

ABSTRACT

BAGGRUND – Medicinsk relateret osteonekrose i kæberne (MRONJ) defineres som eksponeret knogle i mere end otte uger hos patienter i antiresorptiv behandling alene eller i kombination med immunmodulerende eller antiangiogenetisk behandling. Lokale og systemiske risikofaktorer øger risikoen for udvikling af MRONJ.

PATIENTTILFÆLDE – 74-årig mand med diffust storcellet B-cellelymfom og terapirelateret myelodysplastisk syndrom udviklede osteonekrose (ONJ) i anteriore maksil og hårde gane. Patienten var immunkompromitteret og havde modtaget behandling med det monoklonale antistof Rituximab fire år inden ONJ-diagnose samt var i Azacitidin-behandling på diagnositidspunktet.

KONKLUSION – Patienten havde ikke modtaget behandling med antiresorptive medikamenter, som normalt relateres til MRONJ. Associationen mellem Rituximab, Azacitidin og MRONJ er utilstrækkeligt belyst, hvorfor yderligere studier er nødvendige.

EMNEORD Osteonecrosis | maxilla | myelodysplastic syndrome



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
CHRISTIAN LERCHE
chrle@regsj.dk

Osteonekrose i maksillen hos patient uden historik med antiresorptiv medicin

CHRISTIAN LERCHE, tandlæge under videreuddannelse i tand-, mund- og kæbekirurgi, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

SANNE WERNER MØLLER ANDERSEN, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d.-studerende, Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet

LONE ELISABETH FORNER, adjunkt, tandlæge, ph.d., Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge og Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Accepteret til publikation den 8. januar 2025

[Online før print]

MEDICINRELATERET **OSTEONEKROSE** i kæberne (MRONJ) er en alvorlig bivirkning til antiresorptiv medicin. MRONJ defineres som eksponeret knogle eller sonderbar knogle gennem ekstra- eller intraoral fistel persisterende i mere end otte uger og historik med antiresorptiv behandling (AR) alene eller i kombination med immunmodulerende eller antiangiogenetisk behandling, men ingen stråleterapi i hoved-hals-området (1). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) har inddelt sværhedsgraden i fire stadier (Tabel 1).

Styrelsen for Patientsikkerhed har udsendt informationsmateriale vedrørende håndtering af patienter, som modtager AR i primærsektoren (2). Patienter i højdosis AR bør ved behov for tandeekstraktion eller anden oral kirurgi henvises til kæbekirurgisk hospitalsafdeling. Patienter i adjuverende AR og osteoporosepatienter, som har modtaget lavdosis AR i mere end fire år, henvises til praktiserende kæbekirurg i primærsektor, eller i særlige tilfælde kan overvejes henvisning til hospitalsafdeling. Patienter i lavdosis AR op til fire år kan behandles i primærsektoren ved ikkespecialist. Hos alle patienter gælder en skærpet kontrol af heling – og henvisning efter fire uger ved manglende mukosal heling.

AAOMS anerkender kausalitet mellem MRONJ og tre typer AR: 1) bisfosfonater, 2) Denosumab og 3) Romosozumab. Præ-

paraterne kan administreres i høj, intermediær eller lav dosis grundet henholdsvis skeletalrelaterede hændelser, knoglemetastaser og osteoporose (1). Der er imidlertid blevet foreslået association mellem osteonekrose og andre typer medicin. Det drejer sig om visse tyrosinkinaseinhibitorer og monoclonale antistoffer (3-5). Anvendelsesområdet for disse præparater er cancerbehandling og visse autoimmune lidelser (fx mb. Crohn og reumatoid arthritis), men i modsætning til bisfosfonater, Denosumab og Romosozumab er de ikke antiresorptive.

