

## ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาดีโนซูแมบในผู้ป่วยกระดูกพรุนในโรงพยาบาลเลิดสิน: การศึกษาย้อนหลัง 5 ปี

พุทธรอง รักสันติกุล น.บ.

กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลเลิดสิน แขวงสีลม เขตบางรัก กรุงเทพมหานคร 10500

### Retrospective Analysis of Denosumab-related Osteonecrosis of the Jaw in Osteoporosis Patients at Lerdsin Hospital: A 5-Year study

Puttakrong Raksantikul, D.D.S.

Dental Department, Lerdsin Hospital, Silom, Bang Rak, Bangkok 10500

Corresponding Author: Puttakrong Raksantikul (E-mail: yuiputtakrong@gmail.com)

(Received: 25 January, 2024; Revised: 18 March, 2024; Accepted: 21 September, 2024)

### Abstract

**Background:** Denosumab are widely used to treat osteoporosis. A serious adverse effect of these drugs is denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). However, data on its prevalence in Thailand is currently limited. **Objective:** This study aimed to analyze the incidence of DRONJ in patients with osteoporosis receiving denosumab at Lerdsin Hospital from 2018 to 2022. **Method:** A retrospective analysis was conducted using electronic medical records of osteoporosis patients receiving denosumab between January 2018 and December 2022. Descriptive statistics (mean, median, percentage, and disease incidence) were employed for data analysis. **Result:** The study included 579 patients, predominantly female (ratio: 17.6:1). Mean age was  $77.54 \pm 9.64$  years. Hypertension (39.0%) was the most prevalent comorbidity, followed by dyslipidemia (23.3%) and diabetes mellitus (15.4%). Denosumab monotherapy was used in 81.9% of patients, while 8.6% switched from oral bisphosphonates to denosumab. The mean frequency of denosumab administration was  $3.95 \pm 2.73$  times. Only 4.5% of patients received dental care prior to denosumab initiation. Two cases of DRONJ were identified, resulting in an incidence of 0.345%. Dental extraction and denture irritation were identified as potential predisposing factors. **Conclusion:** This study demonstrates the uncommon occurrence of DRONJ among patients with osteoporosis receiving denosumab. Limited sample size restricts definitive conclusions regarding risk factors. However, the findings suggest a potential association between DRONJ development and irritated dentures or tooth extractions. Implementing dental health education for patients and healthcare professionals is crucial for DRONJ prevention. Further research with larger datasets is warranted to analyze disease trends and elucidate risk factors conclusively.

**Keyword:** Denosumab-related osteonecrosis of the jaws, DRONJ, Osteoporosis

### บทคัดย่อ

**ภูมิหลัง:** ปัจจุบันผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยาดีโนซูแมบ ซึ่งเป็นกลุ่มยาต้านการสลายกระดูกมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น ภาวะการเกิดกระดูกขากรรไกรตายจากยาเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอย่างหนึ่งของยาชนิดนี้ การศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์ถึงปัจจุบันพบรายงานการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาดีโนซูแมบของประเทศไทย

พบน้อยมาก **วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่ได้รับยาดีโนซูแมบในโรงพยาบาลเลิดสินช่วงปี พ.ศ. 2561 ถึง 2565 **วิธีการ:** ศึกษาย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้รับยาดีโนซูแมบโดยรวบรวมข้อมูลระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ในโรงพยาบาลเลิดสินตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 นำมาวิเคราะห์สถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย ค่ากลาง ร้อยละ และหาอุบัติการณ์ในการเกิด

