



## บทความปริทัศน์

# แนวทางการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกขากรรไกรตาย เนื่องจากยา

## Medication-related Osteonecrosis of the Jaw; MRONJ

เบญจา อิศรางกูร ณ อยุธยา<sup>1</sup>, นิสาชล สิริไพบูลย์พงศ์<sup>2,3</sup>

Benjar Issaranggun Na Ayuthaya<sup>1</sup>, Nisachon Siripaiboonpong<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

<sup>2</sup>ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางโรคปริทันต์และรากฟันเทียม คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

<sup>2</sup>Center of Excellence in Periodontal Disease and Dental Implant, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

<sup>3</sup>ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

<sup>3</sup>Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

## บทคัดย่อ

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw; MRONJ) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก (antiresorptive) หรือยาต้านการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic) แม้ว่าจะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ค่อนข้างน้อย แต่ก็ยังเป็นภาวะที่ทำให้การรักษาได้ยาก และอาจมีความรุนแรงส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การติดเชื้อในช่องปาก และการรักษาทางทันตกรรมเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ MRONJ ดังนั้น ทันตแพทย์จึงจำเป็นต้องวางแผนการรักษาทางทันตกรรมให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย โดยประเมินจากลักษณะของโรคที่เป็นสาเหตุที่ต้องให้ยา (โรคมะเร็ง และ โรคอื่น ๆ) และ ระยะของการให้ยา (ก่อน หรือ หลังการเริ่มให้ยา) รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เช่น ชนิดของยา ปริมาณของยา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา ประเภทของการรักษาทางทันตกรรม การสูบบุหรี่ โรคทางระบบ ปัจจัยทางพันธุกรรม เป็นต้น ในปัจจุบันผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการสลายกระดูก หรือยาต้านการสร้างหลอดเลือดมีจำนวนเพิ่มขึ้น บทความปริทัศน์นี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นแนวทางสำหรับทันตแพทย์ในการวางแผนการรักษาทางทันตกรรมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การให้ความรู้กับผู้ป่วย งานทันตกรรมป้องกัน รวมทั้งความร่วมมือระหว่างทันตแพทย์ และ แพทย์ผู้ให้การรักษาผู้ป่วยนั้น เป็นสิ่งจำเป็นในการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยากลับนี้ และการลดอัตราการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายได้

**คำสำคัญ:** แนวทางการรักษาทางทันตกรรม, ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา, ยาต้านการสลายกระดูก, ยาต้านการสร้างหลอดเลือด

## Abstract

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is an adverse reaction found in patients prescribed with antiresorptive and antiangiogenic drugs. Even though the incidence is low but the symptoms are relatively severe and could affect the patients' quality of life. Oral infection and invasive dental treatments are among the risk factors of MRONJ. Careful risk assessment and treatment planning are required considering the category of the disease (cancer versus non-cancer) and the timing of treatment (before versus after starting antiresorptive and antiangiogenic drugs). The other risk factors to be considered are type, dose and duration of medication, type of dental treatment, smoking status, systemic diseases and genetic factor. As the number of patients receiving antiresorptive and antiangiogenic

drugs is increasing, this review aims to describe the dental management for patients at risk of MRONJ in order to provide some guidelines for dentists who work with this group of patients. Patient education, primary prevention and multidisciplinary approach from both dentist and physician involved are necessary to provide good care of the patient taking these drugs and reduce the risk of this severe complication.

**Keywords:** Dental management, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, Antiangiogenic drug, Antiresorptive drug

Received Date: Sep 15, 2021      Revised Date: Oct 25, 2021      Accepted Date: Dec 13, 2021

doi: 10.14456/jdat.2022.25

#### ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:

นิสาชล สิริไพบูลย์พงศ์, ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 34 ถนนอังรีดูนังต์ แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย โทร: 02-2188851 แฟกซ์: 02-2188852 อีเมล: nisachon.si@chula.ac.th

#### Correspondence to:

Nisachon Siripaiboonpong, Diplomate, Thai Board of Periodontology, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, 34 Henri-Dunant Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand. Tel: 02-218-8851 Fax: 02-218-8852 Email: nisachon.si@chula.ac.th

## บทนำ

ยายับยั้งการสลายกระดูก (antiresorptive) และยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคทางระบบที่สำคัญ ได้แก่ โรคกระดูกพรุน (osteoporosis)<sup>1</sup> และโรคมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และ multiple myeloma<sup>2</sup> เป็นต้น เมื่อพิจารณาความชุกของการเกิดโรคดังกล่าวในประเทศไทย พบว่าในผู้หญิงอายุ 40 - 80 ปีมีความชุกของโรคกระดูกพรุนร้อยละ 19.8 ที่กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine) และร้อยละ 13.6 ที่คอกระดูกสะโพก (femoral neck) นอกจากนี้ ความชุกจะมากขึ้นตามอายุ โดยผู้หญิงที่อายุมากกว่า 70 ปีจะพบโรคกระดูกพรุนได้มากกว่าร้อยละ 50<sup>3</sup> สำหรับโรคมะเร็งในปี 2563 องค์การอนามัยโลกรายงานจำนวนผู้ป่วยใหม่ในประเทศไทย 190,636 ราย โดยมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดในประเทศหญิง และ มะเร็งต่อมลูกหมากพบมากเป็นอันดับ 4 ในเพศชาย<sup>4</sup> ดังนั้นจึงมีโอกาสที่ทันตแพทย์จะพบผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งการสลายกระดูก และยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้ จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw; MRONJ) ซึ่งเป็นภาวะที่ทำให้การรักษาได้ยาก และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การติดเชื้อในช่องปากทั้งจากฟัน อวัยวะปริทันต์ หรือรากฟันเทียม รวมทั้งการถอนฟัน ต่างเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MRONJ<sup>2,5</sup> และการใช้ทันตกรรมป้องกันสามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MRONJ ได้<sup>6,7</sup> ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ทันตแพทย์จะต้องสามารถประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วย และวางแผนการรักษาร่วมกับแพทย์ เพื่อลดโอกาสในการเกิด

MRONJ ในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งการสลายกระดูก หรือ ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด

#### คำนิยาม MRONJ

ภาวะ MRONJ เป็นภาวะที่มีการตายของกระดูกขากรรไกรที่เป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยายับยั้งการสลายกระดูก หรือ ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดซึ่งพบได้น้อย โดยสมาคมศัลยศาสตร์ช่องปาก และแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งสหรัฐอเมริกา (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ได้ให้คำนิยามของ MRONJ<sup>8</sup> ว่าต้องประกอบไปด้วยองค์ประกอบดังนี้

1. เกิดในผู้ป่วยที่กำลังได้รับ หรือเคยได้รับยายับยั้งการสลายกระดูก หรือยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด
2. มีการเผยของกระดูก (bone exposure) หรือมีรูทะลุ (fistula) ภายในหรือภายนอกช่องปากที่เชื่อมต่อถึงกระดูกในบริเวณกระดูกขากรรไกรและใบหน้า ที่คงอยู่นานกว่า 8 สัปดาห์
3. ไม่เคยได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณกระดูกขากรรไกร หรือมีรอยโรคการแพร่กระจาย (metastasis) มายังบริเวณดังกล่าว

ภาวะ MRONJ มักพบหลังจากการรักษาทางทันตกรรมที่เกี่ยวข้องกับกระดูก อย่างไรก็ตามภาวะดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้เอง อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย MRONJ ได้แก่ แผลหายช้าหลังจากการถอนฟันหรือการผ่าตัด มีอาการปวด การติดเชื้อที่เนื้อเยื่ออ่อน การบวม การชา หรือมีการเผยของกระดูก แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการ<sup>9</sup>

## ยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิด MRONJ

ในปัจจุบันมียาหลายชนิดที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิด MRONJ โดยสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

### 1. ยายับยั้งการสลายกระดูก

ยากลุ่มนี้จะทำหน้าที่ในการยับยั้งการแปรสภาพ (differentiation) และการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ทำให้

การสร้างและการละลายของกระดูกลดลง กระดูกขากรรไกรเป็นกระดูกที่มีอัตราการสร้างและสลายของกระดูกมาก ทำให้ได้รับผลจากยากลุ่มนี้มากกว่ากระดูกในบริเวณอื่น ๆ ยายับยั้งการสลายกระดูกที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด MRONJ ได้แก่ยากลุ่ม bisphosphonates และ denosumab โดยตัวอย่างชื่อสามัญและชื่อการค้าของยาในกลุ่มดังกล่าว จะแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างยา ชื่อทางการค้า และข้อบ่งใช้ของยายับยั้งการสลายกระดูกและยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด<sup>30</sup>

Table 1 Drug name, trade name and indication of antiresorptive and antiangiogenic drugs<sup>30</sup>

กลุ่มยา	ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	ข้อบ่งใช้	รูปแบบยา
<b>ยายับยั้งการสลายกระดูก</b>				
Bisphosphonates	Zoledronate	Zometa®	Bone metastases	IV
		Reclast®	Osteoporosis	IV
	Pamidronate	Aredia®	Bone metastases	IV
	Alendronate	Fosamax®	Osteoporosis	PO
	Ibandronate	Boniva®	Osteoporosis	PO
	Risedronate	Actonel® Atelvia®	Osteoporosis	PO
	Etidronate	Didronel®	Osteoporosis, Paget's disease	PO
		Skelid®	Paget's disease, Heterotopic ossification	PO
Tiludronate		Paget's disease	PO	
RANKL inhibitor	Denosumab	Xgeva®	Bone metastases	SC
		Prolia®	Osteoporosis	SC
<b>ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด</b>				
Tyrosine kinase inhibitors	Sunitinib	Sutent®	Gastrointestinal stromal tumor, renal cell carcinoma, Pancreatic neuroendocrine tumor	PO
	Cabozantinib	Cabometyx®	Renal cell carcinoma, Hepatocellular carcinoma	IV
			Cometriq®	Medullary thyroid cancer
	Dasatinib	Sprycel®	Chronic myeloid leukemia, Acute lymphoblastic leukemia	PO
Monoclonal antibody ต่อ vascular endothelial growth factor (VEGF)	Bevacizumab	Avastin®	Metastatic colorectal carcinoma, Nonsquamous non-small cell lung carcinoma, Glioblastoma, Metastatic renal cell carcinoma	IV
VEGF decoy receptor	Ziv-aflibercept	Zaltrap®	Colorectal cancer	IV
Mammalian target of rapamycin inhibitors	Temsirolimus	Torisel®	Advanced renal cell carcinoma	IV
	Everolimus	Afinitor®	Advanced renal cell carcinoma, Breast cancer, Neuroendocrine tumours, Renal angiomyolipoma, Subependymal giant cell astrocytoma, Partial onset seizures, Kidney transplant rejection, Liver transplant rejection	PO

Abbreviations: IV; Intravenous, PO; Per Oral, SC; Subcutaneous

1.1 ยากลุ่ม bisphosphonates จะลดการสลายของกระดูก โดยไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และการทำงานของเซลล์สลายกระดูก โดยยาสามารถจับกับไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) และอยู่ในกระดูกได้เป็นระยะเวลานาน เช่นยา alendronate จะมีค่าครึ่งชีวิตในกระดูกถึง 10 ปี<sup>10</sup> นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ยังมีผลต่อการหายของเนื้อเยื่ออ่อน โดยจะไปยับยั้งการเพิ่มจำนวนและเพิ่มการตายของเซลล์เคอราทีโนไซต์ (keratinocytes)<sup>11,12</sup> รวมทั้งยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่<sup>13</sup> ทำให้การซ่อมแซมของกระดูกแย่ลงและเกิดภาวะกระดูกตายได้

ยากลุ่ม bisphosphonates จะใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน<sup>1</sup> การลุกลามของมะเร็งเต้านม และ มะเร็งต่อมลูกหมาก ไปยังกระดูก รวมทั้งรอยโรคในกระดูกในผู้ป่วย multiple myeloma<sup>14,15</sup> ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) ในผู้ป่วยมะเร็ง<sup>15</sup> และ Paget's disease<sup>16</sup>