Vi præsenterer her et tilfælde af osteonekrose af kæben (ONJ) hos en multimorbid patient, der modtog det monoclonale antistof Rituximab fire år inden diagnose af ONJ samt Azacitidin på diagnosetidspunktet. Rituximab er et kimærisk monoclonalt antistof, som bindes til CD20-antigenet på overfladen af B-lymfocytter. Præparatet anvendes bl.a. til behandling af non-Hodgkin lymfomer, herunder diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Azacitidin er en kemisk analog af cytosin og anvendes som cytostatikum ved patienter, som er uegnede ▶

AAOMS klassifikation af MRONJ (1)

Risikopatienter	Ingen synlig nekrotisk knogle hos asymptomatiske patienter, som er blevet behandlet med intravenøs eller peroral antiresorptiv medicin.
Stadie 0	Ikkeeksponeret variant. Patienter uden klinisk fund af nekrotisk knogle, men som udviser uspecifikke symptomer, kliniske og radiologiske tegn.
Stadie 1	Eksponeret og nekrotisk knogle eller fistel med sonderbar knogle hos asymptomatiske patienter uden fund af infektion/inflammation. Radiologiske forandringer lokaliseret til alveoleknoglen.
Stadie 2	Eksponeret og nekrotisk knogle eller fistel med sonderbar knogle hos patienter med symptomer og med fund af infektion/inflammation. Radiologiske forandringer lokaliseret til alveoleknoglen.
Stadie 3	Som stadie 2 samt mindst én af følgende: • Nekrotisk knogle svarende til basis eller ramus mandibulae • Patologisk fraktur • Ekstraoral fistel • Oroantral eller oronasal kommunikation • Osteolyse svarende til basis mandibulae eller sinus maxillaris

Tabel 1. Inddeling af MRONJ efter stigende sværhedsgrad.

Table 1. Classification of MRONJ with increasing severity.

Tidslinje

Primo 2016	Diagnosticeret med diffust storcellet B-cellelymfom stadie 3. Behandlet med 8 serier kemoterapi (Cyklofosamid, Caelyx, Vincristin og Prednisolon). Fuld remission.
Ultimo 2018	Relaps. Genbehandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. (Cyklofosamid, Privigen, Prednisolon, Revolade, Rituximab og Nplate). Har efterfølgende været stabilt let neutropen.
Medio 2019	Knoglemarvsbiopsi suspekt for MDS, dog normal cytogenetik.
Medio 2019	Påvist Aspergillus fumigatus i ekspektorat. Grundet samtidigt kaviterende infiltrat på højre side gives Vfend.
Ultimo 2019	Varicella zoster encephalit/meningit med samtidig generaliseret zoster. Efterfølgende postherpetisk neuralgi svt. venstre side af ansigtet.
Medio 2023	Diagnosticeret med myelodysplastisk syndrom (MDS). Behandles efterfølgende med Vidaza med god effekt.
Oktober 2023	Henvist til TMK Køge med infektion omkring -8. Der afstås fra ekstraktion grundet høj blødningsrisiko, og da symptomer mindskes efterfølgende. Det konstateres, at pt. har blåviolet farvning af gingiva.
December 2023	Osteonekrose.

Tabel 2. Tidslinje over sygdomsforløb.

Table 2. Course of the disease.

Kliniske fotos

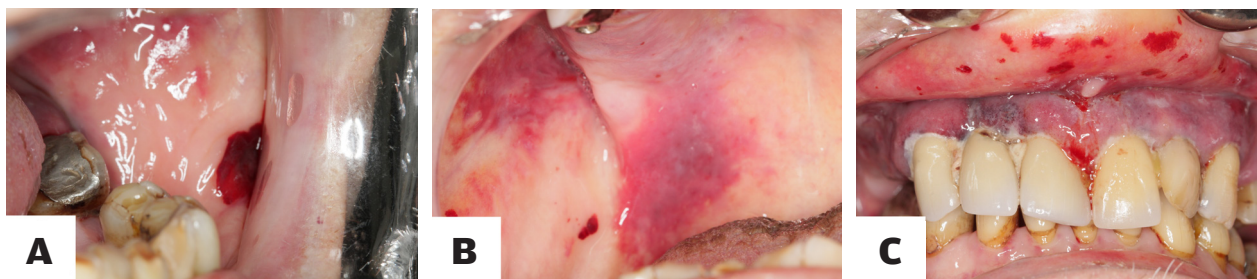


Fig. 1. Kliniske fund ved første konsultation: ekkymoser og pettekie i kind (A) og bløde gane (B) samt insuffisient mundhygiejne (C).