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบ ผล: กลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 579 ราย เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย สัดส่วน 17.6:1 อายุเฉลี่ย  $77.54 \pm 9.64$  ปี โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (39.0%) ไขมันในเลือดสูง (23.3%) และเบาหวาน (15.4%) ตามลำดับ รูปแบบการได้รับยาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 81.90 ได้รับยาตีโนซูแมบเพียงชนิดเดียว รองลงมา ร้อยละ 8.6 เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยาบิสฟอสโฟเนตชนิดกินมาก่อนจะเปลี่ยนเป็นฉีดยาตีโนซูแมบ จำนวนครั้งที่ได้รับยาตีโนซูแมบเฉลี่ย  $3.95 \pm 2.73$  เข็ม จากประวัติการรักษาทางทันตกรรม มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 4.5 เท่านั้นที่ได้รับการเตรียมช่องปากก่อนได้รับยา จากการศึกษาพบภาวะกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยจำนวน 2 ราย จาก 579 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ของโรคร้อยละ 0.345 ทั้งสองรายมีปัจจัยกระตุ้น ได้แก่ การถอนฟันและการระคายเคืองจากฟันปลอม สรุป: ภาวะกระดูกตายจากยาตีโนซูแมบที่เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นได้น้อย แต่เนื่องจากความชุกต่ำมากจึงยังไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของโรคได้ อย่างไรก็ตามจากกรณีศึกษาพบว่าปัจจัยกระตุ้น ได้แก่ การถอนฟันและการระคายเคืองจากฟันปลอม ดังนั้นการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ในเรื่องของการดูแลสุขภาพช่องปากจึงเป็นสิ่งสำคัญที่สุดและควรเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างต่อเนื่องเพื่อติดตามแนวโน้มของโรคและปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องต่อไป

**คำสำคัญ:** ภาวะกระดูกขากรรไกรตาย, ยาตีโนซูแมบ, กระดูกพรุน

## บทนำ (Introduction)

ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นภาวะที่มีการลดลงของมวลกระดูก และมีการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวของเส้นใยกระดูก ส่งผลให้กระดูกเปราะบางและแตกหักง่าย ความชุกของโรคดังกล่าวในประเทศไทยพบว่าในผู้หญิงอายุ 40 - 80 ปี มีความชุกที่กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine) ร้อยละ 19.8 รองลงมาที่คอกระดูกสะโพก (femoral neck) ร้อยละ 13.6 และความชุกจะเพิ่มขึ้นตามอายุ โดยพบว่าผู้หญิงที่อายุมากกว่า 70 ปีจะพบภาวะกระดูกพรุนได้มากกว่าร้อยละ 50<sup>1</sup>

ตีโนซูแมบ (denosumab, Prolia<sup>®</sup>) เป็นยาต้านการสลายกระดูกในกลุ่ม RANKL inhibitor โดยมีกลไกของยาโดยการไปจับกับ RANKL ซึ่งเป็นตัวรับที่เกาะอยู่บนผิวเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) มีผลให้เซลล์สลายกระดูกไม่ได้รับการกระตุ้นในกระบวนการเหนี่ยวนำเซลล์มายังบริเวณเป้าหมาย ส่งผลให้การสลายกระดูกลดลง<sup>2</sup> ยาตีโนซูแมบได้รับการรับรองครั้งแรกให้ใช้ในยุโรปและอเมริกาในปี ค.ศ. 2010<sup>3</sup> และถูกแนะนำให้ป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้ในกลุ่มผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกพรุน<sup>4,5,6</sup> ผลของยาตีโนซูแมบจะหมดไปหลังจากหยุดยา 9 เดือน<sup>7</sup>

และพบว่ามีการละลายของกระดูกกลับมาใหม่ (rebound bone resorption) เมื่อได้รับยาไม่ต่อเนื่อง ก่อให้เกิดการแตกหักของกระดูกตามมาได้<sup>8,9</sup>

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของยาต้านการสลายกระดูกคือภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยา (Medication related osteonecrosis of the jaw; MRONJ) ตามคำจำกัดความของ American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons<sup>10</sup> (AAOMS) ภาวะนี้ต้องประกอบด้วย 1) ได้รับหรือเคยได้รับยาต้านการสลายกระดูกหรือได้รับยาต้านการสลายกระดูกร่วมกับยาต้านการสร้างหลอดเลือด 2) พบกระดูกโผล่ในช่องปากหรือนอกช่องปากเป็นเวลานานกว่า 8 สัปดาห์ และ 3) ไม่เคยมีประวัติได้รับการฉายรังสีหรือมีมะเร็งลุกลามมาที่กระดูกขากรรไกร

