

宗旨 醫人 醫病 醫心

願景 提供以病人為中心的優質醫療

目標 智慧醫療 創新教研 人才培育 永續發展



# MRONJ

medication-related  
osteonecrosis of the jaw



中山醫學大學附設醫院  
Chung Shan Medical University Hospital

報告人 林政仁

- Definition

- Exposed bone or bone that can be probed through an intraoral or extra oral fistula in the maxillofacial region and that does not heal within 8 weeks
- And patient who has received a bone-modifying agent (BMA) or an angiogenic inhibitor agent and has no history of head and neck radiation.
  - J Oral Maxillofac Surg 72:1938-1956, 2014

## BONE-MODIFYING AGENT (BMA)

- BMAs that have been linked with MRONJ principally include bisphosphonates(BPs) and denosumab.



## 研究的目的

- 藥物相關顎骨壞死，嚴重影響病人的生活品質，本篇研究的目的是在於探討與此相關的風險因子。



# 方法

- 本研究採用回溯性，彙整2010年至2022年某醫學中心曾出現藥物相關之顎骨壞死 (MRONJ) 的案例，分析使用相關之藥物。
  - medication-related osteonecrosis of the jaw
    - ICD-10-CM Diagnosis Code M87.180
  - bisphosphonate
    - Osteoporosis agents
      - alendronate 70mg/tab 、 zoledronic acid 5mg/100ml 、 ibandronate 3mg/3ml/vial 、 Risedronate sodium 150mg/tab
    - bone metastasis
      - zoledronic acid 4mg/vial 、 clodronate 400mg/cap 、 pamidronate 3mg/ml/5ml
  - receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand(RANKL) inhibitor
    - Denosumab(60mg Q6M, 120mg Q1M)
  - antiangiogenic agent
    - sunitinib 、 sorafenib 、 bevacizumab 、 axitinib 、 regorafenib 、 cabozantinib
  - mTOR inhibitor
    - sirolimus

# Characteristics

## Denosumab組 vs BPs組

		Denosumab	BPs	P Value
Patient count		4,635	4,893	
Gender	Male	928(20%)	1,281(26%)	< 0.001
	Female	3,707(80%)	3,612(74%)	
Age (Mean±SD)		71.8±12.0	68.9±13.3	< 0.001

- 43人由BPs轉換成Denosumab，17人Denosumab轉換成BPs。



# Incidence Rate

## Denosumab組 vs BPs組

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)
Denosumab	4,635	34	12066.03	2.8
BPs	4,893	27	17895.85	1.5

- Denosumab組出現 34例MRONJ，平均發生時間 $39.9 \pm 19.8$ 個月
- BPs組 27例MRONJ，平均發生時間 $49.6 \pm 33.4$ 個月
- 轉換組沒有發生MRONJ
- 出現MRONJ患者都沒有使用血管生成抑制劑等其他可能出現MRONJ藥物(ex: sunitinib、sorafenib、axitinib、regorafenib、cabozantinib等)



# Cox Regression Summary

## Denosumab組 vs BPs組

### Adjusted

		HR	95% CI	P Value
Group	Denosumab	2.09	1.22~3.57	< 0.001
	BPs	1.00	-	-

### Crude

		HR	95% CI	P Value
Group	Denosumab	1.78	1.07~2.99	< 0.05
	BPs	1.00	-	-





# Characteristics

用於蝕骨性骨轉移組vs骨質疏鬆治療組

		蝕骨性骨轉移組	骨質疏鬆治療組	P Value
Patient count		1,855	6,770	
Gender	Male	849(46%)	1,226(18%)	< 0.001
	Female	1,006(54%)	5,544(82%)	
Age (Mean±SD)		61.3±14.7	72.5±11.2	< 0.001

# Incidence Rate

用於蝕骨性骨轉移組vs骨質疏鬆治療組

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)
蝕骨性骨轉移組	1,855	29	2991.36	9.7
骨質疏鬆治療組	6,770	19	23854.9	0.8

- 蝕骨性骨轉移組出現 29例MRONJ，平均發生時間 $36.9 \pm 24.7$ 個月
- 骨質疏鬆治療組19例MRONJ，平均發生時間 $52.0 \pm 33.1$ 個月