Fig. 1. Clinical findings at the first consultation: ecchymosis and petechiae in cheek (A) and soft palate (B) and insufficient oral hygiene (C).

til hæmatopoietisk stamcelletransplantation, til behandling af bl.a. myelodysplastisk syndrom. Patienten havde ingen historik med AR, hvorfor tilstanden ifølge den nuværende definition (1) ikke kan betegnes som MRONJ. Diagnosen ONJ vil derfor blive anvendt i stedet. Patienten blev behandlet nonoperativt med tilfredsstillende resultat. Kasuistikken bringes med patientens informerede samtykke.

PATIENTTILFÆLDE

74-årig mand diagnosticeres i 2016 med DLBCL. Han var tidligere ryger med 30 pakkeår og et alkoholforbrug på 20 genstande ugentligt. Endvidere var han kendt med parodontitis og caries dentalis. DLBCL blev behandlet med kemoterapi efter protokollen R-CHOP (Rituximab, Cytoxan, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, og Prednison). Efter en periode med stabilitet udredtes patienten i 2022 igen grundet træthed og vægttab. Der blev diagnosticeret teraporelateret myelodysplastisk syndrom, som er en cancerrelateret tilstand

med manglende uddifferentiering af knoglemarvens stamceller (Tabel 2).

Oktober 2023 blev patienten henvist til Kæbekirurgisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, for fjernelse af inficeret -8. Hans almentilstand var dårlig med trombocytal < 1 mia./L (referenceinterval 145-390 mia./L), og den forventede restlevetid under seks måneder. Der blev fundet generaliseret svær gingival inflammation med udbredte ekkymoser og pettekie, blåviolet gingiva og mangelfuld mundhygiejne (Fig. 1). Tredjemolar i højre side af underkæben blev fundet semiretineret uden pusflåd. Røntgen viste cystisk opklaring perikoronalt (Fig. 2). Egen tandlæge havde forinden foretaget lokal behandling med drænage af pus fra -8 med god effekt. På baggrund af den betydelige blødningsrisiko og aftagende infektion blev der ikke foretaget yderligere behandling. Patienten modtog i forvejen

Panoramarøntgen

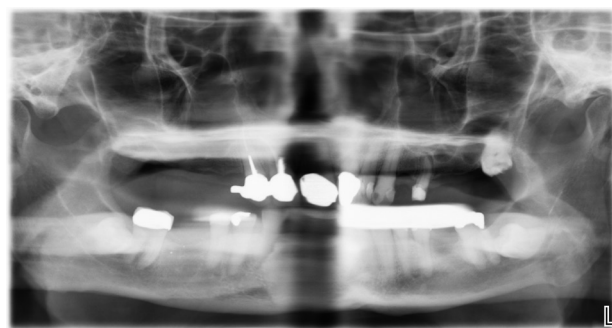


Fig. 2. Radiologiske fund ved første konsultation. Semiretineret -8 med cystisk, perikoronar opklaring. På grund af utilstrækkelig patientkooperation er projektionen suboptimal og med artefakter.

Fig. 2. Radiological observations at the first consultation. Partially impacted 38 with cystic pericoronar radiolucency. Due to insufficient patient cooperation, the projection is suboptimal and with artifacts.

Klinisk foto



Fig. 3. Kliniske fund ved anden konsultation: eksponeret, mobilt knoglefragment svarende til højre anteriore maksil og omgivende processus alveolaris med udstrækning til ganen.

