



## บทความปริทัศน์

# ผลของยาต่อภาวะกระดูกขากรรไกรตาย

สิริลดา เลี้ยงบุญญพันธ์ ท.บ., สมเกียรติ อุดมไพบูลย์สุข ท.บ., เกศรินทร์ เจริญแสงสุริยา ท.บ.

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลกลาง กรุงเทพมหานคร

## บทคัดย่อ

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยานั้นเกิดขึ้นได้น้อยแต่แสดงลักษณะที่รุนแรง รอยโรคจะแสดงถึงกระดูกตายโดยสัมพันธ์กับการใช้ยาต้านการสลายกระดูกหรือยาต้านการสร้างหลอดเลือด ถึงแม้สามารถเกิดขึ้นเองได้ก็ตาม ยังอาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับการศัลยกรรมบริเวณฟันและกระดูกเบ้าฟัน โรคปริทันต์อักเสบ หรือผู้ป่วยที่ใส่ฟันปลอมชนิดถอดได้ทั้งหมด

บทความนี้มีเป้าหมายเพื่อทบทวนยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตาย ปัจจัยเสี่ยง การป้องกัน และการรักษาทางทันตกรรมตามระยะของโรค ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพร่วมกับการดูแลสุขภาพช่องปากของผู้ป่วย

**คำสำคัญ:** ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา กระดูกตาย ยาต้านการสลายกระดูก ยาต้านการสร้างหลอดเลือด

## บทนำ

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายเนื่องจากยา (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่บ่อยจากการใช้ยาต้านการสลายกระดูก (antiresorptive drugs) หรือยาต้านการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic drugs) ในการรักษาโรคกระดูกพรุนและภาวะการทำลายกระดูก จากการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง รวมถึงรักษารอยโรคกระดูกในผู้ป่วย multiple myeloma หรือ Paget's disease MRONJ มักเกิดขึ้นภายหลังการรักษาทางทันตกรรมที่เกี่ยวข้องกับกระดูก แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้เอง

ปี ค.ศ.2022 สมาคมศัลยศาสตร์ช่องปากและแม็กซิลโลเฟเชียลแห่งสหรัฐอเมริกา (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) ได้ให้คำนิยามของ MRONJ ไว้ดังต่อไปนี้ 1) เคยมีประวัติได้รับยา

ยาต้านการสลายกระดูก ยาปรับภูมิ (immune moderator) หรือยาต้านการสร้างหลอดเลือด 2) ตรวจพบมีกระดูกเผยผิ (exposed bone) หรือมีรูทะลุ (fistula) ภายในหรือภายนอกช่องปากที่เชื่อมต่อกับกระดูกใบหน้าและขากรรไกรเป็นระยะเวลาเกินกว่า 8 สัปดาห์ 3) ไม่มีประวัติได้รับการฉายรังสีรักษาบริเวณขากรรไกรหรือมีการแพร่กระจายของรอยโรคมาจากบริเวณอื่น<sup>1</sup> การแบ่งระยะของโรค (Staging) MRONJ แบ่งออกเป็น 4 ระยะ ดังตารางที่ 1<sup>2</sup> เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษา การเก็บข้อมูล การพยากรณ์โรคและประเมินผลการรักษา

กลไกการเหนี่ยวนำให้เกิด MRONJ นั้นมีหลายปัจจัย โดยปัจจุบันเชื่อว่าเป็นผลจากการยับยั้งการทำงานของกระบวนการสร้างและสลายกระดูก การยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ความเป็นพิษของยาต่อเนื้อเยื่ออ่อน กระบวนการอักเสบ และการติดเชื้อ<sup>2</sup> แม้ว่าอุบัติการณ์การเกิด MRONJ ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนนั้นพบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.1<sup>3-5</sup> และ



ร้อยละ 1-15 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการบำบัดด้วยคีโม<sup>6-9</sup> แต่เมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวแล้ว ผลเสียที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงสูง รักษาได้ยาก และส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมาก

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด MRONJ ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ การป้องกันและการรักษาทางทันตกรรมตามระยะของโรค

**ตารางที่ 1** ลักษณะทางคลินิกและภาพรังสีในผู้ป่วย MRONJ <sup>2</sup>

ระยะรอยโรค	ลักษณะทางคลินิก	ลักษณะทางภาพรังสี
0	ไม่มีอาการและอาการแสดงของภาวะกระดูกตาย แต่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้ชัดเจน เช่น ฟันโยกที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคปริทันต์อักเสบ อาการบวมภายในหรือภายนอกช่องปาก	กระดูกเบ้าฟันมีการละลายตัวหรือถูกทำลาย มีการหนาตัวของผิวกระดูกรอบรากฟัน และมีการหนาตัวหรือบดบังของเอ็นยึดปริทันต์ มีการเปลี่ยนแปลงเส้นใยกระดูก ไม่มีการสร้างกระดูกในเบ้าฟันที่ถูกถอน
1	มีการเผยผิวงของกระดูกตายหรือทางทะลุที่สามารถโพรบ (probe) ถึงกระดูกได้ แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการและไม่มีภาวะการติดเชื้อ	เหมือนระยะรอยโรค 0 แต่มีการเปลี่ยนแปลงของเส้นใยกระดูกที่ผิดปกติบริเวณกระดูกเบ้าฟัน
2	มีการเผยผิวงของกระดูกตายหรือทางทะลุที่สามารถ probe ถึงกระดูกได้ ผู้ป่วยมีอาการและมีภาวะการติดเชื้อ	มีการทำลายและละลายตัวของกระดูกเบ้าฟันไปยังกระดูกขากรรไกร มีการหนาตัวของคลองขากรรไกรล่าง เยื่อหุ้มกระดูกโพรงอากาศขากรรไกรบนอักเสบและเศษกระดูกผุ
3	มีการโผล่และตายของกระดูกในช่องปาก พบภาวะการติดเชื้อร่วมกับข้อหนึ่งข้อใดดังนี้ <sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>● กระดูกตายขยายขอบเขตเกินกว่ากระดูกเบ้าฟัน เช่น กระดูกโหนกแก้ม โพรงอากาศขากรรไกรบน</li> <li>● กระดูกหักจากพยาธิสภาพ</li> <li>● พบทางทะลุภายนอกช่องปาก</li> <li>● มีรูทะลุช่องปากหรือช่องจมูก</li> <li>● การสลายของกระดูกกลูกลามสู่ขอบล่างของกระดูกขากรรไกร (inferior border of mandible) หรือ พื้นโพรงอากาศขากรรไกรบน (sinus floor)</li> </ul>	ภาวะกระดูกแข็งกระด้าง การสลายของกระดูก มีการหักของกระดูกขากรรไกรล่างและ/หรือ การสลายของกระดูกขากรรไกรบนถึงพื้นโพรงอากาศขากรรไกรบน



## ยาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด MRONJ

แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่ ยายับยั้งการสลายกระดูก (antiresorptive drugs) และยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic drugs)

### 1. ยายับยั้งการสลายกระดูก (antiresorptive drugs)

ยายับยั้งการสลายกระดูกที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด MRONJ ที่พบมากที่สุด ได้แก่ ยาในกลุ่ม Bisphosphonates และ กลุ่ม Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) inhibitor (ตารางที่ 2) ยาในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) โดยพบว่าชากรไกรเป็นบริเวณที่มีอัตราการสร้างและสลายของกระดูกมาก ทำให้ได้รับผลกระทบจากยาในกลุ่มนี้มากกว่ากระดูกส่วนอื่นของร่างกาย