# Cox Regression Summary

用於蝕骨性骨轉移組vs骨質疏鬆治療組

## Adjusted

		HR	95% CI	P Value
Group	蝕骨性骨轉移組	15.12	7.31~31.29	< 0.001
	骨質疏鬆治療組	1.00	-	-

## Crude

		HR	95% CI	P Value
Group	蝕骨性骨轉移組	13.32	7.44~23.83	< 0.001
	骨質疏鬆治療組	1.00	-	-

# Characteristics

## BPs注射組vs口服BPs組

		BPs注射組	口服BPs組	P Value
Patient count		2,336	2,985	
Gender	Male	511(22%)	856(29%)	< 0.001
	Female	1,825(78%)	2,129(71%)	
Age (Mean±SD)		69.5±13.3	68.7±13.0	< 0.05

# Incidence Rate

## BP<sub>s</sub>注射組vs口服BP<sub>s</sub>組

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)
BP <sub>s</sub> 注射組	2,336	15	7199.44	2.1
口服BP <sub>s</sub> 組	2,985	16	12134.56	1.3

- BP<sub>s</sub>注射組出現 15例MRONJ，平均發生時間 $44.2 \pm 23.7$ 個月
- 口服BP<sub>s</sub>組 16例MRONJ，平均發生時間 $50.8 \pm 39.3$ 個月

# Cox Regression Summary

## BP<sub>s</sub>注射組 vs 口服BP<sub>s</sub>組

### Adjusted

		HR	95% CI	P Value
Group	BP <sub>s</sub> 注射組	1.75	0.85~3.60	0.13
	口服BP <sub>s</sub> 組	1.00	-	-

### Crude

		HR	95% CI	P Value
Group	BP <sub>s</sub> 注射組	1.58	0.78~3.20	0.21
	口服BP <sub>s</sub> 組	1.00	-	-



# Characteristics

## BPs用於蝕骨性骨轉移組vs骨質疏鬆治療組

		BPs 蝕骨性骨轉移組	BPs 骨質疏鬆治療組	P Value
Patient count		1,041	3,882	
Gender	Male	522(50%)	767(20%)	< 0.001
	Female	519(50%)	3,115(80%)	
Age (Mean±SD)		59.9±15.7	71.3±11.4	< 0.05

# Incidence Rate

## BP<sub>s</sub>用於蝕骨性骨轉移組vs骨質疏鬆治療組

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)
BP <sub>s</sub> 用於蝕骨性骨轉移組	1,041	11	1856.71	5.9
BP <sub>s</sub> 用於骨質疏鬆治療組	3,882	16	16102.62	1.0

- BP<sub>s</sub>用於蝕骨性骨轉移組出現 11例MRONJ，平均發生時間 $39.9 \pm 31.9$ 個月
- 骨質疏鬆治療組16例MRONJ，平均發生時間 $56.3 \pm 33.7$ 個月



# Cox Regression Summary

## BPs用於蝕骨性骨轉移組vs骨質疏鬆治療組

Adjusted

		HR	95% CI	P Value
Group	BPs用於蝕骨性骨轉移組	7.28	2.44~21.74	< 0.001
	BPs用於骨質疏鬆治療組	1.00	-	-

Crude

		HR	95% CI	P Value
Group	BPs用於蝕骨性骨轉移組	6.01	2.78~13.03	< 0.001
	BPs用於骨質疏鬆治療組	1.00	-	-



# Characteristics

## Denosumab用於蝕骨性骨轉移vs骨質疏鬆

		Denosumab用於 蝕骨性骨轉移	Denosumab用於 骨質疏鬆	P Value
Patient count		954	3,681	
Gender	Male	370(39%)	558(15%)	< 0.001
	Female	584(61%)	3,123(85%)	
Age (Mean±SD)		62.7±13.2	74.2±10.5	< 0.05

# Incidence Rate

## Denosumab用於蝕骨性骨轉移vs骨質疏鬆

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)
Denosumab用於蝕骨性骨轉移	954	26	1434.88	18.1
Denosumab用於骨質疏鬆	3,681	8	10631.15	0.8

- Denosumab用於蝕骨性骨轉移組出現 26例MRONJ，平均發生時間 $32.5 \pm 20.5$ 個月
- Denosumab用於骨質疏鬆組 16例MRONJ，平均發生時間 $40.1 \pm 17.6$ 個月