Fig. 3. Clinical findings at the second consultation: exposed mobile bone fragment in right anterior maxilla and the surrounding alveolar process with palatal extension.

bredspektret antibiotisk behandling med amoxicillin/clavulan-syre og ciprofloxacin. December 2023 genhenvises patienten grundet spontant tab af 1+ og eksponeret knogle i den anteriore maksil, regio 1+. Klinisk undersøgelse viste mobilt knoglefragment svarende til regio 3,2,1+1 og omgivende processus alveolaris med udstrækning til den hårde gane (Fig. 3 og 4). Der var ingen smerter eller akut infektion. Efter opvejning af risici og aktuelle symptomer blev tilstanden observeret. Patienten henvendte sig februar 2024 med ønske om kontrol, da sekvesteret var mistet. Der blev fundet næsten intakt slimhinde, idet der i regio 2+ var en beskedent knogleeksponering målende 2 x 2 mm (Fig. 5). Der havde, kort forinden sekvesteret mistedes, været smerter, men på tidspunktet for kontrolbesøget var patienten symptomfri. Grundet den fremskredne grundmorbus ønskede patienten ikke yderligere kontrol.

DISKUSSION

ONJ opstod uden forudgående tandekstraktion eller kirurgi. Det er vanskeligt at afgøre med sikkerhed, om den er opstået som følge af de anvendte lægemidler eller som følge af immunkompromittering. Baseret på eksisterende viden er det dog sandsynligt, at den er medicinrelateret (7,11). Patienten havde modtaget behandling med Rituximab og Azacitidin for henholdsvis DLBCL og myelodysplastisk syndrom. Betydelig komorbiditet må endvidere have haft en betydning for forløbet. Forfatterne er bekendt med tre kasuistikker om ONJ hos patienter i behandling med Rituximab (5-7). Det er blevet fremført, at Rituximab kan være relateret til ONJ, men patogenesen er ikke tilstrækkeligt belyst. Det har været foreslået, at Rituximab som sideeffekt hæmmer angiogenesis, idet B-lymfocytterne bidrager som forstadier til denne (6). Der er behov for at observere fremtidige tilfælde af ONJ i relation til lægemidler, der ikke er anerkendt som årsag til MRONJ. Dette primært med henblik på at tilvejebringe en systematisk viden om yderligere, endnu ukendte årsager til MRONJ, fx anvendelse af Rituximab.

ONJ relateret til Azacitidin er kun beskrevet i ét tilfælde hos en patient i behandling for akut myeloid leukæmi, som blev

klinisk relevans

Medicinsk relateret osteonekrose i kæberne (MRONJ) forekommer efter behandling med bisfosfonater (bl.a. Zometa, Aclasta, Alendronat), denosumab (Prolia, Xgeva) og romosozumab (Evenity). Andre præparater i form af tyrosinkinaseinhibitorer og monoklonale antistoffer kan også være involveret. Den antiresorptive medicin gives i høj dosis til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med knoglemetastaser, særligt mamma- og prostatacancer samt patienter med myelomatose. Antiresorptiv medicin gives i mellemdosis som tillægsbehandling til patienter, der er opereret for brystkræft. I lav dosis bruges antiresorptiv medicin til forebyggelse af frakturer ved patienter med osteoporose. Styrelsen for Patientsikkerhed har udgivet informationsmateriale om behandling af denne patientgruppe.

Osteonekrose kan tillige opstå uden forudgående antiresorptiv behandling (ONJ). Konsekvenserne kan være alvorlige, hvorfor tandlægen skal være særlig opmærksom på patienter i antiresorptiv behandling og/eller betydelig komorbiditet. Forsigtighed tilrådes derudover ved patienter med infektion, rygning, immunosuppression, systemisk steroidbehandling og autoimmune lidelser, dysreguleret diabetes og kemoterapi.

diagnosticeret med ONJ stadie to, seks måneder efter ekstraktion af 5- (8). Relation mellem ONJ og andre typer kemoterapi er velbeskrevet (4).