#### 1.1 Bisphosphonates

ยากลุ่มนี้ ได้แก่ Zoledronate (Zometa<sup>®</sup>, Reclast<sup>®</sup>) Alendronate (Fosamax<sup>®</sup>) มีกลไกออกฤทธิ์โดยตรงกับเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการทำงานของเซลล์สลายกระดูก ยากลุ่มนี้มีหลายขนาดความแรง สามารถให้ได้ทั้งในรูปแบบฉีดหรือ

รับประทาน พบว่าสะสมอยู่ในกระดูกได้เป็นระยะเวลานาน บางชนิดอยู่ได้ถึง 10 ปี มีกลไกการทำงานโดยจับตัวอยู่กับไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) ยับยั้งการทำงานและเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ส่งผลให้อัตราการสลายกระดูกและความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนลดลง<sup>10,11</sup> นอกจากนี้ bisphosphonates ยังช่วยยับยั้งการสร้างและเพิ่มการตายของเซลล์ทำให้การหายของเนื้อเยื่ออ่อนช้าลง<sup>12</sup> รวมถึงยับยั้งการสร้างหลอดเลือดอีกด้วย<sup>13</sup>

### 1.2 Receptor Activation of Nuclear factor

#### KB Ligand (RANKL) inhibitor

ยากลุ่มนี้ได้แก่ Denosumab (Xgeva<sup>®</sup>, Prolia<sup>®</sup>) มีกลไกออกฤทธิ์ยับยั้งการจับกันของ RANKL/RANK ซึ่งเป็นหนึ่งในระบบหลักที่ควบคุมการรวมตัวของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ในตำแหน่ง RANKL ซึ่งเป็นสมาชิกในตระกูล tumor necrosis factor (TNF) receptor ทำให้ RANKL ไม่สามารถจับกับ RANK บนผิวเซลล์สลายกระดูก ส่งผลขัดขวางการทำงานของเซลล์ ทำให้ไม่เกิดกระบวนการสลายกระดูกขึ้น<sup>11</sup> ยาในกลุ่มนี้ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน และการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง รวมถึงภาวะกระดูกละลายจากการรักษาโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งเต้านม

ตารางที่ 2 ตัวอย่างยาและข้อบ่งใช้ของยายับยั้งการสลายกระดูก (antiresorptive drugs)

กลุ่มยา	ชื่อสามัญ	ข้อบ่งใช้	ค่าครึ่งชีวิตของยา	รูปแบบยา
ยายับยั้งการสลายกระดูก				
Bisphosphonates	Zoledronate*	Bone metastases, Osteoporosis	146 ชั่วโมง	ยาฉีดหลอดเลือดดำ
	Pamidronate	Bone metastases		ยาฉีดหลอดเลือดดำ
	Alendronate*	Osteoporosis	10 ปี	ยารับประทาน
	Ibandronate*	Osteoporosis	25.5 ชั่วโมง	ยารับประทาน
	Rosedronate*	Osteoporosis	480 ชั่วโมง	ยารับประทาน
	Etidronate	Osteoporosis, Paget's disease, Heterotopic ossification		ยารับประทาน
RANKL inhibitor	Tiludronate	Paget's disease		ยารับประทาน
	Denosumab*	Bone metastases, Osteoporosis	28 วัน	ยาฉีดใต้ผิวหนัง

\* เป็นยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลกลาง

มะเร็งต่อมลูกหมาก ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ทำให้กระบวนการสร้างและสลายของกระดูกผิดปกติ<sup>14</sup> ยาในกลุ่มนี้มักให้ในรูปแบบยาฉีดใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน หรือให้ขนาดสูงทุกเดือนสำหรับการรักษาการแพร่กระจายของรอยโรคที่กระดูก โดยยาจะไม่จับกับกระดูกและจะหมดไปภายใน 9 เดือน ภายหลังเสร็จสิ้นการรักษา<sup>15</sup>

## 2. ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic drugs)

ยาชนิดนี้ (ตารางที่ 3) ที่พบบ่อย ได้แก่ ยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor เช่น Sunitinib (Sutent®)