ในกรณีของยาตีโนซูแมบที่ให้ผู้ป่วยกระดูกพรุน ความชุกของการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาอยู่ระหว่างร้อยละ 0.04 - 0.3<sup>11,12</sup> การถอนฟันนับเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดได้มากที่สุด จากการศึกษาตั้งแต่ปี 2019 - 2023 พบว่าผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้ยาตีโนซูแมบเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังการถอนฟันได้ร้อยละ 0.28 - 4.08<sup>13,14,15,16,17</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยานั้น มีหลายประการ ได้แก่ โรคของผู้ป่วย ชนิดของยา ความเข้มข้นของยา ระยะเวลาที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่องและปัจจัยเฉพาะที่ ได้แก่ การถอนฟันหรือผ่าตัดบริเวณกระดูกขากรรไกร ปุ่มกระดูกแหลมภายในช่องปาก การใส่ฟันปลอมที่หลวม และการอักเสบของเนื้อเยื่อปลายรากฟัน<sup>10</sup>

ถึงแม้ว่าการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาจะเกิดขึ้นได้น้อยแต่ก็มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมากและการรักษาในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่แน่ชัด การรักษาใช้เวลานานรวมถึงผลการรักษายังไม่สามารถคาดหวังผลได้ นอกจากนี้การศึกษาย้อนหลังในฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์พบการรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบในประเทศไทยมีเพียงรายเดียว<sup>18</sup>

การศึกษานี้จึงสนใจในการเก็บและวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้รับยาตีโนซูแมบ รวมถึงวัตถุประสงค์การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบในกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเลิดสินตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 ถึง 2565 รวมระยะเวลา 5 ปี

## วัตถุประสงค์และวิธีการ (Material and method)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาตีโนซูแมบในโรงพยาบาลเลิดสินในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 รวมระยะเวลา 5 ปี

จำนวน 650 ราย การศึกษาที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของโรงพยาบาลเลิดสินเลขที่ LH661047

เกณฑ์คัดเข้าของการศึกษานี้ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกระดูกพรุนหรือมีประวัติกระดูกหักจากภาวะกระดูกพรุนมาก่อน 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยาตีโนซูแมบขนาด 60 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (denosumab: Prolia® 60 mg subcutaneous) 3) ผู้ป่วยเคยได้รับยาต้านการสลายกระดูกชนิดอื่นมาก่อนแต่เปลี่ยนมาเป็นยาตีโนซูแมบในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาตีโนซูแมบในโรงพยาบาลเลิดสินตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 ระยะเวลา 5 ปีมีจำนวน 650 ราย มีข้อมูลที่ถูกคัดออกเนื่องจากได้รับยาตีโนซูแมบขนาด 120 มิลลิกรัมเพื่อรักษามะเร็งกระดูกจำนวน 38 ราย และคัดออกเนื่องจากเสียชีวิตในช่วงเวลาที่รวบรวมข้อมูล จึงไม่สามารถค้นข้อมูลได้จำนวน 33 ราย ดังนั้นจำนวนข้อมูลที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าและนำมาวิเคราะห์มีจำนวน 579 ราย

ข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์เป็นข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ถูกรวบรวมโดยผู้วิจัยคนเดียว โดยข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว จำนวนครั้งที่ได้รับยา

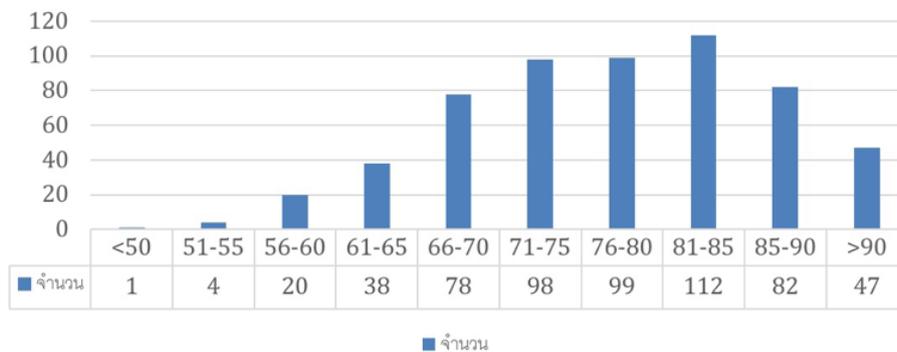
ตีโนซูแมบ การมีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำเช่นการได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาสเตียรอยด์ ประวัติการรักษาทางทันตกรรมทั้งก่อน ระหว่าง และหลังได้รับยาตีโนซูแมบ และอุบัติการณ์เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบรวมถึงการรักษา

การบันทึกข้อมูลเรื่องการวินิจฉัยและระยะของภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาต้านการสลายกระดูกใช้แนวทางของ American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ในปี 2022<sup>10</sup>

การวิเคราะห์ที่ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ (percentage) ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) และอุบัติการณ์เกิดโรค (disease incidence) โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS statistic base Version 25.0 ในการวิเคราะห์สถิติ

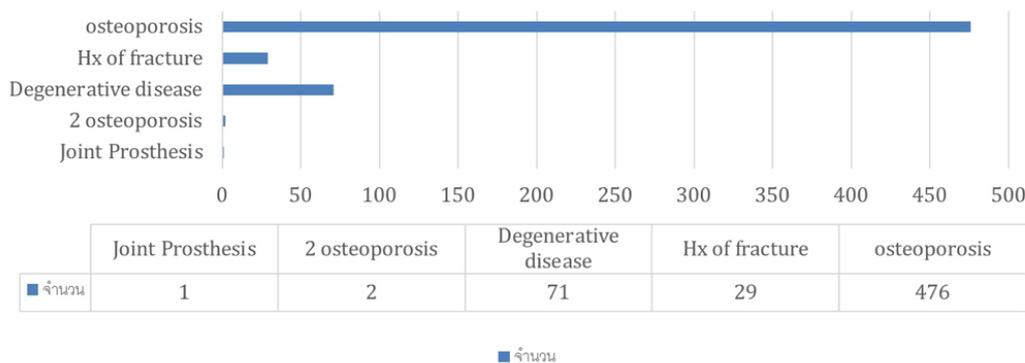
## ผล (Result)

กลุ่มตัวอย่างจำนวน 579 คนเป็นเพศหญิงร้อยละ 94.6 เพศชายร้อยละ 5.4 คิดเป็นสัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชาย 17.6:1 อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง 77.54±9.64 ปี ค่ามัธยฐานอายุ 78 ปี (รูปที่ 1a)



รูปที่ 1a กราฟแสดงการกระจายของกลุ่มอายุของประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวร้อยละ 51.12 ไม่มีโรคประจำตัวร้อยละ 48.87 พบโรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 39.0 รองลงมา ได้แก่ ไชมันในเลือดสูงและเบาหวานร้อยละ 23.3 และ 15.4 ตามลำดับ พบผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาสเตียรอยด์จำนวน 4 ราย (1.35%) ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 1 ราย (0.33%)



รูปที่ 1b กราฟแสดงโรคกระดูกที่เป็นสาเหตุให้ได้รับยาตีโนซูแมบ

สาเหตุที่ได้รับยาตีโนซูแมบเนื่องจากโรคกระดูกพรุนพบจำนวนมากที่สุดร้อยละ 82.21 รองลงมา ได้แก่ โรคข้อต่อกระดูกสันหลังเสื่อมหรืออักเสบ (degenerative or inflammatory disease of vertebrae) ร้อยละ 12.26 สาเหตุอื่น ได้แก่ มีประวัติกระดูกหักมาก่อนร้อยละ 5 โรคอื่นที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน เช่น Hyperparathyroidism, steroid induced osteoporosis ร้อยละ 0.34 และผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนข้อต่อเทียมร้อยละ 0.17 (รูปที่ 1b)

ยาตีโนซูแมบที่ศึกษาเป็นการให้ขนาด 60 มิลลิกรัมโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 6 เดือน ในช่วง ปีพ.ศ. 2561 - 2565 พบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาจำนวน 2-4 เข็มมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 40.2 รองลงมา ร้อยละ 27.3 ได้รับจำนวน 5-8 ครั้ง และมีเพียงร้อยละ 7.9 ที่ได้รับยามากกว่า 8 ครั้ง จำนวนครั้งที่ได้รับยาในช่วง 5 ปีเป็นจำนวนครั้งเฉลี่ย  $3.95 \pm 2.74$  เข็ม ค่ามัธยฐานของจำนวนครั้งเท่ากับ 3 ครั้ง

ในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีผู้ป่วยร้อยละ 81.9 ได้รับยาตีโนซูแมบเพียงชนิดเดียวร้อยละ 8.6 ได้รับยาบิสฟอสโฟเนตชนิดกินมาก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นยาตีโนซูแมบ ผู้ป่วยร้อยละ 5 ได้รับยากระตุ้นการสร้างกระดูก (Teriparatide: Forteo®) ก่อนที่จะเปลี่ยนมาได้รับยาตีโนซูแมบ และพบผู้ป่วยร้อยละ 4.4 ที่เปลี่ยนจากยาตีโนซูแมบไปเป็นยาชนิดอื่น

ในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาจำนวน 579 คนมีประวัติการรักษาทางทันตกรรมเตรียมช่องปากก่อนได้รับ ยาตีโนซูแมบจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 4.5) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมระหว่างได้ยาจำนวน 40 ราย (ร้อยละ 6.9) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมหลังหยุดยาตีโนซูแมบไปแล้วนานกว่า 6 เดือนจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 2) โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาทันตกรรมช่วงก่อน ระหว่าง และหลังจากหยุดยาตีโนซูแมบแล้วมากกว่า 6 เดือน

	ก่อนได้รับยา (ราย) (n = 26)	ระหว่างได้รับยา (ราย) (n = 40)	หลังหยุดยาแล้ว > 6 เดือน (ราย) (n = 12)
ถอนฟัน	14	18	6
แต่งกระดูก	4	3	1
ศัลยกรรมปริทันต์	0	1	0
อุดฟัน	8	21	6
ขูดหินปูน,เกลารากฟัน	8	16	7
รักษาคคลองรากฟัน	0	3	0
ฟันปลอม	0	13	3

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 579 คนเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบจำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 0.345 หรืออุบัติการณ์ 3.45 คนต่อประชากร 1,000 คน พบผู้ป่วยจำนวน 1 รายจากกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการถอนฟันระหว่างได้รับยาตีโนซูแมบทั้งหมด 18 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 5.55 โดยมีรายละเอียดของผู้ป่วยทั้งสองรายดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** แสดงรายละเอียดของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบ

	ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2
เพศ	หญิง	หญิง
อายุ	79	74
โรคประจำตัว	Hypertension, chronic kidney disease stage 3, atrial fibrillation	Hypertension, demantia
การใช้สเตียรอยด์หรือเคมีบำบัด	No	No

	ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2
รูปแบบการได้ยาต้านการสลายกระดูก	Prolia® 60 mg SC q 6 month	Alendronate 70 mg once a week then switch to Prolia® 60 mg SC q 6 month
จำนวนครั้งที่ได้รับยาตีโนซูแมมก่อนพบภาวะกระดูกขากรรไกรตาย	2 <sup>nd</sup> dose	MRONJ ครั้งที่ 1 2 <sup>nd</sup> dose MRONJ ครั้งที่ 2 3 <sup>rd</sup> dose
ระยะเวลาจากวันที่ได้รับยาตีโนซูแมมล่าสุดถึงวันที่มีปัจจัยกระตุ้น	N/A*	3.1 เดือน
ระยะเวลาจากวันที่ได้รับยาตีโนซูแมมครั้งล่าสุดถึงวันที่พบภาวะกระดูกขากรรไกรตาย	3.23 เดือน	MRONJ ครั้งที่1 4.8 เดือน MRONJ ครั้งที่2 1.36 เดือน
บริเวณที่พบกระดูกตาย	Mandible	Maxilla
ปัจจัยกระตุ้น	Denture irritation	Tooth extraction
Stage of MRONJ	I	II
การรักษาครั้งที่ 1	ATB + postpone Prolia®	Socket curettage + I & D + ATB
ผลการรักษาครั้งที่ 1	Not improve	Disease Progress
การรักษาครั้งที่ 2	Surgical debridement + postpone Prolia®	Surgical debridement + postpone Prolia®
ผลการรักษาครั้งที่ 2	Improve	Improve
ระยะเวลาแผลหายหลังการรักษา	4 สัปดาห์	6 สัปดาห์

MRONJ = medication related osteonecrosis of the jaw, ATB = Antibiotic, I & D = Inclsion and drain