1.2 ยากลุ่ม receptor activator of nuclear factor KB ligand (RANKL) inhibitor เป็นยาต้านการสลายกระดูกที่ได้รับการรับรองการใช้งานครั้งแรกโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2010 โดยการยับยั้งการสลายกระดูกเกิดผ่านคุณสมบัติของยาที่เป็นโมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibody) ของมนุษย์ ซึ่งมีความจำเพาะในการจับกับ RANKL ทำให้ RANKL ไม่สามารถจับกับ RANK ซึ่งเป็น receptor ที่มีการแสดงออกอยู่บนผิวเซลล์สลายกระดูก และเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast precursor) เป็นผลให้เซลล์สลายกระดูกเหล่านี้ไม่ได้รับการกระตุ้นทั้งในขบวนการเหนี่ยวนำเซลล์มายังบริเวณเป้าหมาย (recruitment) การแปรสภาพ และการกระตุ้น (activation) ทำให้การสลายกระดูกลดลง<sup>17</sup> ทั้งนี้ ผลของยาจะหมดไปหลังจากหยุดยา 9 เดือน<sup>18</sup> ยานี้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน และการลุกลามของมะเร็งไปยังกระดูก เช่นเดียวกับ bisphosphonates นอกจากนั้นยังใช้ในการรักษาภาวะกระดูกละลายจากการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นมะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก ที่ได้รับการรักษาด้วยการต้านฮอร์โมน (hormone ablation) ทำให้เกิดความผิดปกติต่อขบวนการสร้างและสลายของกระดูก รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักตามมา ปัจจุบัน denosumab เป็นยาชนิดเดียวที่ได้รับการรับรองการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>2</sup>

ยาชนิดอื่น ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน ได้แก่ 1) กลุ่ม parathyroid receptor agonists เช่น ยา teriparatide (Forteo<sup>®</sup>) ยา abaloparatide (Tymlos<sup>®</sup>) 2) กลุ่ม selective estrogen-receptor modulators เช่น ยา raloxifene (Celvistal<sup>®</sup>, Evista<sup>®</sup>) และ 3) กลุ่ม

calcitonin เช่น ยา calcitonin salmon (Miacalcin<sup>®</sup>) โดยยาเหล่านี้ไม่พบความเสี่ยงในการทำให้เกิดภาวะ MRONJ<sup>19</sup>

## 2. ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด

ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดจะใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง โดยจะมียาในกลุ่มนี้บางชนิดที่มีรายงานการเกิด MRONJ แบ่งตามกลไกการทำงานของยาได้เป็น 4 กลุ่ม คือ 1) tyrosine kinase inhibitor 2) monoclonal antibody ต่อ vascular endothelial growth factor (VEGF) 3) VEGF decoy receptor และ 4) mammalian target of rapamycin inhibitors<sup>20</sup> โดยชื่อการค้าของยาในกลุ่มดังกล่าว จะแสดงในตารางที่ 1

MRONJ ที่เกิดจากยากลุ่มนี้สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่รับยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดเพียงอย่างเดียว หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งการสลายกระดูกร่วมกับยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดก็ได้<sup>20-23</sup> MRONJ ที่พบจากยากลุ่มนี้จะมีพยากรณ์โรคที่ต่ำกว่า MRONJ ที่เป็นผลจากยายับยั้งการสลายกระดูก ซึ่งอาจเป็นผลมาจากค่าครึ่งชีวิตของยาที่สั้นกว่า<sup>24,25</sup> และพบการสะสมในร่างกายน้อยกว่า<sup>26</sup> โดยพบอัตราการหายของโรคได้ร้อยละ 62 และจะหายได้ในระยะเวลาเฉลี่ย 6.75 เดือน<sup>19</sup> ในขณะที่ MRONJ จากยายับยั้งการสลายกระดูกพบอัตราการหายได้ร้อยละ 50<sup>27</sup> และจะหายได้ในระยะเวลาเฉลี่ย 8.2 เดือน<sup>28</sup> ลักษณะอื่น ๆ ที่แตกต่างจาก MRONJ ที่เกิดจากยายับยั้งการสลายกระดูกคือ การมีระยะเวลาก่อนเกิดโรคที่สั้น (ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะเริ่มเกิดโรคที่ 20 สัปดาห์) การเกิดโรคสามารถเกิดได้แม้ไม่มีปัจจัยกระตุ้นที่ชัดเจน (สามารถพบได้ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้) และโรคมะเร็งที่พบอัตราการเกิด MRONJ สูงสุดจากยากลุ่มนี้คือ โรคมะเร็งของทางเดินอาหาร ไต ปอด และ เต้านม<sup>20,23</sup> ในขณะที่ MRONJ ที่เกิดจากยายับยั้งการสลายกระดูกพบมากในผู้ป่วยโรค multiple myeloma มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>29</sup>

### อุบัติการณ์ของ MRONJ

#### อุบัติการณ์ของ MRONJ ในผู้ป่วยมะเร็ง

ในผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด เช่นมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก และ multiple myeloma จะได้รับการรักษาด้วยยายับยั้งการสลายกระดูก หรือ ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด ในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งการสลายกระดูก จะพบอุบัติการณ์ของการเกิด MRONJ ร้อยละ 1-15 โดยผู้ป่วย multiple myeloma พบได้ร้อยละ 2-11 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบได้ร้อยละ 1-7 และผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากพบได้ร้อยละ 6-15<sup>31</sup> เมื่อพิจารณาแยกตามชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับจะพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา zoledronate จะพบอุบัติการณ์ของ MRONJ ร้อยละ 0.33-6.7<sup>32-34</sup> และผู้ที่ได้รับยาคีโรทินีจะมีความเสี่ยงในการเกิด MRONJ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) 50-100 เท่า ในขณะที่

ที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา denosumab จะพบ MRONJ ได้ร้อยละ 0.7-1.9<sup>35,36</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาบางส่วนมีจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยน้อย เมื่อพิจารณาเฉพาะการศึกษาที่มีผู้ร่วมวิจัยจำนวน 500 คนขึ้นไป จะพบอุบัติการณ์ของการเกิด MRONJ ในผู้ป่วยมะเร็งได้ร้อยละ 0-2.3 คิดเป็นค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 1<sup>9</sup>

สำหรับอุบัติการณ์ของ MRONJ ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ยังมีการรายงานไม่มากนัก โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.2 ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา bevacizumab และความเสี่ยงจะมากขึ้นเป็นร้อยละ 0.9 เมื่อได้รับยา bevacizumab ร่วมกับ zoledronate<sup>37</sup>