Sorafenib (Nexavar®) และยากลุ่ม vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor เช่น Bevacizumab (Avastin®) เป็นต้น ยาจะยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ ส่งผลให้เกิดการตายของกระดูกจากการขาดเลือด (ischemia) ยากลุ่มนี้ใช้ในการป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ผ่านไปทางเส้นเลือดและต่อมน้ำเหลือง<sup>16,17</sup> อาจใช้ร่วมกับ ยากลุ่ม bisphosphonates ในการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งทำให้พบความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกตายเนื่องจากยาเพิ่มขึ้นได้<sup>18</sup>

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาและข้อบ่งใช้ของยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic drugs)

กลุ่มยา	ชื่อสามัญ	ข้อบ่งใช้	รูปแบบยา
<b>ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือด</b>			
Tyrosine kinase inhibitors	Sunitinib	Gastrointestinal stromal tumor	ยารับประทาน
		Renal cell carcinoma	
		Pancreatic neuroendocrine tumor	
	Sorafenib	Hepatocellular carcinoma	ยารับประทาน
		Renal cell carcinoma	
	Cabozantinib	Hepatocellular carcinoma	ยาฉีดหลอดเลือดดำ
Monoclonal antibody ต่อ Vascular endothelial growth Factor (VEGF)	Bevacizumab*	Renal cell carcinoma	ยาฉีดหลอดเลือดดำ
		Medullary thyroid cancer	
		Chronic myeloid leukemia	
		Acute lymphoblastic leukemia	
	Ziv-aflibercept	Metastatic colorectal carcinoma	ยาฉีดหลอดเลือดดำ
		Non-squamous non-small cell lung carcinoma	
VEGF decoy receptor Mammalian target of rapamycin inhibitors	Temsilimus	Glioblastoma	ยาฉีดหลอดเลือดดำ
		Metastatic renal cell carcinoma	
	Everolimus	Colorectal cancer	ยารับประทาน
		Advanced renal cell carcinoma	
		Advanced renal cell carcinoma	
		Breast cancer	
		Neuroendocrine tumors	
		Renal angiomyolipoma	
		Subependymal giant cell astrocytoma	
		Partial onset seizures	
		Kidney transplant rejection	
		Liver transplant rejection	

\* เป็นยาที่มีใช้ในโรงพยาบาลกลาง



## ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ

ได้แก่

1. ปัจจัยทางกายวิภาค โอกาสเกิด MRONJ ในกระดูกขากรรไกรล่าง ขากรรไกรบน และทั้งสองขากรรไกรเป็นร้อยละ 65, 28.4 และ 6.5 ตามลำดับ โดยตำแหน่งปุ่มกระดูก (torus) กระดูกส่วนนอก (exostosis) หรือ บริเวณสันไมโลไฮออยด์ (mylohyoid ridge) เป็นตำแหน่งที่เกิดบ่อย<sup>19</sup>

2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับทันตกรรม เป็นที่ยอมรับโดยทั่วกันว่าการติดเชื้อจากฟันหรือจากโรคปริทันต์ เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะ MRONJ<sup>20,21</sup> ส่วนฟันเทียมที่ไม่ได้คุณภาพและการทำรากเทียมพบความเสี่ยงของการเกิดภาวะ MRONJ เป็น 2 เท่า<sup>22</sup> รวมทั้งหัตถการที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บกับเนื้อเยื่อ เช่น การถอนฟันมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะ MRONJ ร้อยละ 0.5 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate<sup>23</sup> และร้อยละ 1.6 - 14.8 ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา bisphosphonate ทางหลอดเลือด<sup>22</sup>

3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาที่ยับยั้งการสลายกระดูกและยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ได้แก่

3.1 ความแรง (potency) ของยา พบว่ายาชนิดรับประทานจะถูกดูดซึมในกระเพาะอาหารน้อย และสะสมในกระดูกได้ช้ากว่ายาในรูปแบบฉีด ผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบฉีดจึงมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ MRONJ ได้มากกว่า<sup>10</sup> นอกจากนี้ระยะเวลาและขนาดของยาที่ได้รับมีผลต่อความเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยา denosumab 60 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 6 เดือน จะมีความเสี่ยงต่ำกว่า ผู้ที่ได้รับยา denosumab 120 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์