\* ไม่สามารถประเมินได้เนื่องจากไม่พบการบันทึกประวัติระยะเวลาของการใส่ฟันปลอมเต็ม

## วิจารณ์ (Discussion)

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมมที่ให้ผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนมีความชุกอยู่ระหว่างร้อยละ 0.04 - 0.3<sup>11, 12</sup> และเมื่อเปรียบเทียบการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาบิสฟอสโฟเนตชนิดกินในรายงานของ AAOMs ในปี 2022<sup>10</sup> ที่พบได้ร้อยละ 0 - 0.15 แล้ว อุบัติการณ์ที่พบจากยาตีโนซูแมมที่ใช้ในผู้ป่วยกระดูกพรุนพบได้สูงกว่า การศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์เกิดโรคเท่ากับร้อยละ 0.34 หรือ 3.4 คนต่อประชากร 1,000 คนใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า

การถอนฟันนับเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดได้มากที่สุด การศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 2019 - 2023 พบว่าผู้ป่วยกระดูกพรุนที่ได้ยาตีโนซูแมมเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังการถอนฟันได้ร้อยละ 0.28 - 4.08<sup>13, 14, 15, 16, 17</sup> ในการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ การถอนฟันระหว่างได้รับยาตีโนซูแมมจำนวน 18 ราย พบการเกิดภาวะกระดูกตายจำนวน 1 รายคิดเป็นร้อยละ 5.55 ซึ่งสูงกว่ารายงานก่อนหน้า<sup>13, 14, 15, 16, 17</sup> เป็นไปได้ว่าเนื่องจากในการศึกษานี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยกว่า จึงส่งผลให้อุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นเมื่อนำมาคำนวณทางสถิติ

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะกระดูกตายจากยานี้มีหลายประการ ได้แก่ โรคของผู้ป่วย ชนิดและความเข้มข้นของยา ระยะเวลาที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่อง และปัจจัยเฉพาะที่ซึ่งได้แก่การถอนฟันหรือผ่าตัดบริเวณกระดูกขากรรไกร ปุ่มกระดูกแหลมภายในช่องปาก การใส่ฟันปลอมที่หลวม และการอักเสบของเนื้อเยื่อปลายรากฟัน<sup>10</sup> ในกลุ่มตัวอย่างสองรายที่เกิดโรคนั้นมีโรคประจำตัวแต่ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ไม่มีประวัติได้รับสเตียรอยด์หรือเคมีบำบัด ระยะเวลาที่ได้รับยาของทั้งสองรายไม่เกิน 2 ปี (ได้รับยาทุก 6 เดือนจำนวน 2 และ 3 ครั้งตามลำดับ) ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายมักพบอัตราสูงขึ้นในการให้ยาต่อเนื่อง

มากกว่า 2 ปี<sup>19</sup> ในกรณีศึกษาทั้งสองรายพบว่าเกิดในช่วงระหว่างที่ได้รับยาตีโนซูแมบโดยคาดว่ามีปัจจัยกระตุ้น ได้แก่ การระคายเคืองจากฟันปลอมในผู้ป่วยรายที่หนึ่ง และการถอนฟันในผู้ป่วยรายที่สอง การเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยานั้นเกิดได้ทั้งขากรรไกรบนและล่าง โดยพบในขากรรไกรล่างได้ร้อยละ 73 ขากรรไกรบนร้อยละ 22.5 และพบทั้งขากรรไกรบนและล่างร้อยละ 4.5<sup>20</sup> ในการศึกษาครั้งนี้บริเวณที่พบกระดูกตายพบได้ทั้งกระดูกขากรรไกรล่างในผู้ป่วยรายที่หนึ่งและขากรรไกรบนในผู้ป่วยรายที่สอง อย่างไรก็ตามเนื่องด้วยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีจำกัด จึงไม่สามารถนำข้อมูลมาสรุปถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องประเด็นนี้ได้

ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้ไม่พบการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายในกลุ่มตัวอย่างที่มาถอนฟันหลังหยุดยาตีโนซูแมบแล้วมากกว่า 6 เดือน อย่างไรก็ตามมีรายงานพบการเกิดกระดูกขากรรไกรตายจากการถอนฟันแม้จะหยุดยาตีโนซูแมบไปแล้วมากกว่า 7 เดือน<sup>17</sup> ดังนั้นการติดตามการหายผลถอนฟันอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาตีโนซูแมบเป็นสิ่งที่ทันตบุคลากรควรให้ความสำคัญ