#### อุบัติการณ์ของ MRONJ ในผู้ป่วยกระดูกพรุน

อุบัติการณ์ของ MRONJ ในผู้ป่วยกระดูกพรุน ที่ได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูกแบบรับประทาน พบได้ร้อยละ 0.04-0.1<sup>38,39</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบยาฉีดจะมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 0.017 - 0.0440 สำหรับผู้ที่ได้รับยา denosumab ยังมีรายงานเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิด MRONJ จำนวนน้อย โดยจากการศึกษาของ Bone และคณะ ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนจำนวน 4550 ราย ที่ได้รับยา denosumab 60 มิลลิกรัม ทุก 6 เดือน เป็นระยะเวลา 7 และ 10 ปี พบภาวะกระดูกตายในผู้ป่วย 13 ราย<sup>41</sup> และความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาเป็นระยะเวลานานมากขึ้น โดยจะพบความเสี่ยงร้อยละ 0.04 ที่ 3 ปี, ร้อยละ 0.06 ที่ 5 ปี และร้อยละ 0.44 ที่ 10 ปี<sup>42</sup> ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูก มีอุบัติการณ์ของการเกิด MRONJ ต่ำมาก

#### ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MRONJ

##### 1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา

1.1 ปริมาณของยาที่ผู้ป่วยได้รับ: พบว่าหากผู้ป่วยได้รับยาในปริมาณที่มาก เช่นในผู้ป่วยมะเร็ง อุตุนิยมวิทยาของการเกิด MRONJ จะมากกว่าหากทำการเปรียบเทียบกับคนที่ได้รับปริมาณยาสะสมในปริมาณน้อย เช่นในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน<sup>2,30</sup> นอกจากนี้ การได้รับยาหลายประเภทที่มีผลต่อขบวนการตายของเซลล์ร่วมกัน เช่นในผู้ป่วยมะเร็ง หรือในผู้ป่วยสูงอายุ จะเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลทำให้อุบัติการณ์ของการเกิด MRONJ เพิ่มสูงขึ้น ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ corticosteroid<sup>28,43</sup> และ การได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูก ร่วมกับ ยา ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด<sup>28,37,44</sup>

1.2 ชนิดของยา: ยาแต่ละชนิดมีกลไกในการออกฤทธิ์และการกำจัดยาที่แตกต่างกันออกไป เช่น ยา bisphosphonates สามารถจับกับไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ดี เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างหลักที่ประกอบด้วยหมู่ฟอสเฟต 2 หมู่ซึ่งเชื่อมต่อกันด้วยคาร์บอนอะตอม ทำให้ตัวยามีประจุเป็นลบ (anion) และสามารถจับกับประจุบวกของแคลเซียมไอออนซึ่งอยู่บนพื้นผิวของไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ดี นอกจากนี้หมู่อะมิโนซึ่งเป็นองค์ประกอบของกลุ่มยา bisphos-

phonate ที่มีการใช้แพร่หลายในปัจจุบันได้แก่ alendronate, risedronate, pamidronate, ibandronate, zoledronate เป็นอีกหนึ่งองค์ประกอบที่ทำให้ตัวยาสามารถจับกับพื้นผิวของไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ดีเพิ่มมากขึ้น โดยผ่านการจับกันระหว่างไนโตรเจนอะตอมและหมู่ไฮดรอกซิลของไฮดรอกซีอะพาไทต์ ด้วยเหตุนี้จึงพบการสะสมของยาปริมาณมากในกระดูก และสามารถพบการสะสมอยู่ได้เป็นระยะเวลา<sup>45,46</sup> โดยมีค่าครึ่งชีวิตในกระดูกได้นานถึง 10 ปี<sup>10</sup> ต่างจากยา denosumab ที่จะไม่สะสมในกระดูก และผลในการยับยั้งการละลายของกระดูกจะเกิดเพียงช่วงระยะเวลาหนึ่งเท่านั้น โดยจะมีค่าครึ่งชีวิต 28 วันเมื่อได้รับยาในปริมาณมาก (120 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์)<sup>14</sup> และมีค่าครึ่งชีวิต 26 วันเมื่อได้รับยาในปริมาณน้อย (60 มิลลิกรัม ทุก 6 เดือน)<sup>42</sup> ส่งผลให้ผู้ป่วย MRONJ ที่ได้รับยา denosumab จะใช้ระยะเวลาในการหาย (8 เดือน) สั้นกว่าผู้ที่ได้รับยา zoledronate (8.7 เดือน)<sup>28</sup>

เมื่อพิจารณาแยกตามรูปแบบของยา bisphosphonates ยาในรูปแบบฉีดจะมีความแรง (potency) สูงกว่ายารับประทาน ทำให้สามารถจับกับกระดูกได้รวดเร็วกว่าและมีปริมาณสะสมในกระดูกมากกว่า<sup>47</sup> อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า มีเพียงผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonates รูปแบบฉีดในขนาดยาสูง เช่นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เท่านั้น ที่จะมีอุบัติการณ์ของการเกิด MRONJ สูง สำหรับผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้รับยา bisphosphonates ทั้งในรูปแบบฉีดและแบบรับประทาน มีอุบัติการณ์ของการเกิด MRONJ ใกล้เคียงกัน<sup>8</sup>

1.3 ระยะเวลาที่ได้รับยา: ความเสี่ยงในการเกิด MRONJ จะมากขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยาเป็นระยะเวลานานขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonates การเกิด MRONJ จะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0.04 เมื่อได้รับยาน้อยกว่า 4 ปี ไปเป็นร้อยละ 0.21 หลังจากได้รับยามากกว่า 4 ปี<sup>38</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา zoledronate หรือ denosumab การเกิด MRONJ จะเริ่มคงที่หลังจากได้รับยา 2-3 ปี โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.5 และร้อยละ 0.8 ที่ 1 ปี, ร้อยละ 1.0 และร้อยละ 1.8 ที่ 2 ปี และร้อยละ 1.3 และร้อยละ 1.8 ที่ 3 ปี ตามลำดับ<sup>48</sup>