3.2 ชนิดของยา แม้จะเป็นกลุ่มยาที่ยับยั้งการสลายกระดูกเหมือนกันแต่โครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกันมีผลต่อการสะสมปริมาณยาในกระดูก เช่น ยาในกลุ่ม bisphosphonate มีค่าครึ่งชีวิตในกระดูกนานถึง 10 ปี<sup>24</sup> แตกต่างจากยา denosumab ที่มีค่าครึ่งชีวิตในกระดูก 28 วัน<sup>25</sup>

3.3 ระยะเวลาการรับยา จากข้อมูลของ AAOMS ผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate เพื่อรักษาโรคกระดูกพรุนตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไป มีโอกาสเกิด MRONJ เพียงร้อยละ 0.21 ส่วนผู้ที่ได้รับยาในระยะเวลาไม่เกิน 4 ปี จัดเป็นปริมาณยาต่ำทำให้มีความเสี่ยงต่ำ ปัจจุบันไม่พบความแตกต่าง

อย่างมีนัยสำคัญของการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิด MRONJ ในผู้ที่ได้รับยานี้ต่อเนื่องนานถึง 9 ปี นอกจากนี้ความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ ของยา denosumab และยา zoledronate เป็นร้อยละ 1.9 และ 6.9 เมื่อได้รับยาน้อยกว่า 2 ปี และร้อยละ 2.4 และ 14.2 เมื่อได้รับยามากกว่า 2 ปีตามลำดับ<sup>1</sup>

4. ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา โรคเบาหวาน โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคโลหิตจาง โรคอ้วน โรคไฮเปอร์ไทรอยด์ ผู้ป่วยฟอกไต ผู้ป่วยที่ได้รับยา glucocorticoid ยา methotrexate ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีรักษา<sup>26-29</sup> เป็นปัจจัยร่วมที่พบได้ในผู้ป่วย MRONJ

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาที่ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดในปริมาณยาที่สูง หากให้ยาในระยะเวลาสั้นและไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นจะจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ MRONJ ต่ำ แต่ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เบาหวาน สูบบุหรี่ ฟันเทียมที่หลวมและผู้ที่มียาเสพติดและอวัยวะปริทันต์ที่ไม่ดี จัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง<sup>30,31</sup>

## การป้องกันการเกิด MRONJ ในทางทันตกรรม

แพทย์และทันตแพทย์ควรมีการวางแผนร่วมกันในการตรวจและรักษา ทั้งก่อน ระหว่าง และหลังจากได้รับยาในกลุ่มดังกล่าว ตามแนวทางของ AAOMS ปี ค.ศ.2022 เพื่อป้องกันการเกิด MRONJ ในผู้ป่วย ดังนี้

### ผู้ป่วยมะเร็งก่อนได้รับยา

การให้ความรู้ ความเสี่ยงและการป้องกันเกี่ยวกับ MRONJ ตลอดจนสร้างความตระหนักผู้ป่วยให้เห็นความสำคัญของการรักษาทางทันตกรรม ทันตแพทย์ทำการตรวจถ่ายภาพรังสี ให้การรักษาทางทันตกรรมโดยพิจารณาภาวะทางระบบของผู้ป่วยร่วมกับแพทย์ เช่น ถอนฟันที่พยากรณ์โรคไม่ดี ฟันที่ไม่สามารถบูรณะได้ แก้ไขฟันปลอมที่หลวมหรือตำแหน่งที่มีปัญหาทำให้เกิดบาดแผลของเนื้อเยื่อ การรักษาคลองรากฟัน ในกรณีมีการรักษาทางทันตกรรมโดยหัตถการที่รุกราน (invasive surgery) เช่น การทำคัลยกรรม ผ่าตัดฟันและกระดูกเบ้าฟัน การทำคัลลัมปริทันต์ ควรทำให้เสร็จก่อนได้รับยาอย่างน้อย 14-21 วัน เพื่อให้เกิดเนื้อเยื่อคลุมแผลสมบูรณ์<sup>19</sup> หากผู้ป่วยมีอาการปวด บวม หรือมีกระดูกเผยผิวง ให้รีบกลับมาพบทันตแพทย์ และควรนัดผู้ป่วยมารับการรักษาขึ้นคงสภาพทุก 3-4 เดือน<sup>32</sup>