การวินิจฉัยแยกโรคกระดูกตายจากยา นอกจากประวัติการได้รับยาด้านการสลายกระดูกแล้ว ลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายรังสีในยังมีความคล้ายคลึงกับรอยโรคอื่นในขากรรไกร ได้แก่ เบ้าฟันอักเสบ (alveolar osteitis) กระดูกอักเสบ (osteomyelitis) โรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) มะเร็งที่มีการแพร่กระจายมาที่กระดูก (metastasis carcinoma) เป็นต้น การศึกษานี้ในผู้ป่วยรายที่สองพบภาวะกระดูกตายในครั้งแรกแต่เกิดการวินิจฉัยคลาดเคลื่อนว่าเป็นการติดเชื้อของเนื้อเยื่อแกรนูเลชันหลังการถอนฟัน (infected granulation tissue) และให้การรักษาโดยการขูดกระดูกเข้าฟัน (socket curettage) ร่วมกับการเจาะระบายหนองซึ่งไม่เพียงพอ ดังนั้นเมื่อได้รับยาตีโนซูแมบเข็มถัดไปจึงพบภาวะกระดูกตายครั้งที่สอง ที่รอยโรคพบการลุกลามของกระดูกตายมากกว่าครั้งแรก หลังจากได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องจึงได้ทำการรักษาด้วยการผ่าตัดกำจัดกระดูกตาย (surgical debridement) ร่วมกับการรักษาแพทย์หยุดยาตีโนซูแมบ ผลการรักษาจึงดีขึ้นตามลำดับ

การรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยานั้นตามแนวทางของ AAOMS ในปี 2022<sup>10</sup> ขึ้นอยู่กับระยะของรอยโรคเริ่มตั้งแต่การรักษาแบบประคับประคอง (nonoperative therapy) ในโรคที่เป็นระยะที่ 1 (MRONJ stage I) และการรักษาแบบผ่าตัด (operative therapy) ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะในรอยโรคที่เข้าสู่ระยะที่ 2 และ 3 (MRONJ stage II, III)

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยรายที่หนึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MRONJ stage I ในครั้งแรกได้รับการรักษาแบบประคับประคอง ร่วมกับการรักษาแพทย์ของหยุดยาตีโนซูแมบ อย่างไรก็ตามหลัง

ติดตามการรักษา 2 เดือนพบว่ารอยโรคไม่ดีขึ้น พบกระดูกตายเพิ่มขึ้นแต่ยังไม่พบการติดเชื้อ จึงเข้าทำการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดกำจัดกระดูกตายออกพร้อมกับให้ยาปฏิชีวนะ ผลการรักษาจึงดีขึ้นตามลำดับ

ในผู้ป่วยรายที่สองเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MRONJ stage II จึงทำการรักษาโดยการผ่าตัดกำจัดกระดูกตายร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะและการรักษาแพทย์เพื่อหยุดยาตีโนซูแมบ ทำให้อาการดีขึ้นตามลำดับ ดังนั้นการรักษาภาวะกระดูกขากรรไกรตายที่พบเป็นระยะที่ 0 หรือ 1 อาจให้การรักษาแบบประคับประคองได้ แต่จำเป็นต้องให้การติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดเนื่องจากรอยโรคมีโอกาสไม่หายและลุกลามไปเป็น ระยะที่ 2 ได้ ส่วนในรอยโรคที่เข้าสู่ระยะ 2 แล้ว การรักษาที่ดีที่สุดคือการรักษาแบบผ่าตัดร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะตามแนวทางของ AAOMS<sup>10</sup>

การเกิดภาวะกระดูกตายจากยาตีโนซูแมบในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนนั้นมีโอกาสเกิดขึ้นเองได้น้อย แต่มักจะเกิดด้วยปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บหรืออักเสบของเนื้อเยื่อช่องปากโดยเฉพาะการถอนฟัน การติดเชื้อจากฟัน และการระคายเคืองของปุ่มกระดูกแหลมหรือฟันปลอม<sup>10</sup> การรักษาในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางใดที่ให้ผลแน่นอน ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคจึงเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ จากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาตีโนซูแมบที่เข้ามารับการเตรียมช่องปากก่อนได้รับยานั้นยังมีจำนวนน้อยมาก (ร้อยละ 4.5) ดังนั้นการให้ความรู้แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลสุขภาพช่องปากทั้งช่วงก่อน ระหว่างและหลังการได้รับยาตีโนซูแมบจึงเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาและเพื่อประโยชน์ด้านภาวะโภชนาการรวมถึงสุขภาพองค์รวมของผู้ป่วยด้วย ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จึงน่าจะเป็นประโยชน์ในการเฝ้าระวังและวางแผนการบริการสุขภาพแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