Tilfældet understreger vigtigheden i at være opmærksom på, at ONJ kan udvikles uden historik med AR. Tilstande som indikerer, at patienten kan være i risiko, inkluderer kemoterapi, parodontitis, osteoporose, behandling med glukokortik-

Panoramarøntgen

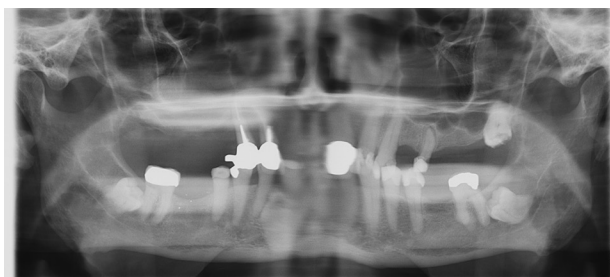


Fig. 4. Radiologiske fund ved anden konsultation. Patienten kunne ikke kooperere tilstrækkeligt til panoramarøntgen. Artefakter i sinus maxillaris dex, skygger for sekvestret i den anteriore maksil.

Fig. 4. Radiological observations at the second consultation. The patient could not cooperate sufficiently for panoramic exposure. Artefacts in the right maxillary sinus obscure the sequestrum in the anterior maxilla.

Klinisk foto



Fig. 5. Kliniske fund ved tredje konsultation: spontan afstødning af sekvestrer. Der ses en beskedent mængde eksponeret knogle ca. 2 x 2 mm.

Fig. 5. Clinical findings at the third consultation: spontaneous exfoliation of sequestrum. There is a small amount of exposed bone c. 2 x 2 mm.

koid, diabetes mellitus, brug af aftagelige proteser og rygning (9). Hvis der hos en patient ikke ses komplet mukosal heling senest fire uger efter tandekstraktion eller anden oral kirurgi, bør der henvises til den lokale tand-, mund- og kæbekirurgiske afdeling (2).

Den praktiserende tandlæge har et ansvar for at forebygge MRONJ såvel som tilfælde af ONJ, som ikke er relateret til AR. Det bør forklares til patienten, at opretholdelse af god

tandsundhed, herunder regelmæssige eftersyn, god hygiejne og konserverende nonkirurgisk tandbehandling nedsætter risikoen. Patientens generelle helbred bør optimeres med evt. rygeophør og god blodsukkerkontrol hos diabetikere. Proteser skal være veltilpassede særligt omkring mandiblens posteriore lingvale lamel, hvor der hyppigt forekommer mekaniske traumer (1). ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

OSTEONECROSIS OF THE MAXILLA IN A PATIENT WITHOUT A HISTORY OF ANTIRESORPTIVE MEDICATION

BACKGROUND – Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is defined by exposed bone for more than eight weeks in patients with a history of antiresorptive treatment alone or in combination with immune modulators or antiangiogenic medications. Local and systemic risk factors are known to increase the risk of developing MRONJ.

CASE STUDY – A 74-year-old male with diffuse large B-cell lymphoma and treatment-related myelodysplastic syndrome de-

veloped osteonecrosis in the anterior maxilla and hard palate. The patient was immunocompromised and had received treatment with the monoclonal antibody Rituximab four years prior to his MRONJ diagnosis and was in treatment with Azacitidine at the time of diagnosis.

CONCLUSION – The patient had not received treatment with any antiresorptive medications that are normally associated with MRONJ. The association between Rituximab, Azacitidine and MRONJ is not well understood, and consequently further studies are warranted.

LITTERATUR

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T et al. 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.
2. STYRELSEN FOR PATIENTSIKKERHED. Forebyggelse af osteonekrose i kæberne. (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://stps.dk/sundhedsfaglig/viola-viden-og-laering/risikoomraader/osteonekrose-i-kaeberne>
3. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab-a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:289-99.
4. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer* 2019;27:383-94.
5. Javelot MJ, Sergheraert J, Agbo-Godeau S et al. Rituximab as a trigger factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. A case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2020;121:300-4.
6. Keribin P, Guerrot D, Jardin F et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient presenting with post-transplantation lymphoproliferative disorder treated with rituximab: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:2599-605.
7. Allegra A, Oteri G, Alonci A et al. Association of osteonecrosis of the jaws and POEMS syndrome in a patient assuming rituximab. *J Cranio-maxillofac Surg* 2014;42:279-82.
8. Nicolatou-Galitis O, Galiti D, Moschogianni M et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient with acute myeloid leukemia, who received azacitidine. *J Cancer Metastasis Treatment* 2016;2:220-3.
9. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3-23.