### ผู้ป่วยกระดูกพรุนก่อนได้รับยา

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ ตัวอย่างที่มักพบตามทันตแพทย์ควรอธิบายความเสี่ยงในการเกิด MRONJ และประโยชน์ของการใช้ยาต้านการสลายกระดูกให้ผู้ป่วยทราบ ให้ทันตสุขศึกษา ให้การรักษาทางทันตกรรมเช่นเดียวกับผู้ป่วยมะเร็ง โดยมุ่งกำจัดแหล่งที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ และลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เช่นการสูบบุหรี่ รวมถึงแนะนำให้ผู้ป่วยมารับการรักษาและดูแลทุก 6 เดือน<sup>32</sup>

### ผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ระหว่างการได้รับยา

การดูแลอนามัยช่องปากเป็นสิ่งสำคัญ พันธุ์ไหนที่สามารถบูรณะได้ให้บูรณะเก็บไว้ เช่น การรักษาคลองรากฟัน ร่วมกับการทำครอบฟัน เป็นต้น ทันตแพทย์ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบความเสี่ยงในกรณีที่จำเป็นต้องทำศัลยกรรมผ่าตัดฟันและกระดูกเบ้าฟัน<sup>1</sup> ควรให้ยาปฏิชีวนะก่อนและหลังการรักษา ร่วมกับการให้ยาบ้วนปากที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ<sup>28</sup>

### ผู้ป่วยกระดูกพรุนระหว่างการรักษา

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำ สามารถทำศัลยกรรมผ่าตัดฟันและกระดูกเบ้าฟันได้ แต่หากมีปัจจัยที่

ทำให้เกิดความเสี่ยงสูง ควรให้การรักษาแบบผู้ป่วยมะเร็ง การทำรากเทียมยังเป็นที่ถกเถียงถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ หรือไม่ โดย AAOMS แนะนำให้แจ้งความเสี่ยงแก่ผู้ป่วยถึงแม้โอกาสเกิด MRONJ จะต่ำก็ตาม<sup>1</sup>

## การรักษาภาวะ MRONJ

แบ่งออกเป็น 2 วิธี ขึ้นกับระยะ (stage) ของการตายของกระดูกขากรรไกรและอาการที่ปรากฏคือ<sup>1,33</sup>

1. การรักษาโดยไม่ผ่าตัด (Non-operative) หรือการรักษาแบบอนุรักษ์ มีเป้าหมายในการรักษาและยับยั้งการเกิด MRONJ ให้อาการคงที่ ชะลอการดำเนินโรคหรือทำให้หายในระยะแรก แต่สามารถใช้ในระยะอื่นได้ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยมุ่งเน้นการให้ความรู้ การใช้ยาควบคุมการติดเชื้อและอาการปวด

2. การรักษาโดยการผ่าตัด (Operative) เป็นการรักษาในระยะหลังการเกิด MRONJ หรือในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบอนุรักษ์ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การรักษาทางทันตกรรมตามระยะของภาวะ MRONJ