##### 2. ปัจจัยเฉพาะที่ทางทันตกรรม

การติดเชื้อในช่องปาก ไม่ว่าจะเป็นจากโรคปริทันต์อักเสบ การติดเชื้อรอบปลายรากฟัน หรือการอักเสบรอบรากฟันเทียม (peri-implantitis) ต่างเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด MRONJ<sup>5</sup> รวมทั้งการรักษาทางทันตกรรมที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ เช่น การถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonates แบบรับประทาน จะมีโอกาสเกิด MRONJ ร้อยละ 0.5<sup>49</sup> และในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา bisphosphonates ชนิดฉีดจะมีโอกาสเกิดร้อยละ 1.6-14.8<sup>50-52</sup> สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการทำรากฟันเทียมในผู้ที่ได้รับยา ยับยั้งการสลายกระดูก หรือ ยา ยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

การศึกษาบางส่วนพบว่า การฝังรากฟันเทียมและการมีรากฟันเทียมอยู่ในช่องปากเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MRONJ ในผู้ป่วยมะเร็งและผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับยาต้านมะเร็งการสลายกระดูก<sup>53,54</sup> อย่างไรก็ตาม Stavropoulos และคณะพบว่า การได้รับยาต้านมะเร็งการสลายกระดูกในระดับต่ำไม่ส่งผลเสียต่อการใส่รากฟันเทียม<sup>55</sup>

เมื่อพิจารณาปัจจัยทางกายวิภาคจะพบว่า MRONJ จะพบมากในขากรรไกรล่าง (ร้อยละ 73) มากกว่าขากรรไกรบน (ร้อยละ 22.5) หรืออาจพบได้ทั้ง 2 ขากรรไกร (ร้อยละ 4.5)<sup>28</sup>

### 3. ปัจจัยทางระบบ

การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยอย่างหนึ่งซึ่งหลายการศึกษาพบความสัมพันธ์กับการเกิด MRONJ โดยส่งผลกระทบต่อกระบวนการบวกรายของแผลที่แย่ง<sup>5,56</sup> การมีโรคหรือความผิดปกติอื่นร่วมด้วยเช่น โลหิตจาง โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไต โรคทางเดินหายใจ ก็เป็นปัจจัยร่วมที่พบได้ในผู้ป่วย MRONJ<sup>28,43,56,57</sup> สำหรับปัจจัยทางพันธุกรรม การมี single nucleotide polymorphisms (SNPs) อยู่ในยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและการละลายของกระดูกหรือการสร้างคอลลาเจน จะพบ MRONJ ได้ร้อยละ 57 หรือเกิดได้มากขึ้น 5.8 เท่า<sup>58,59</sup>

### แนวทางการรักษาทางทันตกรรม

จากการศึกษาของ Di Fede และคณะในปี ค.ศ. 2018<sup>60</sup> ได้เสนอแนวทางการรักษาทางทันตกรรมตาม สมาคมพยาธิวิทยาและเวชศาสตร์ช่องปากแห่งอิตาลี (Italian Society of Oral Pathology and Medicine) ในผู้ป่วย 4 กลุ่ม โดยทำการแบ่งประเภทผู้ป่วยตามความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ พิจารณาจากลักษณะของโรคที่เป็นสาเหตุที่ต้องให้ยา (โรคมะเร็ง และ โรคอื่น ๆ) และ ระยะของการให้ยาเมื่อผู้ป่วยมารับการรักษาทางทันตกรรม (ก่อน หรือ หลังการเริ่มให้ยา) รูปแบบและแนวทางการรักษาทางทันตกรรมมีดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งก่อนเริ่มการให้ยา: ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคในช่องปาก และสามารถดูแลอนามัยช่องปากได้ดี ทันตแพทย์ควรให้ความรู้กับผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงในการเกิด MRONJ หลังจากได้รับยา รวมทั้งนัดให้ผู้ป่วยมารับการรักษาขึ้นคงสภาพทุก 3-4 เดือน และเน้นย้ำให้ผู้ป่วยดูแลอนามัยช่องปากให้ดียิ่งขึ้น<sup>6,60</sup>

2. ผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ก่อนเริ่มการให้ยา: การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยมะเร็งก่อนเริ่มการให้ยา โดยทันตแพทย์ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบถึงความเสี่ยงในการเกิด MRONJ ให้การรักษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดการติดเชื้อในช่องปาก และเน้นย้ำการดูแลอนามัยช่องปากให้ดียิ่งขึ้น ในผู้ป่วยที่สามารถดูแลอนามัยช่องปากได้ดีสามารถขยายระยะเวลาการนัดผู้ป่วยมารับการรักษาขึ้นคงสภาพให้นานขึ้นเป็น 6 เดือน<sup>60</sup> สำหรับการรักษาอื่น ๆ ยังมีหลักฐานเกี่ยวกับความเสี่ยงในการเกิด MRONJ ในระยะยาวค่อนข้างน้อย จากการศึกษาของ Stavropoulos และคณะ พบว่าการได้รับยาต้านมะเร็งการสลายกระดูก

ในระดับต่ำไม่ส่งผลเสียต่อการทำรากฟันเทียม<sup>55</sup> ในการจัดฟันเป็นการรักษาที่สามารถทำได้ แต่การได้รับยาต้านมะเร็งการสลายกระดูกอาจส่งผลเสียต่อการจัดฟันทั้งในแง่ความยุ่งยากของการรักษา และระยะเวลาการรักษา<sup>62,63</sup>

3. ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อยู่ระหว่างการรักษา: ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จัดว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิด MRONJ เนื่องจากปริมาณยาที่ได้รับค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคอื่น ๆ โดยมีแนวทางในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ดังต่อไปนี้

#### 3.1 การรักษาแบบรุกราน (invasive treatment)

การรักษาแบบรุกรานเป็นการรักษาที่มีความเสี่ยงทำให้เกิด MRONJ จึงควรเลือกให้การรักษาเฉพาะที่มีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดการติดเชื้อในช่องปาก เช่น การถอนฟัน การทำศัลยกรรมปริทันต์ การผ่าตัดร่วมกับการรักษารากฟัน เป็นต้น ทั้งนี้ไม่มีแนะนำให้ทำการฝังรากฟันเทียม เนื่องจากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด MRONJ

ก่อนการรักษาควรให้ผู้ป่วยใช้น้ำยาบ้วนปาก 0.12% chlorhexidine 3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด และการให้ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม penicillin โดยเริ่มให้ยา 1-2 วันก่อนการผ่าตัดและให้ผู้ป่วยรับประทานยาต่อเนื่องไปจนครบ 7 วัน<sup>56,60</sup>

ในระหว่างการรักษา ทันตแพทย์ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีส่วนผสมของสารบิวทอลอเลด เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงในการมีเลือดมาเลี้ยงในบริเวณเนื้อเยื่อไม่เพียงพอ และควรระวังให้เกิดความชอกช้ำต่อเนื้อเยื่อน้อยที่สุด<sup>65</sup> ทันตแพทย์ควรกำจัดส่วนของกระดูกที่มีความแหลมคมเช่นในตำแหน่งที่ถอนฟัน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อขบวนการหายของแผลและนำไปสู่การเกิดตำแหน่งที่มีการเผยของกระดูกตามมา<sup>66</sup> รวมทั้งควรพยายามปิดแผ่นเหงือกให้สนิทโดยไม่มีแรงดึงในแผ่นเหงือก เพื่อส่งเสริมการหายของแผลในตำแหน่งดังกล่าว<sup>64</sup> หากจำเป็นต้องมีการถอนฟันในหลายตำแหน่ง ควรพิจารณาถอนทีละ 1 ซี่ และรอให้เกิดการหายของแผลก่อนที่จะเริ่มทำการถอนฟันในตำแหน่งต่อไป การใช้ autologous platelet concentrates สามารถช่วยส่งเสริมการหายของแผลถอนฟันในผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonates<sup>51,52,66</sup>

ภายหลังการผ่าตัด ให้ใช้น้ำยาบ้วนปาก 0.12% chlorhexidine โดยให้ใช้ 3 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ และสามารถตัดไหมได้หลังจาก 7-14 วัน<sup>60,64</sup> จากนั้นควรนัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาต่อเนื่อง โดยในช่วงปีแรกควรนัดที่ 3, 6 และ 12 เดือน

#### 3.2 การรักษาแบบไม่รุกราน (non-invasive treatment)

การรักษาแบบไม่รุกราน โดยทั่วไปสามารถทำการรักษาได้เพื่อลดโอกาสเกิดการติดเชื้อและการลุกลามของโรค ทั้งนี้ จะมีข้อควรระวังหรือขั้นตอนการรักษาเพิ่มเติมจากการรักษาในผู้ป่วยทั่วไป โดยควรให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยน้ำยาบ้วนปากที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ เพื่อลดปริมาณเชื้อแบคทีเรียในช่องปากก่อนให้การรักษาทางทันตกรรม

และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชาที่มีส่วนผสมของสารบิซฟอสเฟต<sup>60,65</sup> ในการรักษาทางทันตกรรมเฉพาะทางจะมีข้อควรระวังหรือขั้นตอน การรักษาเพิ่มเติม เช่น การรักษาคอลงรากฟัน ควรระวังไม่ให้เกิด อันตรายต่อเนื้อเยื่อ เช่น การอุดคลองรากฟันเลยออกไปนอกตำแหน่ง ปลายราก และการใช้ตัวหนีบยึดแผ่นยางกันน้ำลาย (rubber dam clamp)<sup>65</sup> สำหรับงานทันตกรรมประดิษฐ์สามารถให้การรักษาได้ ในการทำฟันปลอมถอดได้ ควรระวังไม่ให้มีแรงกดลงบนเนื้อเยื่อ มากเกินไปและให้ฟันปลอมมีการเคลื่อนไหวที่น้อยที่สุดขณะใช้งาน<sup>67</sup> ทันตแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยมีการถอดฟันปลอมเพื่อพักเนื้อ เยื่อเป็นระยะเวลา 8-12 ชั่วโมง หรืออย่างน้อยในช่วงเวลาอน สำหรับฟันปลอมติดแน่น ควรวางขอบครอบฟันเหนือเหงือก เพื่อให้ทำความสะอาดและตรวจคงสภาพได้ง่าย<sup>60</sup> สำหรับการจัดฟัน เป็นการรักษาที่สามารถทำได้ แต่ในระหว่างการจัดฟันจะเกิดการ สร้างและสลายของกระดูกมากขึ้น ทำให้มีการสะสมของยาของ กระดูกขากรรไกรมากขึ้น<sup>68</sup> และยายับยั้งการสลายกระดูกอาจทำให้ เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ระหว่างการจัดฟัน ทำให้ต้องใช้ระยะเวลา ในการรักษามากขึ้น<sup>62,63</sup> สำหรับการรักษาทางปริทันต์ที่ไม่เกี่ยวข้อง กับการผ่าตัด เช่น การกำจัดคราบจุลินทรีย์และหินน้ำลาย รวมทั้ง

การเน้นย้ำการดูแลอนามัยช่องปากของผู้ป่วย เป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง ในการคงสภาพช่องปากที่ดีของผู้ป่วย และทันตแพทย์ควรนัดผู้ป่วย มารับการรักษาระดับคงสภาพทุก 3-4 เดือน<sup>27,69</sup>

4. ผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ที่อยู่ระหว่างการรักษา: เช่น ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ที่ได้รับยาด้านการสลายกระดูกทั้งในแบบรับประทานและแบบฉีด ในการให้การรักษากลุ่มนี้อาจทำการแบ่งประเภทผู้ป่วยย่อย ตามความเสี่ยงเป็น 2 ประเภทดังนี้<sup>30</sup>

4.1 กลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อย ได้แก่ ผู้ที่รับยามาเป็น ระยะเวลาไม่เกิน 4 ปี และไม่มีอาการจนถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ การ ให้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถทำได้เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วย ที่ยังไม่ได้รับยา

4.2 กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผู้ที่รับยามานานมากกว่า 4 ปี หรือรับประทานยาไม่เกิน 4 ปีแต่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมอยู่ด้วย ใน ผู้ป่วยกลุ่มนี้การให้การรักษาจพิจารณาเช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็ง ที่อยู่ระหว่างการรักษา

ทั้งนี้ทันตแพทย์สามารถประเมินความเสี่ยงในการเกิด MRONJ ในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้งการสลายกระดูกและยายับยั้ง การสร้างหลอดเลือดได้ตามแนวทางในแผนภาพที่ 1 (รูปที่ 1)

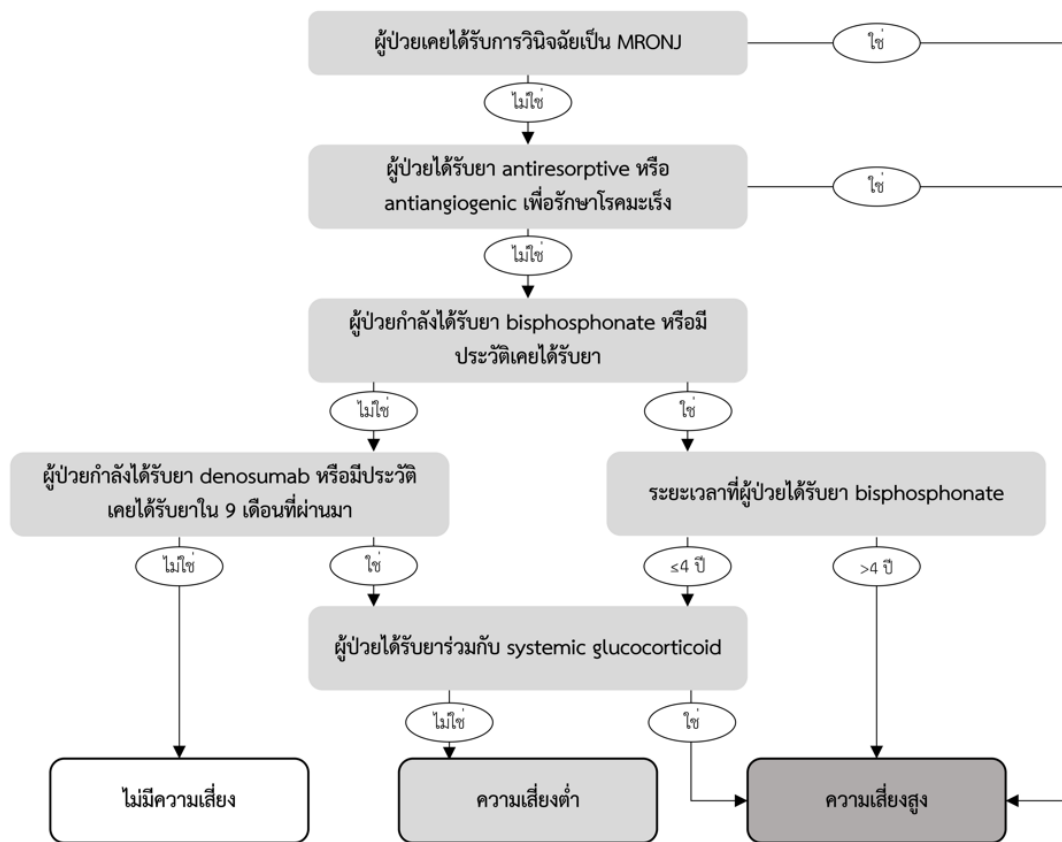


Figure 1 Risk assessment of patients taking antiresorptive or antiangiogenic drugs\*  
\*ดัดแปลงจาก Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme<sup>9</sup>

การหยุดยั้งการสลายกระดูกชั่วคราวก่อนการรักษาทางทันตกรรม (Drug holiday)

ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยา bisphosphonate นานน้อยกว่า 4 ปี ความเสี่ยงในการเกิด MRONJ จะพบเพียง ร้อยละ 0.04<sup>38</sup> และจากคุณสมบัติของยาที่สามารถอยู่ในกระดูกได้นาน<sup>70</sup> การหยุดยาเพียงช่วงเวลาสั้น ๆ อาจไม่เกิดประโยชน์มากนัก อีกทั้งยังมีรายงานถึงผลเสียจากการหยุดยาโดยทำให้ค่าความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) ลดลง และมีรายงานกระดูกหักมากขึ้น<sup>71</sup> การหยุดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงอาจไม่ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด MRONJ และไม่คุ้มค่ากับความเสียหายต่อผลเสียจากการหยุดยา<sup>72</sup>

สำหรับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยา bisphosphonate มากกว่า 4 ปี จะมีความเสี่ยงในการเกิด MRONJ เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 0.21<sup>38</sup> รวมทั้ง ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยา bisphosphonate นานน้อยกว่า 4 ปี แต่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด MRONJ อื่น ๆ ร่วมด้วย สมาคมศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งสหรัฐอเมริกา<sup>8</sup> จึงแนะนำว่าอาจพิจารณาให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้หยุดยาชั่วคราว โดยแนะนำให้หยุดยาก่อนการรักษาทางทันตกรรมแบบบูรณาการ 2 เดือน ทั้งนี้ จะต้องปรึกษาแพทย์เพื่อประเมินสภาวะโรคทางระบบของผู้ป่วย และพิจารณาความเสี่ยงจากการหยุดยาร่วมด้วย

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาหยุดยั้งการสลายกระดูกในขนาดสูง ทั้งในรูปแบบฉีดและรับประทาน จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Ottesen และคณะ ในปี ค.ศ. 2020<sup>73</sup> พบว่าการหยุดยั้งการสลายกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูง ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ชัดเจน และจากการรวบรวมผลการศึกษายังไม่พบประสิทธิภาพที่ชัดเจนในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ จากการหยุดยา bisphosphonate และ denosumab จึงแนะนำให้ทันตแพทย์ทำการประเมินความเสี่ยงในการเกิด MRONJ ของผู้ป่วยในแต่ละราย และวางแผนการรักษา ร่วมกับแพทย์เพื่อประเมินสภาวะโรคทางระบบของผู้ป่วยร่วมด้วย

## บทสรุป

MRONJ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรงและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในปัจจุบันมีรายงานถึงยาที่มีความเกี่ยวข้องกับ MRONJ มากขึ้น รวมทั้งมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาหยุดยั้งการสลายกระดูกและยาหยุดยั้งการสร้างหลอดเลือดมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงและแนวทางการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน การประเมินระดับความเสี่ยงและวางแผนการรักษาอย่างเหมาะสมจึงมีความจำเป็นในการป้องกัน หรือวางแผนเพื่อแก้ไขภาวะ MRONJ ให้กับผู้ป่วย ทั้งนี้ทันตแพทย์ควรวางแผนการรักษา ร่วมกับแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย รวมทั้งให้ความสำคัญกับการทำความเข้าใจกับผู้ป่วยและงานทันตกรรมป้องกันด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, *et al.* Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1):16-35.
2. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(2):117-35.
3. Limpaphayom KK, Taechakraichana N, Jaisamram U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpa S, Poshyachinda M, *et al.* Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai women. *Menopause* 2001;8(1):65-9.
4. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence in Thailand 2021 [cited 2012 Aug 26] Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>.
5. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis* 2018;24(4):527-36.
6. Vandone A, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni M, Beatrice S, *et al.* Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012;23(1):193-200.
7. Mücke T, Deppe H, Hein J, Wolff K-D, Mitchell DA, Kesting MR, *et al.* Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid—a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(10):1689-93.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *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):1938-56.
9. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw Dental Clinical Guidance. Dundee 2017.
10. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline W, Matuszewski B, McCloskey EV, *et al.* Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12(10):1700-7.
11. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, *et al.* Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839-47.
12. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41(3):318-20.
13. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, *et al.* Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1218:62.
14. XGEVA 120 mg solution for injection: Summary of Product Characteristics: Amgen Ltd; [cited 2021 Jun 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_en.pdf).
15. Zometa (zoledronic acid) summary of product characteristics:



- Novartis Pharma GmbH; [cited 2021 Jun 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zoledronic-acid-accord-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zoledronic-acid-accord-epar-product-information_en.pdf).
16. Actonel (risedronic acid) summary of product characteristics: Chilcott Warner; [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3341>.
  17. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66(12):1139-46.
  18. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, *et al*. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2011; 9(4):972-80.
  19. Drugs for postmenopausal osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther* 2017;59(1536):203-10.
  20. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-I patient: a comprehensive review of the literature. *Biomed Res Int* 2018;2018.
  21. Fusco V, Porta C, Saia G, Paglino C, Bettini G, Scoletta M, *et al*. Osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell cancer treated with bisphosphonates and targeted agents: results of an Italian multicenter study and review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):287-94.
  22. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015;41(5):455-64.
  23. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, *et al*. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019;27(2):383-94.
  24. Gordon M, Margolin K, Talpaz M, Sledge Jr G, Holmgren E, Benjamin R, *et al*. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(3):843-50.
  25. Oudard S, Beuselinc B, Decoene J, Albers P. Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2011;37(3):178-84.
  26. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(7):925-35.
  27. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014;10(2):257-75.
  28. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck A, *et al*. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341-7.
  29. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(8):1117-24.
  30. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016;6(2):97.
  31. Abu-Id MH, Wamke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Yahya A, *et al*. "Bis-phossy jaws" –high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36(2):95-103.
  32. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, *et al*. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01–04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(2):429-38.
  33. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, *et al*. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5356-62.
  34. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(3):433-9.
  35. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014;19(2): 403-10.
  36. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, *et al*. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7(12):1823-9.
  37. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, *et al*. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):181-8.
  38. Lo 'C, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, *et al*. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(2):243-53.
  39. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012;30(2):171-82.
  40. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, *et al*. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010;141(11):1365-70.
  41. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, *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.
  42. Prolia 60 mg solution in a pre-filled syringe: Summary of Product Characteristics: Amgen Ltd; 2016 [cited 2021 May 8]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf).
  43. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh 'K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, *et al*. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(8):1360-6.
  44. van Cann T, Loyson T, Verbiest A, Clement PM, Bechter O,

- Willems L, *et al.* Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Support Care Cancer* 2018;26(3):869-78.
45. Bigi A, Boanini E. Calcium Phosphates as Delivery Systems for Bisphosphonates. *J Funct Biomater* 2018;9(1):6.
46. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9): 1032-45.
47. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, *et al.* Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38(5):617-27.
48. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prusova J, *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32.
49. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(6):1167-73.
50. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, *et al.* Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(11):1397-403.
51. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* 2012;48(9):817-21.
52. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, *et al.* Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(6):994-9.
53. Pichardo S, van der Hee J, Fiocco M, Appelman-Dijkstra N, van Merkesteyn J. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58(7):771-6.
54. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Lucchina AG, Bonanini M, *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? *J Craniofac Surg* 2016;27(3):697-701.
55. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:54-92.
56. McGowan K, Acton C, Ivanovski S, Johnson NW, Ware RS. Systemic comorbidities are associated with medication-related osteonecrosis of the jaws: Case-control study. *Oral Dis* 2019;25(4):1107-15.
57. Fleisher KE, Janal MN, Albstein N, Young J, Bikhazi V, Schwab S, *et al.* Comorbid conditions are a risk for osteonecrosis of the jaw unrelated to antiresorptive therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(2):140-50.
58. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, *et al.* Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(6):605-11.
59. Nicoletti P, Carstos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *The oncologist* 2012; 17(2):279.
60. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, *et al.* The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2018;2018.
61. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, *et al.* Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35(1):6-19.
62. Woolley J, Akintola O, Yates J, Calasans-Maia MD, de Albuquerque Calasans-Maia J, Kocherhina I, *et al.* The risk of osteonecrosis of the jaw and adverse outcomes in patients using antiresorptive drugs undergoing orthodontic treatment: A systematic review. *Heliyon* 2021;7(1):e05914.
63. Zymperdikas VF, Yavropoulou MP, Kaklamanos EG, Papadopoulos MA. Effects of systematic bisphosphonate use in patients under orthodontic treatment: a systematic review. *Eur J Orthod* 2020; 42(1):60-71.
64. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117(6):e429-e35.
65. Moinzadeh AT, Shemesh H, Neiryck N, Aubert C, Wesselink P. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. *Int Endod J* 2013;46(5):391-8.
66. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42(10):922-32.
67. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Resh* 2015;59(1):3-5.
68. Abela S, Chotai M, Bister D. What you need to know about bisphosphonates: an overview and general recommendations for orthodontic treatment. *J Orthod* 2012;39(3):186-92.
69. Goodday RH. Preventive strategies for patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):527-36.
70. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48(4):677-92.
71. Taguchi A, Shiraki M, Sugimoto T, Ohta H, Soen S, Society JO. Lack of cooperation between physicians and dentists during osteoporosis treatment may increase fractures and osteonecrosis of the jaw. *Curr Med Res Opin* 2016;32(7):1261-8.
72. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, *et al.* Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;142(11):1243-51.
73. Ottesen C, Schiødt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon* 2020;6(4):e03795.