# Cox Regression Summary

## Denosumab用於蝕骨性骨轉移vs骨質疏鬆

### Adjusted

		HR	95% CI	P Value
Group	Denosumab用於蝕骨性骨轉移	26.25	9.36~73.57	< 0.001
	Denosumab用於骨質疏鬆	1.00	-	-

### Crude

		HR	95% CI	P Value
Group	Denosumab用於蝕骨性骨轉移	26.53	11.93~58.99	< 0.001
	Denosumab用於骨質疏鬆	1.00	-	-

# Characteristics

依癌別

		前列腺癌	乳癌	肺癌
Patient count		182	537	570
Gender	Male	182	0	294(52%)
	Female	0	537	276(48%)
Age (Mean±SD)		74.9±9.0	56.1±11.4	64.9±12.1

# Incidence Rate

依癌別

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)
前列腺癌	182	8	317.77	25.2
乳癌	537	14	1633.98	8.6
肺癌	570	5	479.86	10.4

# Incidence Rate

## 依藥品

	Number Of Patients	Number Of Events	Person-Years	Incidence Rate ( Per 1,000 Person-Years)	Cox Regression (Adjusted)	Cox Regression (Crude)
Denosumab 60mg Q6M	3,681	8	10631.15	0.8	1	1
Denosumab 120mg QM	954	26	1434.88	18.1	HR 26.25(95% CI 9.36~73.75, P< 0.001)	HR 26.53(95% CI 11.93~58.99, P< 0.001)
Alendronate 70mg/tab QW	2,467	11	11457.94	1	HR 1.16(95% CI 0.44~3.05, P= 0.76)	HR 1.19(95% CI 0.46~3.06, P= 0.72)
Zoledronic acid 5mg/100ml QY	989	3	3409.51	0.9	HR 1.36(95% CI 0.30~6.09, P= 0.69)	HR 1.40(95% CI 0.37~5.28, P= 0.62)
Ibandronate 3mg/vial Q3M	482	2	1804.51	1.1	HR 1.56(95% CI 0.30~8.10, P= 0.59)	HR 1.65(95% CI 0.35~7.78, P= 0.53)
Zoledronic acid 4mg/vial QM	631	7	1342.49	5.2	HR 6.69(95% CI 1.55~28.90, P< 0.05)	HR 7.14(95% CI 2.57~19.85, P< 0.001)
Clodronate 400mg/cap QD	220	4	393.18	10.2	HR 12.46(95% CI 2.41~64.45, P< 0.01)	HR 13.43(95% CI 3.99~45.23, P< 0.001)

- Pamidronate 3mg/ml/5ml, Risedronate sodium 150mg/tab 沒有出現 MRONJ

# 結果

- Denosumab組出現MRONJ(發生率2.8/千人年)比BPs組(發生率1.5/千人年)高。(hazard ratio; HR 2.09 (95% CIs 1.22-3.57;  $P < 0.001$ )
- 用於蝕骨性骨轉移組比骨質疏鬆治療組高。(hazard ratio; HR 15.12 (95% CIs 7.31~31.29;  $P < 0.001$ )
- BPs注射組比口服BPs組出現MRONJ略高，但無統計學意義(hazard ratio; HR 1.75 (95% CIs 0.85~3.60;  $P = 0.13$ )
- BPs用於蝕骨性骨轉移組比骨質疏鬆治療組高。(hazard ratio; HR 7.28 (95% CIs 2.44~21.74;  $P < 0.001$ )
- Denosumab用於蝕骨性骨轉移比用於骨質疏鬆組高(HR 26.25 (95% CIs 9.36~73.57;  $P < 0.001$ )
- 前列腺癌患者使用BMA出現MRONJ最高(發生率25.2/千人年)



## 結論

- 藥物相關顎骨壞死可能造成嚴重的牙科併發症
- 處方Denosumab與雙磷酸鹽類藥物前，需進行風險效益評估，(尤其高劑量Denosumab)，用藥前告知病患可能的風險並給予口腔清潔衛教，提醒病患定期至牙科檢查，且就醫時須主動告知醫師
- 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，以共同維護病人用藥安全。



# 謝謝聆聽



中山醫學大學附設醫院  
Chung Shan Medical University Hospital