วิธีที่ 1 : การรักษาโดยวิธีอนุรักษ์	
ระยะของ MRONJ	การรักษา
ระยะแรก (ระยะ 0 และ 1)	เป็นการรักษาตามอาการ เพื่อควบคุมการติดเชื้อและลดอาการแสดงของผู้ป่วย อัตราการหายในผู้ป่วยกระดูกพรุนมีมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง <sup>34</sup> เน้นให้ผู้ป่วยคงสภาพช่องปากที่เหมาะสม รักษาฟันและโรคปริทันต์ ใช้น้ำยาบ้วนปาก Chlorhexidine 0.12% บ้วนปาก วันละ 3 เวลา เพื่อกำจัดแผ่นชีวภาพ (biofilm) จากผิวกระดูกตาย
ระยะที่ 2	การหยุดยาด้านการสลายกระดูกควรพิจารณาด้วยความระมัดระวัง ระยะนี้มีกระดูกตายและการติดเชื้อรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะ ได้แก่ การให้ยา Amoxicillin ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา เป็นเวลา 14 วัน หรือ Amoxicillin with Clavulanic acid ขนาด 1000 มิลลิกรัม วันละ 2 เวลา เป็นเวลา 7-14 วัน ในรายที่แพ้ Penicillin ให้ Clindamycin ขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา เป็นเวลา 14 วัน อาจให้ร่วมกับ Metronidazole ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา เป็นเวลา 14 วัน <sup>35</sup> การให้น้ำยาบ้วนปาก การควบคุมอาการปวด การทำ surgical debridement การรักษาอื่น ๆ เช่น การใช้ Laser การใช้ Teriparatide (TPTD) ซึ่งเป็น parathyroid hormone ที่สังเคราะห์ขึ้นเป็นเวลา 8 สัปดาห์ สามารถช่วยในการรักษา MRONJ ได้ <sup>36</sup> นอกจากนี้มีวิธีการเสริมการรักษาได้แก่ การทำ Bone marrow stem cell intralesional transplantation, การใช้ Leukocyte และ platelet rich fibrin membrane, Ozone, Pentoxifylline, Vitamin E, Hyperbaric oxygen therapy <sup>36</sup>





## ตารางที่ 4 การรักษาทางทันตกรรมตามระยะของภาวะ MRONJ (ต่อ)

### วิธีที่ 2 : การรักษาโดยการผ่าตัด

ระยะของ MRONJ	การรักษา
ระยะที่ 2	surgical debridement ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ
ระยะที่ 3	ต้องทำศัลยกรรมร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ การทำศัลยกรรมตัดกระดูกออก(resection) มีการเสริมการรักษาด้วย Laser-assisted surgical debridement, การให้ยาปฏิชีวนะก่อนการรักษาด้วย Laser ร่วมกับการใช้ platelet-rich plasma, การทำ surgical debridement ร่วมกับ platelet - derived growth factor, การใช้ fluorescence guidance, การให้ยาปฏิชีวนะในระยะยาว, การใช้ Hyperbaric oxygen therapy ร่วมกับการผ่าตัด <sup>28</sup>

## การหยุดยั้งการสลายกระดูกชั่วคราว (DRUG HOLIDAY)

ปัจจุบันการหยุดยั้งการสลายกระดูกก่อนการทำหัตถการทางทันตกรรมมีหลายแนวทางที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน เช่น ทันตแพทยสมาคมแห่งสหรัฐอเมริกา (American Dental Association Guideline) ในปี ค.ศ. 2011 แนะนำให้ต้องหยุดยาในผู้ป่วยกระดูกพรุนที่มีความเสี่ยงต่ำ<sup>37</sup> ปี ค.ศ.2022 AAOMS แนะนำให้หยุดยาในผู้ป่วยกระดูกพรุนหรือผู้ที่ได้รับยา Denosumab นานมากกว่า 4 ปี โดยหยุดยา 2 เดือนหลังได้รับยา dose สุดท้ายก่อนทำหัตถการที่รุกราน และให้ยาต่อภายใน 6-8 สัปดาห์หลังทำหัตถการ<sup>1</sup> องค์การ ONJ International Task Force ปี ค.ศ.2015 แนะนำให้หยุดยั้งการสลายกระดูกในกรณีที่ต้องทำหัตถการที่รุกรานหรือในรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ สูง จนกว่าจะมีการหายของเนื้อเยื่ออ่อน<sup>38</sup> ดังนั้นในการพิจารณาหยุดยั้งการสลายกระดูกทันตแพทย์และแพทย์ต้องประเมินผู้ป่วยร่วมกันและคำนึงถึงสภาวะโรคทางระบบของผู้ป่วยกับความเสี่ยงของการเกิด MRONJ

## บทสรุป

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาพบได้น้อยแต่มีความรุนแรง การป้องกันเป็นเป้าหมายหลักซึ่งทันตแพทย์และแพทย์ผู้เกี่ยวข้องจำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด MRONJ ในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อวางแผนใน

การเตรียมช่องปากและการดูแลสุขภาพช่องปากของผู้ป่วยทั้งก่อน ระหว่างและหลังการให้ยาหยุดยั้งการสลายกระดูกหรือหยุดยั้งการสร้างหลอดเลือด นอกจากนี้ยังต้องให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและสร้างความตระหนักเกี่ยวกับภาวะ MRONJ ด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2022;80:920-43. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35300956.
2. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Sci. 2020;12:30. doi: 10.1038/s41368-020-00093-2. PMID: 33087699; PMCID: PMC7578793.
3. Lo JC, 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;68:243-53.
4. 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;30:171-82.
5. 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;141:1365-70.
6. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. "Bis-phosphy jaws"-high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36:95-103.
  7. 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;127:429-38.
  8. 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;27:5356-62.
  9. 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;116:433-9.
  10. 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;72:1938-56.
  11. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med* 2019;247:75-86.
  12. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?. *Bone* 2007;41:318-20.
  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;1218:62-79.
  14. 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;127:117-35.
  15. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-80.
  16. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, 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;20:8-24.
  17. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int.* 2016;2016:8768162. doi: 10.1155/2016/8768162. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27721837; PMCID: PMC5046039.
  18. 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;122:181-8.
  19. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication - related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021;7:47.
  20. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, Galitis E, Labropoulos S, Tsimpidakis A, et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:699-706.
  21. Aghaloo TL, Cheong S, Bezouglaia O, Kostenuik P, Atti E, Dry SM, et al. RANKL inhibitors induce osteonecrosis of the jaw in mice with periapical disease. *J Bone Miner Res* 2014;29:843-54.
  22. 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;27:5356-62.
  23. Dodson TB. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:509-16.
  24. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:1700-7.





25. XGEVA 120 mg solution for injection : Summary of product Characteristics : Amgen Ltd [Internet]. 2016 [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).
26. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* 2015;22:151-65.
27. 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;35:6-19.
28. Anastasilakis A, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, Zillkens MC et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:1441-60.
29. Kalite F, Gupta DS, Gehlot N, Mitra S, Singh S, Pillai SS. Osteonecrosis of the jaw: An update and review of literature. *J Maxillofac Oral Surg* 2023;22:344-51.
30. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, Simpson NO, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1360-6.
31. Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2018;26:1905-15.
32. 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. *Biomed Res Int*. 2018 Sep 16;2018. PMID: 30306086.
33. Inchigolo AM, Malcangi G, Ferrara I, Patano A, Viapiano F, Nette A, et al. MRONJ treatment strategies: A systemic review and two case reports. *Appl sci* 2023;13:4370. doi.org/10.3390/app13074370 .
34. Kaibuchi N, Hoshi K, Yamazaki A, Miyamoto-Sangu N, Akagi Y, Okamoto T. The progress of medication-related osteonecrosis of the jaw with conservative initial treatment: a 12-year retrospective study of 129 patients. *Bone Rep* 2021 Apr 21;14. PMID: 33997149.
35. Bermudez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MA, Gutierrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2017;9:e141-9.
36. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Hjelle CP, et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2971-80.
37. 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;142:1243-51.
38. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.