轉移及骨質疏鬆症的病人，常使用的抗骨頭吸收藥物，偶會發生藥物相關顎骨壞死的副作用。雖然發生率不高，但是一旦發生，常會影響患者的生活品質，也會影響後續藥物的繼續使用治療。如何避免這個副作用的產生，病患本身及牙科醫師扮演很重要的角色。顎骨壞死的發生，常常跟牙齒的長期發炎有關，所以在用藥期間，患者的口腔衛生不良，比如牙周病，或牙髓壞死，就有可能會產生自發性的顎骨壞死。另一個引起顎骨壞死的重要原因是在使用藥物期間，牙科醫師施行拔牙或者植牙手術所造成。由於這些藥物會造成骨頭的新陳代謝變差，所以一旦拔牙或者植牙手術，可能引起顎骨傷口癒合不良，以及無法新骨再生，進而產生顎骨壞死。不過植牙引起顎骨壞死的原因，不僅限於手術引起，另外一個大宗是患者在藥物治療前，口內已經有許多長期使用的人工植牙。這些原本沒問題的人工植牙，在藥物使用以後，因為藥物的關係，容易造成植牙周圍的牙齦發炎，就如同牙周病一般，這些發炎也因為藥物的關係不容易改善而長期存在，這些發炎的植體最後也會導致顎骨壞死的產生。因此在使用藥物期間，口腔裡面原本就有人工植牙的患者，更需要注意口腔的衛生保健，定期回到植牙醫師處做清潔的保養。今天開刀房手術的患者，就是一個典型的案例，這些已經長期存在的植體不僅失敗鬆動，也造成了顎骨壞死，而必須進行腐骨清除手術及將失敗的植牙假牙取出。

骨質疏鬆症是老人家或停經後婦女，常見的疾病，需要積極的治療。目前骨質疏鬆症治療的最大宗藥物，就是半年皮下注射一針的單株抗體保骼麗。不過就如同過去的雙磷酸鹽藥物，如福善美，骨力強一樣，這些抗骨吸收藥物，都有一個少見的藥物風險，就是治療期間可能產生顎骨壞死，發生的比率約在千分之一到萬分之一之間。尤其是用藥期間拔牙，發生率會更高。因此對於這些正在使用保骼麗的患者，

如果面對需要有牙齒需要拔除的時候，牙科醫師常常會非常的頭痛，甚至會建議患者停藥超過半年或一年以上再來拔牙，不僅造成患者牙齒不適感長期無法處理，也會造成骨質疏鬆症的治療中斷。

打保骼麗期間拔牙，一方面要擔心拔牙後產生顎骨壞死的風險，但是也要考慮為了要拔牙而延遲下一針保骼麗的注射，有可能產生多發性反彈脊椎骨折的風險，這是這種針劑的特殊副作用，就有牙科醫師因為為了要多顆的植牙，建議患者延遲下一針的注射過久，結果產生此種副作用。

原則上兩針保骼麗的間隔，正常是六個月，為了要拔牙最多再延遲一個月到兩個月，兩針間隔絕對不要延長到八到九個月以上。如果因此來不及拔牙，比如說前一針已經注射五個月到六個月，那我會建議第二針先打，再等打完針之後三個月拔牙。原則上拔牙後，要有一個月的傷口癒合期，確定沒有問題，再打下一針。

另外

另外如果擔心顎骨壞死，放著發炎嚴重的牙齒不拔，硬要等到間隔時間夠久再來拔牙，也要考慮即使沒有拔牙，發炎的牙齒長期下來，一樣也會造成自發性的顎骨壞死。另外發炎的牙齒若不及時處理，不僅進食困難，生活品質不好，也會造成嚴重的齒源性感染，甚至蜂窩性組織炎，對於老人家而言，敗血症的風險也會比較高。反而得不償失。

顎骨壞死不是毒蛇猛獸，是可以治癒的疾病，特別是保骼麗造成的顎骨壞死症狀通常較輕，治癒的時間相對也縮短很多，因為他的半衰期也比較短。所以真的不要因噎廢食。打完針後，間隔三個月，就是可以適當的拔牙時間。拔牙後再留一個月足夠傷口的癒合時間，再打下一針，這是目前普遍被接受的做法。盡量不要因為拔牙或植牙，造成下一針延遲超過兩個月以上。

最新的 2022 年美國口腔顎面外科學會的建議，也是如同我的建議，建議保骼麗注射後三到四個月，就是可以考慮適合拔牙的時機點，顎骨壞死的風險也會更低。但即使如此，仍存在風險，拔牙前還是需要向患者解釋相關風險。

老師請問有遇到使用 romosozumab 病患的經驗嗎？用法是每月注射，療程 12 個月，之後用常見的每三個月一針的 bisphosphonate 藥物維持。病人想植牙有詢問骨科醫師，骨科醫師說療程中要植牙就先停藥就好植完再把療程做完，也沒有說需要停多久，間隔多久可以繼續療程...