## สรุป (Conclusion)

ภาวะกระดูกขากรรไกรตายจากยาตีโนซูแมบที่เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเกิดขึ้นได้น้อยแต่ยังพบอุบัติการณ์ และเนื่องจากมีความชุกต่ำมากจึงยังไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของโรคได้ อย่างไรก็ตามจากกรณีศึกษาที่เกิดโรคพบว่าปัจจัยกระตุ้น ได้แก่ การถอนฟันและการระคายเคืองจากฟันปลอม ดังนั้นการป้องกันการเกิดโรคโดยการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ในเรื่องของการดูแลสุขภาพช่องปากในช่วงก่อน ระหว่างและหลังได้รับยาจึงยังเป็นสิ่งสำคัญที่สุด นอกจากนี้ควรเก็บรวบรวมข้อมูลอย่างต่อเนื่องเพื่อติดตามแนวโน้มของโรคและปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องต่อไป

## เอกสารอ้างอิง (References)

1. Limpaphayorm KK, Taechakrichana N, Jaisamrarn U, Bunyavejchevin S, Chaikittisilpor S, Poshyachinda M, et al. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in Thai woman. *Menopause* 2001;8(1):65 - 9.
2. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012;66(12):1139 - 46.
3. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of Denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long - term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43(2):222 - 9.
4. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1595 - 622.
5. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12(1):43 - 67.
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30(1):3 - 44.
7. 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 woman in low bone mass. *Lancet Diabetes Endocrine* 2011;9(4):972 - 80.
8. Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Bone mineral density change after 1 year of Denosumab discontinuation in postmenopausal woman with long - term Denosumab treatment for osteoporosis. *Calcified Tissue international* 2018;103:50 - 4.
9. Anastasilakis AD, Makras P, Yavropoulou MP, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Denosumab discontinuation and rebound phenomenon: A narrative review. *J Clin Med* 2021;10(1):152 - 79.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carison ER, Ward BB, Kademani D. American associated of oral and maxillofacial surgeon's position Paper on medication - related osteonecrosis of the jaws - 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(5):920 - 43.
11. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, et al. Five years of Denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Result from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone miner Res.*2012;27(3):694 - 701.
12. Bone HG, Wangman 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 randomized FREEDOM trail and open label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(7):513 - 23.
13. Watt NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with Denosumab for up to 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(6):2443 - 52.
14. Seki K, Keneko T, Kamimoto A, Wada M, Takeuchi Y, Furuchi M, et al. Medication - related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patient receiving pharmaceutical treatment for osteoporosis: A Retrospective cohort study. *J Dent Sci* 2022;17(4):1619 - 25.

## เอกสารอ้างอิง (References)

15. Jung S, Kim J, Park JH, Kim KY, Kim HJ, Park W. A 5 - years retrospective study of Denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patient. *Sci Rep* 2022;12(1):8641 - 50.
16. Gaudin E, Seidel I, Bacevic E, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators do medication - related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta - analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42(10):922 - 32.
17. Colella A, Yu E, Sambrook P, Hughes T, Goss A. What is the risk of developing osteonecrosis following dental extraction for the patients on denosumab for osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2023;81(2):232 - 7.
18. Sothonrwit J, Charoensri S, Pongchaiyakul C. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in an osteoporosis patient treated with Denosumab: a case report. *J Med Assoc Thai* 2020;103(2):179 - 82.
19. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, et al. Long - term impact of bone - modifying agents for the treatment of bone metastasis: a systematic review. *Support Care Cancer* 2021;29(2):925 - 43.
20. 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: integration analysis from three blinded active - controlled phase III trial in cancer patients with bone metastasis. *Ann Oncol* 2012;23:1341 - 7.