

团 体 标 准

T/CHSA 081—2024

接受双膦酸盐治疗患者拔牙围手术期处理 专家共识

Expert consensus on perioperative management of dental extractions in patients
receiving bisphosphonate therapy

2024-11-29 发布

2024-12-29 实施

中华口腔医学会 发 布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中华口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件起草单位：四川大学华西口腔医院、空军军医大学第三附属医院、武汉大学口腔医院、上海交通大学医学院附属第九人民医院、北京大学口腔医院、中山大学附属第一医院、中山大学附属口腔医院、吉林大学口腔医院、中国医科大学附属口腔医院、中南大学湘雅口腔医院、南京市口腔医院、福建医科大学口腔医学院附属口腔医院、新疆医科大学第一附属医院。

本文件主要起草人：潘剑、胡开进、赵吉宏、邹多宏、崔念晖、刘济远、郭玉兴、周宏志、徐光宙、孙国文、龚忠诚、曹钰彬。

本文件参与起草讨论专家（按姓氏笔画为序）：王了、王绍义、刘显、张伟、陈松龄、吴烨、周青、胡延佳、侯劲松、唐休发、徐欣、韩冰、满毅、蔡育、薛洋。

引 言

药物相关性颌骨坏死（medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ）是一种因为治疗骨质疏松、肿瘤骨转移等骨代谢相关疾病或其他全身疾病，需要接受双膦酸盐等抗骨吸收药物或其他靶向药物治疗后发生的颌骨坏死并发症，主要症状为颌骨裸露坏死、流脓、颌面部肿胀及疼痛等。其中，双膦酸盐相关的MRONJ病例最早被发现，接受双膦酸盐类药物治疗的患者也是目前发生MRONJ的主要患者群体。拔牙等牙槽外科手术是MRONJ最受关注的危险因素之一，有50%~80%的MRONJ病例发生在拔牙之后。因此，牙槽外科医生对于这类患者的拔牙手术持高度谨慎的态度^[1-5]。但是，目前尚缺乏全国统一的标准来规范接受双膦酸盐治疗患者拔牙围手术期的处理方式。

中华口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会组织本学科及相关学科专家，对接受双膦酸盐治疗患者拔牙前的评估和准备、拔牙时的手术操作和拔牙后的随访观察进行了讨论和总结并形成了本文件。

接受双膦酸盐治疗患者拔牙围手术期处理专家共识

1 范围

本文件提出了接受双膦酸盐治疗患者拔牙前的评估和准备、拔牙时的手术操作和拔牙后的随访观察方法。

本文件适用于口腔颌面外科培训背景的医师的诊疗活动（包含拔牙手术）。

本文件不适用于拔牙后行位点保存术或即刻种植术等情况。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药物相关性颌骨坏死 medication-related osteonecrosis of the jaw; MRONJ

因为治疗骨质疏松、肿瘤骨转移等骨代谢相关疾病或其他全身疾病，需要接受双膦酸盐等抗骨吸收药物或其他靶向药物治疗后发生的颌骨坏死并发症，诊断标准为：曾经或者当前正接受抗骨吸收或者抗血管生成药物的治疗；颌面部区域的骨质暴露，或者经口内或者口外瘻管可以探查至骨质，并且这种现象持续8周以上；颌骨区域无放射性治疗史且不存在明显的肿瘤及肿瘤转移性疾病。

4 术前评估

4.1 问诊

4.1.1 双膦酸盐用药史

详细询问患者是否有恶性肿瘤、骨质疏松等系统疾病史及双膦酸盐（如唑来膦酸、阿仑膦酸、帕米膦酸等）用药史，进而评估患者双膦酸盐的用药原因、用药类型、用药途径、用药剂量、用药时间。一般来说，肿瘤患者因控制或预防骨转移而接受双膦酸盐治疗拔牙后发生MRONJ的风险高于骨质疏松患者，静脉给药后发生MRONJ的风险高于口服给药，用药剂量越大、用药时间越长则发生MRONJ的风险相对越高，多种双膦酸盐或双膦酸盐-地舒单抗序贯给药发生MRONJ的风险高于单独给予一种药物^[6-10]。

4.1.2 其他全身系统性疾病及用药史

患者可能因多种全身性疾病（例如慢性肾病、自身免疫性疾病等）长期使用糖皮质激素，而糖皮质激素会提高MRONJ的发生风险。恶性肿瘤患者可能接受血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）信号通路抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor, TKI）抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶向基因（mammalian target of rapamycin, mTOR）抑制剂等治疗，这些药物也可独立或与双膦酸盐协同引发MRONJ。

4.2 口内临床检查

接受双膦酸盐治疗患者的口内临床检查并无特殊，但是有时可以观察到一些微小的未愈合的牙龈裂口或局部的牙龈或黏膜肿胀，这提示局部可能已经发生了早期的MRONJ。

4.3 影像学检查

接受双膦酸盐治疗患者的影像学检查往往可观察到局灶性或广泛性的骨质硬化，广泛性的骨质硬化往往表现为皮质骨增厚和髓质骨的“皮质”化，这提示了硬化范围内进行拔牙手术可能预后不良。而

患牙周围的局灶性骨质硬化、骨小梁形态和排列的改变及骨皮质-髓质分界不清等表现则提示局部可能已经发生了早期的MRONJ。除了骨质硬化,还可能发生局部皮质骨的溶解、破坏和骨膜反应等影像变化。骨质的硬化和溶解并存可能导致下颌管缩窄甚至模糊不清的影像学特征^[11]。这些早期影像学表现往往需要医师仔细观察才能发现,其中锥形束计算机断层成像(cone-beam computed tomography, CBCT)相较于全景片常常能获取更多有效信息。

4.4 其他辅助检查

接受双膦酸盐治疗的患者,由于骨质疏松或恶性肿瘤等基础疾病,往往全身健康状况不佳,术前应完善心电图、血糖、血压、血常规、凝血功能、肝肾功等常规检查,以排除拔牙手术禁忌证。

4.5 拔牙指征^[12-17]

4.5.1 对于患有严重牙周或根尖周病变的牙,推荐医师在术前充分评估 MRONJ 发生的可能性且患者对于相关风险知情同意的前提下予以拔除。

4.5.2 对于患有严重龋病、牙髓坏死、牙外伤(劈裂牙引起冠根联合折等)、治疗效果预期不佳、病情容易进一步发展至严重牙周或根尖周病变的牙,建议医师在术前充分评估 MRONJ 发生的可能性且患者对于相关风险知情同意的前提下予以拔除。

4.5.3 对于没有保留价值(如无症状阻生牙、多生牙、错位牙、埋伏牙、滞留乳牙、无症状残根等)或因正畸治疗、义齿修复、美观改善需拔除但尚未导致局部炎症的患牙,建议患者谨慎选择治疗方案,必要时调整治疗方案、定期随访、密切观察。

4.5.4 患者难以接受 MRONJ 发生风险时,不建议进行拔牙手术。

4.6 知情同意

建议医师充分告知有双膦酸盐用药史且具备拔牙指征的患者拔牙后发生MRONJ的可能性,并结合其用药史、局部临床检查和辅助检查的情况评估并告知其发生MRONJ的风险高低。

5 围手术期预防措施

5.1 口腔卫生保健

5.1.1 接受双膦酸盐治疗后的口腔保健^[18-21]

5.1.1.1 恶性肿瘤患者需加强口腔卫生保健,在开始接受双膦酸盐治疗后每3个月定期进行一次口腔检查,早期发现并及时非创伤性或微创处理牙齿相关疾病,尽可能避免牙周或根尖周炎症的产生。

5.1.1.2 骨质疏松患者也建议在开始接受双膦酸盐治疗后每6~12月定期进行一次口腔检查,早期发现并及时非创伤性或微创处理牙齿相关疾病。

5.1.2 术前口腔卫生保健

5.1.2.1 建议拔牙术前两周洁治,清除牙结石,促进牙龈炎症消退。

5.1.2.2 建议拔牙术前2 d至术后7 d~14 d,在尽可能采用机械清洁措施的前提下,含漱氯己定漱口水每日3~4次,每次30 s~1 min。

5.1.2.3 建议拔牙术前含漱氯己定漱口水或其他具有抑菌功能的漱口水30 s~1 min。

5.2 抗菌药物的使用

5.2.1 口服双膦酸盐的骨质疏松患者:建议术前1 h~2 h口服抗菌药物,术后继续用药3 d~7 d。

5.2.2 静脉注射双膦酸盐的骨质疏松患者:建议术前1 h~24 h开始口服抗菌药物,术后继续用药5 d~10 d。

5.2.3 静脉注射双膦酸盐的恶性肿瘤患者:建议术前1 h~48 h开始口服或静脉注射抗菌药物,术后继续用药7 d~14 d。

5.2.4 建议经验性使用的抗菌药物类型：口服用药可考虑阿莫西林或二/三代头孢菌素单独用药，或与甲硝唑等硝基咪唑类药物联合用药。静脉用药可考虑二/三代头孢菌素单独用药，或与奥硝唑等硝基咪唑类药物联合用药。用药剂量和频率谨遵用药说明书。

5.3 术前停药

5.3.1 恶性肿瘤患者的术前停药^[22-26]

5.3.1.1 是否停药（双膦酸盐及其他肿瘤治疗药物）需要综合考量肿瘤情况、口腔情况、患者生活质量、自身意愿等，需充分听取肿瘤内科医生的治疗建议，与患者共同讨论、权衡利弊，并由患者来主导最终决策。

5.3.1.2 如果患牙已经造成了严重的局部炎症，停药可能会延误手术时间、导致拔牙前 MRONJ 的发生，此时宜慎重考虑停药。

5.3.1.3 如果患者停药可能造成肿瘤进展等难以挽回的后果，则不推荐停药。

5.3.1.4 如果患牙暂时不会引起严重的局部炎症且肿瘤内科医生认为停药不会造成严重后果时，可以考虑共同做出停药的决策，共同商议肿瘤治疗允许的停药时间，此时患者需充分知晓停药后仍可能发生 MRONJ 的风险。

5.3.2 骨质疏松患者的术前停药

5.3.2.1 是否停药同样需充分听取骨科或内分泌科（原发性骨质疏松）、风湿免疫科（继发性骨质疏松）医生的建议，并由患者来主导最终决策。

5.3.2.2 如果患牙已经造成了严重的局部炎症，停药可能会延误手术时间、导致拔牙前 MRONJ 的发生，此时宜慎重考虑停药。

5.3.2.3 如果患者接受双膦酸盐治疗的时间较短，尚未达到降低骨折风险的骨密度，则停药与否需根据骨质疏松治疗的需要来决定。如果患者接受双膦酸盐治疗的时间较长，患者骨密度达到稳定，则可考虑由口腔外科医师与患者共同商议是否做出停药的选择，此时患者需充分知晓停药后仍可能发生 MRONJ 的风险。

6 手术操作

6.1 牙位选择

6.1.1 单次手术建议在一个分区内进行。

6.1.2 单次拔牙数目宜控制在 3 颗（含）以内。

6.2 麻醉

推荐减量使用含肾上腺素的局麻药物，或使用不含肾上腺素等血管收缩剂的局麻药物进行麻醉^[27]。

6.3 翻瓣

6.3.1 直接缝合关闭拔牙创的可能性较小时，建议掀起黏骨膜瓣（通过辅助切口作角形或梯形瓣）以便严密关闭拔牙创。

6.3.2 可直接缝合关闭拔牙创时，建议避免作辅助切口、减少不必要的翻瓣以尽可能保留血运。

6.4 去骨

6.4.1 直接缝合关闭拔牙创的可能性较小时，建议可适当去骨降低牙槽嵴高度以便严密关闭拔牙创。

6.4.2 可直接缝合关闭拔牙创时，避免过度去除牙槽骨等操作导致创伤增大和局部缺血。

6.4.3 术前评估怀疑早期的 MRONJ 时，应同期去除牙根对应骨炎症病灶的部分骨质，至骨质颜色、质地接近正常。

6.5 关创缝合

6.5.1 尽量初期关闭拔牙创，减少来自口腔环境的污染。

6.5.2 建议采用褥式骨膜下拉拢缝合，尽量达到创缘无张力缝合。

6.5.3 直接缝合关闭拔牙创的可能性较小时，可以考虑掀起黏骨膜瓣、修整过高的牙槽嵴，进而拉拢缝合的方法，也可通过应用自体富血小板血浆凝胶等辅助关闭拔牙创，促进软组织愈合^[21,28]。

6.6 辅助治疗手段

6.6.1 富血小板生长因子血浆可能可以降低 MRONJ 的发生风险^[29]。

6.6.2 应用骨管技术可能可以增加血运、减少 MRONJ 的发生^[30]。

6.6.3 其他辅助治疗（例如高压氧、光动力治疗、干细胞、臭氧化油等）效果有待进一步明确。

7 术后随访观察

7.1 复诊时间

7.1.1 随访时间点：术后 1 d~3 d、7 d、14 d、1 个月、2 个月、3 个月。

7.1.2 拆线时间点：术后 7 d~14 d。

7.2 愈合标准

7.2.1 临床愈合标准：牙槽窝表面黏膜上皮完全覆盖，无骨组织外露，无局部黏膜红肿，无异常渗出。

7.2.2 影像学愈合标准：牙槽窝内有新骨形成，牙槽窝周围骨小梁分布模式无明显改变，无进展性的骨吸收。MRONJ 早期的影像学特征不明显，因此仅能用于临床检查的辅助判断方法。

7.3 术后双膦酸盐用药时间

参照内科医生医嘱。口服剂型一般不受拔牙影响，静脉注射长效剂型建议于牙槽窝临床愈合（通常需3~4周以上）后再开始下次用药。

参 考 文 献

- [1] 潘剑, 王杞章, 刘济远. 双膦酸盐相关性颌骨坏死[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(1):29-36.
- [2] 王杞章, 刘济远, 潘剑. 药物性颌骨坏死的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2018, 36(5):568-572.
- [3] 潘剑, 刘济远. 药物相关性颌骨坏死的发病机制及其防治[J]. 华西口腔医学杂志, 2021, 39(3):245-254.
- [4] 马燕华, 王覃, 李静, 等. 双膦酸盐相关性颌骨坏死的研究进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(5):544-552.
- [5] WANG Q, LIU J, QI S, et al. Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws: A growing severe complication in China[J]. J Dent Sci, 2018, 13(3):190-197.
- [6] RUGGIERO S L, DODSON T B, AGHALOO T, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2022, 80(5):920-943.
- [7] VAN POZNAK C H, UNGER J M, DARKE A K, et al. Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(2):246-254.
- [8] ISHIMARU M, ONO S, MORITA K, et al. Prevalence, incidence rate, and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and cancer: a nationwide population-based study in Japan[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2022, 80(4):714-727.
- [9] SRIVASTAVA A, NOGUERAS GONZALEZ G M, GENG Y, et al. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(5):2305-2317.
- [10] SURYANI I R, AHMADZAI I, SHUJAAT S, et al. Non-antiresorptive drugs associated with the development of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Oral Investig, 2022, 26(3):2269-2279.
- [11] MORENO-RABIÉ C, GAETA-ARAUJO H, OLIVEIRA-SANTOS C, et al. Early imaging signs of the use of antiresorptive medication and MRONJ: a systematic review[J]. Clin Oral Investig, 2020, 24(9):2973-2989.
- [12] HASEGAWA T, KAWAKITA A, UEDA N, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(8):2465-2473.
- [13] HASEGAWA T, HAYASHIDA S, KONDO E, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study[J]. Osteoporos Int, 2019, 30(1):231-239.
- [14] AVISHAI G, MUCHNIK D, MASRI D, et al. Minimizing MRONJ after tooth extraction in cancer patients receiving bone-modifying agents[J]. J Clin Med, 2022, 11(7):1807.
- [15] KWOEN M J, PARK J H, KIM K S, et al. Association between periodontal disease, tooth extraction, and medication-related osteonecrosis of the jaw in women receiving bisphosphonates: A national cohort-based study[J]. J Periodontol, 2023, 94(1):98-107.
- [16] SOUTOME S, OTSURU M, HAYASHIDA S, et al. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):17226.
- [17] UEDA N, NAKASHIMA C, AOKI K, et al. Does inflammatory dental disease affect the development of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients using high-dose bone-modifying agents?[J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(5):3087-3093.

- [18] LORENZO-POUSO A I, PÉREZ-SAYÁNS M, CHAMORRO-PETRONACCI C, et al. Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(3):190–200.
- [19] KIZUB D A, MIAO J, SCHUBERT M M, et al. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307)[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(5):2509–2517.
- [20] MAUCERI R, CONIGLIO R, ABBINANTE A, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(8):6429–6440.
- [21] MÜCKE T, DEPPE H, HEIN J, 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]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016, 44(10):1689–1693.
- [22] CUOZZO A, IORIO-SICILIANO V, VAIA E, et al. Incidence and risk factors associated to Medication-Related Osteo Necrosis of the Jaw (MRONJ) in patients with osteoporosis after tooth extractions. A 12-months observational cohort study[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2022, 123(6):616–621.
- [23] ABOALELA A A, FAROOK F F, ALQAHTANI A S, et al. The Effect of Antiresorptive Drug Holidays on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Cureus*, 2022, 14(10):e30485.
- [24] HADAYA D, SOUNDIA A, GKOUVERIS I, et al. Antiresorptive-Type and Discontinuation-Timing Affect ONJ Burden[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(7):746–753.
- [25] OTTESEN C, SCHIODT M, JENSEN S S, et al. Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2022, 133(2):165–173.
- [26] ADAMS A L, ADAMS J L, RAEBEL M A, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(7):1252–1259.
- [27] PIPPI R, GIULIANI U, TENORE G, et al. What is the Risk of Developing Medication-Related Osteonecrosis in Patients With Extraction Sockets Left to Heal by Secondary Intention? A Retrospective Case Series Study[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(10):2071–2077.
- [28] RISTOW O, RÜCKSCHLOß T, MORATIN J, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—a randomized pilot trial[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(3):532–546.
- [29] BETH-TASDOGAN N H, MAYER B, HUSSEIN H, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7(7):CD012432.
- [30] 郭玉兴, 王佃灿, 刘筱菁, 等. 翻瓣联合骨管技术拔牙方案在药物相关性颌骨坏死潜在风险患者中的应用初探[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(5):452–457.