骨鬆用藥的患者，植牙不是禁忌症，保骼麗打完之後建議滿三個月再植牙，植牙後再等三個月的骨整合期，再打下一針。注意不要讓保骼麗兩針的間隔超過八個月以上，以免增加反彈性腰椎骨折的風險，因為寶保骼麗的半衰期非常短，藥效很快就沒有了。

早上帶媽媽到家裡附近的醫院，打骨質疏鬆症的保骨針。巧遇我先前在台大治療的另一位阿嬤患者也來打針，剛好和我媽媽是同一位主治醫師。這位阿嬤先前因為骨質疏鬆症治療打針後，不幸發生罕見的顎骨壞死後遺症。不過經我治療後，現在已

痊癒。阿嬤有點擔心再發生同樣的副作用，不想再接受骨質疏鬆症的治療，經我在我媽也在治療例子，曉以大義，最後還是接受繼續治療。骨鬆使用抗骨吸收藥物治療，引起顎骨壞死的機率是相當低的，大約是千分之一至萬分之一。如果在使用藥物期間保持好口腔衛生，盡量避免拔牙植牙的侵入性手術，則發生率又會更低。萬一真的發生，也可以接受適當的治療後痊癒。反之骨質疏鬆症若未持續治療，產生的後遺症嚴重度遠大於此。在台灣的一項研究，女性骨質疏鬆症若產生股骨骨折，不僅手術的效果不好，長期臥床，一年內的死亡率幾乎可以高達 $\frac{1}{4}$ 。更不用說骨質疏鬆症引起的脊椎壓迫性骨折，也會導致患者的生活品質大幅降低，無法走路，疼痛難忍。奉勸有骨質疏鬆症的患者，一定要接受規律的治療。



Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan

Fang-Chun Liu¹ · Kwing-Chi Luk¹ · Yung-Chih Chen^{2,3}

Received: 26 November 2022 / Accepted: 30 May 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Summary In this multi-institutional retrospective cohort study, we compared the long-term risk of osteonecrosis of the jaw following the use of denosumab vs. bisphosphonates in osteoporotic patients. After 2-year use, the likelihood of osteonecrosis of the jaw is lower with denosumab compared to bisphosphonates, and the difference increases with time.

Purpose To compare the long-term risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) between osteoporotic patients treated with bisphosphonates (BPs) and denosumab.

Methods This multi-institutional retrospective cohort study included patients aged > 40 years with osteoporosis between January 2010 and December 2018. Patients who met the eligibility criteria were divided into BPs and denosumab groups by propensity score matching (PSM). The risk of ONJ of denosumab vs. BPs was estimated using a Cox proportional hazards model and was described by the cumulative incidence rate using the Kaplan–Meier method.

Results A total of 84,102 patients with osteoporosis were enrolled, among whom, 8962 were eligible for inclusion based on their first-line drug use (denosumab, $n = 3,823$; BPs, $n = 5,139$). Following PCM matching (1:1), the BPs and denosumab groups included 3665 patients each. The incidence density of ONJ in the denosumab and BPs matching groups was 1.47 vs. 2.49 events (per 1000 person-years), respectively. The hazard ratio of ONJ in the denosumab vs. BPs group was estimated as 0.581 (95% confidence interval: 0.33–1.04, $p = 0.07$). The cumulative incidence rates of ONJ in both groups were similar for the first and second years of drug use ($p = 0.062$), but significantly different from the third year onwards ($p = 0.022$). The severity of ONJ was not significantly different between the two groups.

Conclusion In osteoporotic patients, after 2 years of use, the likelihood of ONJ being induced by denosumab is lower than that of BPs, and the difference increases with time.

Keywords Osteoporosis · Bone necrosis of jaw · Denosumab · Bisphosphonates

Introduction

Approximately 10 million people in the USA have osteoporosis [1]. Osteoporosis-related fractures can increase disability, total health care costs, and mortality [2]. Many treatments can be used to treat osteoporosis depending on its severity. Bisphosphonates (BPs) and denosumab have been widely used to treat osteoporosis since 1995 and 2010, respectively. However, patients sometimes experience osteonecrosis of the jaw (ONJ) as a result of taking BPs and denosumab [3, 4]. ONJ is a persistent painful necrosis of bone in the maxillofacial region, which is associated with significant morbidity and reduced quality of life, although its pathogenesis remains poorly understood [5]. BPs are a class of antiresorptive medications, which were first introduced to

✉ Yung-Chih Chen
yungchihe@gmail.com

¹ Department of Dentistry, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung, Taiwan

² Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung, Taiwan

³ College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan