

## ABSTRACT

**INTRODUKTION OG FORMÅL** – Medicinrelateret osteonekrose i kæberne (MRONJ) er en alvorlig bivirkning hos patienter i antiresorptiv behandling (AR). I marts 2021 udgav Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) et informationsmateriale om håndtering og henvisning af patienter i AR. Studiets formål er at undersøge informationsmaterialets effekt på tiden fra tandfjernelse til henvisning til hospitalsregi, samt om forudgående tandfjernelse var udført af tandlæge eller specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi. Sekundært belyses faktorer, der påvirker behandlingsforløbet og helingen hos patienter med MRONJ.

**MATERIALE OG METODE** – Studiet er et retrospektivt kohortestudie, baseret på longitudinelle registeroplysninger på patienter henvist med MRONJ til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, i perioden 1. september 2018 til 31. august 2023. Inklusionsperioden omfatter 2,5 år før og efter udgivelsen af informationsmaterialet.

**RESULTATER** – Der var ingen signifikante forskelle mht. henvisningstid, eller hvem der havde udført tandfjernelsen, henholdsvis før og efter marts 2021. Kirurgisk behandling af MRONJ medførte høj helingsrate (87,1 %). Faktorer med signifikant indflydelse på helingen var steroidbehandling og typen af udført kirurgi.

**KONKLUSION** – Der ses stigende antal af patienter henvist med MRONJ og dermed behov for skærpet opmærksomhed på patienter i AR. Informationsmaterialet fra STPS har ikke haft effekt på henvisningsmønstret af patienter med MRONJ efter tandfjernelse.

**EMNEORD** Antiresorptive drugs | bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw | oral surgical procedures | referral and consultation



Korrespondanceansvarlig andenforfatter:  
**SANNE WERNER MØLLER ANDERSEN**  
sanne.andersen.03@regionh.dk

## Medicinrelateret osteonekrose i kæberne – udvikling i henvisningsmønstret

**EVA MARIE WEBER STRAND\***, stud.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**DITTE LEY HANSEN\***, stud.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**IDA LYKKE KOCH\***, cand.odont., Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

**SANNE WERNER MØLLER ANDERSEN**, afdelingstandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet.

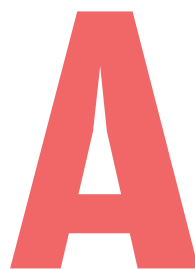
**IBEN AMTOFT POULSEN**, forskningssygeplejerske, cand.cur., Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet

**SIMON STORGÅRD JENSEN**, professor, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, dr.odont., Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, og Fagområde Oral Kirurgi, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

\*Førsteforfattere

Accepteret til publikation den 13. januar 2025

[Online før print]



**ANTIRESORPTIV BEHANDLING (AR)** anvendes i forskellige doser og intervaller til patienter med osteoporose og cancer (oftest myelomatose, bryst- og prostatacancer). AR har en knoglestyrkende effekt, hvorved risikoen for patologiske frakturer reduceres hos patienter med osteoporose, og risikoen for skeletale komplikationer reduceres hos patienter med cancer (1-3).

Medicinrelateret osteonekrose i kæberne (MRONJ) er en velbeskrevet og alvorlig komplikation hos patienter i AR, første gang beskrevet i litteraturen af Robert E. Marx i 2003 (4). Definition og stadietildeling ses i Faktaboks 1 (3).

Antallet af patienter med osteoporose i AR har været stigende. Opgørelser fra 2008-2023 viser, at prævalensen af patienter i AR

grundet osteoporose er steget fra 76.830 til 123.765 (5). Parallelt hermed er forekomsten af patienter diagnosticeret med MRONJ steget (6). I samme periode ses et stigende antal patienter, der lever med cancer (7). Dette tilskrives et øget antal diagnosticerede cancertilfælde samt forbedret overlevelse. De hyppigste cancertyper i 2020 var hos kvinder og mænd hhv. bryst- og prostatacancer med en prævalens på 73.926 og 45.600, til sammenligning var prævalensen i 2011 henholdsvis 56.752 og 27.032 (7).

Bisfosfonater og denosumab er antiresorptive præparater, som kan benyttes som lavdosis AR (LDAR) til behandling af osteoporose og som højdosis AR (HDAR) til patienter med

cancer. Præparaterne anvendes også forebyggende mod knoglemetastaser i intermediære doser – oftest til patienter med brystcancer – og benævnes adjuverende AR (ADAR) (2,6,8). Risikoen for udvikling af MRONJ er ikke entydigt fastlagt, da den ofte er beregnet på baggrund af små, heterogene patientmaterialer (1,9). Imidlertid betragtes risikoen for patienter, som modtager LDAR generelt som lav, 0,001-0,01 % (1), mens den for patienter i hhv. ADAR og HDAR er 0-5 % og 1-20 % (9).

Der er international konsensus om, at risikoen for udvikling af MRONJ afhænger af dosis, behandlingsintervaller og -periode samt tilstedeværelsen af systemiske og lokale risi- ▶

## Faktaboks 1. Definition og osteonekrosestadier

### Definition af MRONJ:

Blottet eller sonderbar knogle, der har persisteret i mere end otte uger, hos patienter i nuværende eller tidligere antiresorptiv behandling (AR) uden historik med stråleterapi eller metastaser i kæberne. Sværhedsgraden af MRONJ inddeles i stadie 0-3 ud fra subjektive symptomer, kliniske samt radiologiske fund.

| Stadie                          | Beskrivelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I risiko</b>                 | Ingen tegn på nekrotisk knogle hos patienter, som modtager eller har modtaget AR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>0 (ikkeeksponeret MRONJ)</b> | <p>Patienter uden klinisk nekrotisk knogle, men med tilstedeværelse af nonspecifikke symptomer eller kliniske og radiologiske fund som:</p> <p><i>Symptomer:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tandpine uden odontogen årsag</li> <li>• Smerter i kæben, der kan stråle mod kæbeledsregionen</li> <li>• Symptomer fra sinus maxillaris</li> <li>• Ændret neurosensorisk funktion</li> </ul> <p><i>Kliniske fund:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Løsning af tænder uden tilstedeværelse af parodontal sygdom</li> <li>• Intra- eller ekstraoral hævelse</li> </ul> <p><i>Radiologiske fund:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accentueret lamina dura og/eller formindsket parodontalspalte</li> <li>• Manglende heling af ekstraktionsalveole</li> <li>• Skleroseret område i processus alveolaris</li> <li>• Osteolyse i processus alveolaris, som ikke er relateret til parodontal sygdom</li> <li>• Fortykket sinusmembran</li> </ul> |
| <b>1</b>                        | Ingen subjektive symptomer, men med eksponeret nekrotisk knogle eller fistel, med sonderbar knogle, <u>uden</u> tegn på infektion/inflammation. Øvrige kliniske og radiologiske fund som ved stadie 0. Udbredelsen er begrænset til processus alveolaris.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>2</b>                        | Subjektive symptomer som ved stadie 0, men med eksponeret nekrotisk knogle eller fistel, med sonderbar knogle, <u>med</u> tegn på infektion/inflammation. Øvrige kliniske og radiologiske fund identisk med stadie 0. Udbredelsen er begrænset til processus alveolaris.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>3</b>                        | Subjektive symptomer som ved stadie 0, men med eksponeret nekrotisk knogle eller fistel, med sonderbar knogle, <u>med</u> tegn på infektion/inflammation samt et eller flere af følgende kliniske og/eller radiologiske tegn: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eksponeret nekrotisk knogle strækkende sig udover regionen af processus alveolaris</li> <li>• Patologisk fraktur</li> <li>• Ekstraoral fistel</li> <li>• Oroantral eller oronasal kommunikation</li> <li>• Radiologiske tegn på osteolyse til basis mandibulae eller med kommunikation til sinus maxillaris</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

kofaktorer (1,9,10). Systemiske risikofaktorer omfatter bl.a. rygning, alkoholforbrug, systemisk kortikosteroidbehandling, kemoterapi og diabetes. Lokale risikofaktorer omfatter traume mod knogle- og blødtvæv, tryksår fra dårligt tilpassede proteser, kirurgiske indgreb og tori. Andre lokale risikofaktorer er parodontal, periimplantær og periapikal infektion og/eller inflammation (9-12). Den mest rapporterede prædisponerende årsag til MRONJ er tandfjernelse med en hyppighed på 62-82 % (3). Grundet risikoen for MRONJ anbefales det, at patienter, der skal opstarte AR, får foretaget en odontologisk undersøgelse med henblik på identificering af potentielle infektiøse foci. Infektionsfoci behandles relevant, og ikke-bevaringsværdige tænder anbefales fjernet (9,13).

Antallet af patienter henvist med MRONJ til de kæbekirurgiske afdelinger har været stigende siden 2005 (2,6), hvorfor Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) i marts 2021 udgav et informationsmateriale til tandlæger, læger og tandfagligt personale om forebyggelse af MRONJ, herunder hvilke forholdsregler fagpersonalet bør tage i forbindelse med tandbehandling og operationer i mundhulen. Informationsmaterialet er siden opdateret i 2022. I informationsmaterialet bringes en skematisk oversigt over, hvilke behandlinger privatpraktiserende tandlæger kan foretage, og hvilke der bør henvises, på patienter i henholdsvis LDAR under fire år, LDAR over fire år, ADAR og HDAR (Faktaboks 2). Grundet den dosisrelaterede øgede risiko for udvikling af MRONJ anbefales det derfor, at patienter

## Faktaboks 2. Informationsmateriale fra Styrelsen for Patientsikkerhed

|                                                | Patienter i højdosis behandling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Patienter i adjuverende behandling eller patienter i lavdosis behandling i mere end fire år                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Patienter i lavdosis behandling i op til fire år                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Før</b> start af antiresorptiv behandling   | Der er som udgangspunkt ikke nogen behandlinger, der ikke kan foretages hos patienter før opstart af antiresorptiv behandling.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Under og Efter</b> antiresorptiv behandling | <p><b>Der kan foretages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Undersøgelse</li> <li>Tandbevarende behandling, fx almindelig tandrensning, udvidet tandrensning, tandrodsrensning, fyldning, kronebehandling, rodbehandling, rodkapper, proteser og broer</li> <li>Tilpasning af tandproteser</li> </ul> <p><b>Der bør ikke foretages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Implantatindsættelse, tandekstraktion eller anden oral kirurgi</li> </ul> <p><b>Bliver implantatindsættelse, tandekstraktion eller anden oral kirurgi nødvendig, skal patienten henvises til en tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling på et sygehus.</b></p> | <p><b>Der kan foretages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Undersøgelse</li> <li>Tandbevarende behandling, fx almindelig tandrensning, udvidet tandrensning, tandrodsrensning, fyldning, kronebehandling, rodbehandling, rodkapper, proteser og broer</li> <li>Tilpasning af tandproteser</li> </ul> <p><b>Der bør ikke foretages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Implantatindsættelse, tandekstraktion eller anden oral kirurgi</li> </ul> <p><b>Bliver implantatindsættelse, tandekstraktion eller anden oral kirurgi nødvendig, bør der foretages en individuel sundhedsfaglig vurdering af, om behandlingen kan foretages af en specialtandlæge i primærsektoren, eller om patienten skal henvises til en tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling på et sygehus*.</b></p> | <p><b>Der kan foretages</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Undersøgelse</li> <li>Tandbevarende behandling, fx almindelig tandrensning, udvidet tandrensning, tandrodsrensning, fyldning, kronebehandling, rodbehandling, rodkapper, proteser og broer</li> <li>Tilpasning af tandproteser</li> <li>Implantatindsættelse, tandekstraktion og anden oral kirurgi</li> </ul> <p><b>Vær opmærksom på patienter i lavdosis injektionsbehandling</b></p> <p>Hos patienter, der får lavdosis injektionsbehandling, bør tandekstraktion, implantatindsættelse eller anden oral kirurgi ikke ske tæt på administrationsstidspunktet og helst midt i perioden mellem to injektioner.</p> <p><b>Hvis heling efter tandekstraktion, implantatindsættelse eller anden oral kirurgi ikke er komplet efter fire uger, kan der være tegn på osteonekrose i kæberne, og patienten skal henvises til en tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling på et sygehus.</b></p> |

\*) Begrænsningen af de nævnte kirurgiske behandlinger på disse patientgrupper følger en udmelding i autorisationslovens § 17 om omhu og samvittighedsfuldhed. Der skal dog ikke lægges væsentlige sundhedsfaglige overvejelser til grund for, at tandlæger uden speciale udfører implantatindsættelse, tandekstraktion eller anden oral kirurgi på patienter, der er i lavdosis behandling i mindre end fire år.

i størst risiko behandles af specialtandlæger i tand-, mund- og kæbekirurgi, for at reducere risikoen for udvikling af MRONJ i forbindelse med kirurgiske procedurer (13).

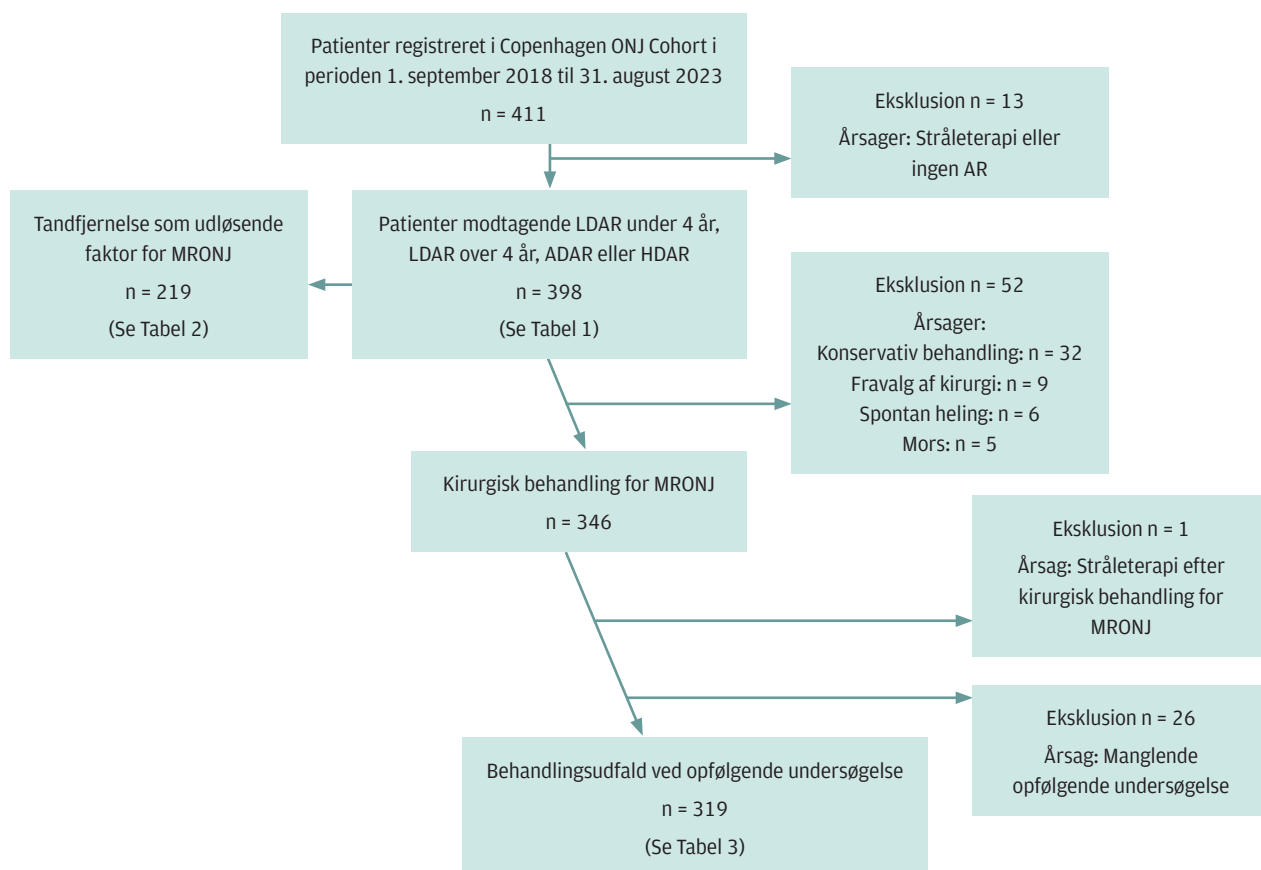
Behandling af MRONJ kan enten være konservativ eller kirurgisk. Konservativ behandling inkluderer bl.a. klorhexidinmundskyl og antibiotikum ved akutte infektioner. Den kirurgiske behandling afhænger af omfanget af MRONJ. Det er i litteraturen omdiskuteret, hvilke patienter der bør behandles konservativt og kirurgisk (1,3,9). På Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, er behandlingen af patienterne med MRONJ overvejende kirurgisk (Fig. 1).

Formålet med dette studie er at afdække forskelle i henvisningsmønstret for patienter diagnosticeret med MRONJ henviset til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, henholdsvis før og efter udgivelsen af informationsmaterialet fra STPS. Nul- ▶

## klinisk relevans

**Medicinrelateret osteonekrose i kæberne (MRONJ) er en alvorlig komplikation hos patienter i antiresorptiv behandling (AR) og nødvendiggør oftest omfattende kirurgiske indgreb med efterfølgende dental rehabilitering. Styrelsen for Patientsikkerhed udgav i marts 2021 et informationsmateriale til tandlæger om en række forebyggende tiltag mhp. at reducere forekomsten af MRONJ. En af anbefalingerne er, at patienter med behov for dentoalveolær kirurgi, som har modtaget AR i lavdosis i over fire år, adjuverende eller højdosis, bør henvises til en specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi i enten primærsektor eller hospitalsregi. Endvidere skal der henvises hurtigst muligt til kæbekirurgisk hospitalsafdeling ved tegn på MRONJ.**

## Flowchart over udvalgt kohorte



**Fig. 1.** Oversigt over udvælgelse af studiets kohorte.

Forkortelser: Antiresorptiv behandling (AR), Lavdosis antiresorptiv behandling (LDAR), Adjuverende antiresorptiv behandling (ADAR), Højdosis antiresorptiv behandling (HDAR), Medicinrelateret osteonekrose i kæberne (MRONJ).

**Fig. 1.** Overview of the study cohort selection.

Abbreviations: Antiresorptive therapy (AR), Low-dose antiresorptive therapy (LDAR), Adjuvant antiresorptive therapy (ADAR), High-dose antiresorptive therapy (HDAR), Drug-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).

hypotesen er, at der ikke er forskel i henvisningstiden for patienter, hvor tandfjernelse tolkes som årsag til udvikling af MRONJ, henholdsvis før og efter informationsmaterialet blev udgivet. Det belyses endvidere, om der er sket en ændring i, hvorvidt tandfjernelse er foretaget af tandlæge eller specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi (TMK) i perioden. Derudover vil patient-, sygdoms- og behandlingsfaktorerets betydning for behandlingsforløbet og -udfaldet blive undersøgt.

## MATERIALE OG METODE

Alle patienter henvist til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, med MRONJ er siden 2005 blevet registreret i Copenhagen ONJ Cohort. Patienter henvist i perioden 1. september 2018 til 31. august 2023 kunne potentielt inkluderes i studiet for at dække en identisk periode på hver side af udgivelsen af informationsmaterialet fra STPS (marts 2021). *Inklusionskriterier:* Patienter med MRONJ i LDAR, ADAR eller HDAR. *Eksklusionskriterier:* Patienter i nuværende eller tidligere strålebehandling mod hoved-hals-regionen og patienter, som ikke har modtaget AR, men antiangiogen eller immunmodulerende behandling (Fig. 1).

Alle patienter er registreret i databasen Research Electronic Data Capture (REDCap) ud fra journaloplysninger. Følgende patientrelaterede og demografiske data blev ekstraheret: Køn, alder, grundmorbus, komorbiditeter, medicin (herunder AR; type, dosis og varighed), rygning, alkoholforbrug, formodet årsag til MRONJ, MRONJ-lokalisation, MRONJ-stadie samt Numeric Rating Scale (NRS) for smerte ved første undersøgelse. Patienter registreret med flere forskellige doser AR blev kategoriseret under patientens højeste modtagne dosis. Ved MRONJ, hvor tandfjernelse var den formodede udløsende årsag, blev følgende registreret: Periode fra tandfjernelse til henvisning i dag, hvorvidt tandfjernelse er foretaget af tandlæge eller specialtandlæge i TMK, samt om tandfjernelse blev foretaget før eller efter opstart af AR. Vedrørende behandling af MRONJ udført på Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, blev følgende registreret: Type af udført kirurgi samt heling ved en, tre eller seks måneders postoperativ kontrol. Uanset det oprindelige MRONJ-stadie blev ethvert MRONJ-stadie ved opfølgning betragtet som manglende heling.

Alle patienter har underskrevet en samtykkeerklæring til anvendelse af data. Der foreligger godkendelse fra Videnscenter for Dataanmeldelser, journal-nr.: P-2022-856.

## Statistisk analyse

Alle data blev beskrevet ved deskriptiv statistik. Kategoriske variable blev beregnet som frekvenser (%), mens kontinuerte variable blev beregnet som gennemsnit med standardafvigelse (SD). Sammenligninger mellem grupper blev foretaget vha. tosidet t-test og  $\chi^2$ -test ved henholdsvis kontinuerte og kategoriske data med et 5 % signifikansniveau ved brug af Microsoft Excel version 2016.

## RESULTATER

I alt kunne 398 patienter med MRONJ inkluderes. Heraf blev 167 henvist i perioden før marts 2021 og 231 efter. Det samlede

antal patienter i LDAR under fire år, LDAR over fire år, ADAR og HDAR var hhv. 54, 113, 40 og 191.

Demografiske data fremgår af Tabel 1. Kohorterne var sammenlignelige før og efter marts 2021 for de respektive grupper. Dog sås forskel i fordelingen af MRONJ-stadie ved indledende undersøgelse for patienterne i LDAR under fire år henholdsvis før og efter marts 2021 ( $P = 0,04$ ), hvor patienterne efter marts 2021 havde et lavere stadie ved indledende undersøgelse. Denne tendens sås også ved LDAR over fire år ( $P > 0,05$ ). Desuden var der forskel mellem ADAR-grupperne mht. fordelingen af ugentligt alkoholindtag og typen af antiresorptiv medicin (henholdsvis  $P = 0,004$  og  $P = 0,04$ ). Størstedelen af patienterne i ADAR før marts 2021 indtog ikke alkohol (53,8 %), mens størstedelen af patienterne i ADAR efter marts 2021 havde et ugentligt alkoholindtag på 1-7 genstande (64 %). I kohorten var andelen af rygere 49 % LDAR under 4 år, 43 % i LDAR over 4 år, 41 % i ADAR og 16,1 % i HDAR. Andelen af patienter med diabetes var henholdsvis 7,4 %, 8 %, 15 % og 16,8 % for grupperne. Mht. typen af AR modtog patienterne i ADAR før marts 2021 enten bisfosfonat eller denosumab, mens patienterne i ADAR efter marts 2021 udelukkende modtog bisfosfonat. Der var flere HDAR-patienter, som var i behandling med systemisk kortikosteroid forud for udvikling af MRONJ i perioden efter marts 2021 ( $P = 0,0003$ ), mens der var flere, der modtog systemisk kortikosteroid samtidig med udviklingen af MRONJ i gruppen før marts 2021 ( $P = 0,03$ ).

## Henvisningshistorik

I Tabel 2 ses en oversigt over patienter, hvor tandfjernelse var den formodede udløsende årsag til MRONJ. I den femårige periode var der i alt 219 patienter, der fik foretaget tandfjernelse, fordelt med henholdsvis 33 patienter i LDAR under fire år, 79 i LDAR over fire år, 25 i ADAR og 82 i HDAR.

Tabellen viser ingen forskel i grupperne før og efter marts 2021 i forhold til perioden fra tandfjernelse til henvisning grundet MRONJ, samt hvem der havde udført tandfjernelse ( $P > 0,05$ ). Der sås tendens til kortere henvisningstid for LDAR under fire år efter udgivelsen af informationsmaterialet fra STPS ( $P > 0,05$ ). Henvisningsperioden for de øvrige grupper var uændret eller længere ( $P > 0,05$ ).

Enkelte patienter fik foretaget tandfjernelse før opstart af AR, men størstedelen fik foretaget tandfjernelse efter AR-opstart. Patienterne, der fik foretaget tandfjernelse før opstart af AR, var i enten ADAR og HDAR, fordelingen kan ses i Tabel 2.

## Heling efter kirurgisk behandling af MRONJ

I alt gennemgik 346 patienter kirurgisk behandling af MRONJ, hvoraf 319 blev kontrolleret postoperativt. Behandlingsresultatet for de 319 patienter kan ses i Tabel 3. Ved de opfølgende postoperative kontroller opnåede 278 (87,1 %) komplet heling. De resterende 41 havde persisterende MRONJ i varierende stadier. Blandt patienterne, der ikke helede, modtog flere samtidig behandling med systemisk kortikosteroid sammenlignet med de patienter, der helede ( $P = 0,003$ ). Der var forskel mellem grupperne i forhold til typen af kirurgisk intervention ( $P = 0,03$ ). Bløkresektion og lukning med corpus adiposum buc- ▶

## Demografiske data

|                                     |                          | LDAR under 4 år |                |      | LDAR over 4 år |               |      | ADAR          |               |      | HDAR           |               |       |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|------|----------------|---------------|------|---------------|---------------|------|----------------|---------------|-------|
|                                     |                          | Før<br>n =      | Efter<br>n =   | p    | Før<br>n =     | Efter<br>n =  | p    | Før<br>n =    | Efter<br>n =  | p    | Før<br>n =     | Efter<br>n =  | p     |
| Køn n (%)                           | Mænd                     | 6<br>(24,0)     | 10<br>(34,5)   | 0,4  | 4<br>(10,5)    | 10<br>(13,3)  | 0,67 | 3<br>(23,1)   | 1 (3,7)       | 0,06 | 40<br>(44,0)   | 55<br>(55,0)  | 0,13  |
|                                     | Kvinder                  | 19<br>(76,0)    | 19<br>(65,5)   |      | 34<br>(89,5)   | 65<br>(86,7)  |      | 10<br>(76,9)  | 26<br>(96,3)  |      | 51<br>(56,0)   | 45<br>(45,0)  |       |
| Gennemsnitsalder ved første US (SD) |                          | 75,4<br>(12,0)  | 72,2<br>(12,6) | 0,35 | 75,0<br>(10,2) | 76,2<br>(8,9) | 0,52 | 74,4<br>(6,0) | 70,2<br>(9,0) | 0,14 | 70,3<br>(10,0) | 72,7<br>(8,5) | 0,07  |
| Grundmorbushus* n (%)               | Osteoporose              | 24<br>(96,0)    | 25<br>(86,2)   | 0,56 | 38<br>(100,0)  | 72<br>(96,0)  | 0,53 | 2<br>(15,4)   | 2 (7,4)       | 0,29 | 5 (5,5)        | 7 (7,0)       | 0,24  |
|                                     | Brystcancer              | 2 (8,0)         | 1 (3,4)        |      | 1 (2,6)        | 5 (6,7)       |      | 11<br>(84,6)  | 26<br>(96,3)  |      | 40<br>(44,0)   | 31<br>(31,0)  |       |
|                                     | Myelomatose              | -               | 1 (3,4)        |      | -              | -             |      | -             | -             |      | 21<br>(23,1)   | 36<br>(36,0)  |       |
|                                     | Prostatacancer           | -               | 1 (3,4)        |      | -              | 2 (2,7)       |      | 2<br>(15,4)   | 1 (3,7)       |      | 25<br>(27,5)   | 32<br>(32,0)  |       |
|                                     | Andre maligne sygdomme** | 3<br>(12,0)     | 6<br>(20,7)    |      | 1 (2,6)        | 4 (5,3)       |      | -             | 3<br>(11,1)   |      | 9 (9,9)        | 8 (8,0)       |       |
| Rygning n (%)                       |                          | 13<br>(52,0)    | 12<br>(46,2)   | 0,68 | 16<br>(43,2)   | 30<br>(42,9)  | 0,98 | 6<br>(46,2)   | 10<br>(38,5)  | 0,65 | 16<br>(17,8)   | 14<br>(14,6)  | 0,55  |
| Ugentligt alkoholindtag n (%)       | Intet                    | 10<br>(40,0)    | 6<br>(23,1)    | 0,06 | 10<br>(27,0)   | 24<br>(35,8)  | 0,56 | 7<br>(53,8)   | 2 (8,0)       | 0,04 | 27<br>(32,9)   | 26<br>(27,7)  | 0,13  |
|                                     | 1-7 genstande            | 7<br>(28,0)     | 17<br>(65,4)   |      | 22<br>(59,5)   | 32<br>(47,8)  |      | 2<br>(15,4)   | 16<br>(64,0)  |      | 37<br>(45,1)   | 35<br>(37,2)  |       |
|                                     | 8-14 genstande           | 5<br>(20,0)     | 2 (7,7)        |      | 2 (5,4)        | 7<br>(10,4)   |      | 4<br>(30,8)   | 5<br>(20,0)   |      | 15<br>(18,3)   | 21<br>(22,3)  |       |
|                                     | 15-21+ genstande         | 3<br>(12,0)     | 1 (3,8)        |      | 3 (8,1)        | 4 (6,0)       |      | -             | 2 (8,0)       |      | 3 (3,7)        | 12<br>(12,8)  |       |
|                                     | Ikke registreret         | -               | 3              |      | 1              | 8             |      | -             | 2             |      | 9              | 6             |       |
| Diabetes n (%)                      |                          | 1 (4,0)         | 3<br>(10,3)    | 0,38 | 4<br>(10,8)    | 5 (6,7)       | 0,46 | 2<br>(15,4)   | 4<br>(14,8)   | 0,96 | 18<br>(19,8)   | 14<br>(14,0)  | 0,29  |
| Kemoterapi n (%)                    |                          | 1 (4,3)         | 4<br>(13,8)    | 0,25 | 3 (7,9)        | 6 (8,0)       | 0,99 | 5<br>(38,5)   | 11<br>(42,3)  | 0,82 | 63<br>(71,6)   | 68<br>(68,0)  | 0,59  |
| Systemisk kortikosteroid n (%)      | Ja, forud for MRONJ      | 3<br>(12,0)     | 5<br>(17,2)    | 0,59 | 3 (7,9)        | 12<br>(16,0)  | 0,23 | 2<br>(15,4)   | 8<br>(29,6)   | 0,34 | 8 (8,8)        | 30<br>(30,0)  | 0,003 |
|                                     | Ja, samtidig med MRONJ   | 4<br>(16,0)     | 7<br>(24,1)    | 0,47 | 2 (5,3)        | 9<br>(12,0)   | 0,26 | 2<br>(15,4)   | 3<br>(11,1)   | 0,7  | 58<br>(63,7)   | 48<br>(48,0)  | 0,03  |

Tabel 1 fortsættes næste side

## Demografiske data

|                                            |               | LDAR under 4 år |              |      | LDAR over 4 år |              |      | ADAR         |               |       | HDAR         |              |      |
|--------------------------------------------|---------------|-----------------|--------------|------|----------------|--------------|------|--------------|---------------|-------|--------------|--------------|------|
|                                            |               | Før<br>n =      | Efter<br>n = | p    | Før<br>n =     | Efter<br>n = | p    | Før<br>n =   | Efter<br>n =  | p     | Før<br>n =   | Efter<br>n = | p    |
| Antire-sorptiv medicin (%)                 | Bisfosfonater | 20<br>(80,0)    | 21<br>(72,4) | 0,28 | 27<br>(71,1)   | 51<br>(68,0) | 0,63 | 11<br>(84,6) | 27<br>(100,0) | 0,04  | 30<br>(33,0) | 33<br>(33,0) | 0,78 |
|                                            | Denosumab     | 1 (4,0)         | 5<br>(17,2)  |      | 2 (5,3)        | 8<br>(10,7)  |      | 2<br>(15,4)  | -             |       | 49<br>(53,8) | 57<br>(57,0) |      |
|                                            | Kombination   | 4<br>(16,0)     | 3<br>(10,3)  |      | 9<br>(23,7)    | 16<br>(21,3) |      | -            | -             |       | 12<br>(13,2) | 10<br>(10,0) |      |
| Formo-det ud-løsende faktor for MRONJ* (%) | Tandfjernelse | 15<br>(60,0)    | 18<br>(62,1) | 0,15 | 27<br>(73,0)   | 52<br>(69,3) | 0,88 | 10<br>(76,9) | 15<br>(55,6)  | 0,1   | 40<br>(44,9) | 42<br>(42,0) | 0,68 |
|                                            | Protese       | 3<br>(12,0)     | 5<br>(17,2)  |      | 8<br>(21,6)    | 13<br>(17,3) |      | 2<br>(15,4)  | 1 (3,7)       |       | 7 (7,9)      | 8 (8,0)      |      |
|                                            | Spontant      | 3<br>(12,0)     | 6<br>(20,7)  |      | 4<br>(10,8)    | 10<br>(13,3) |      | 1 (7,7)      | 1 (3,7)       |       | 23<br>(25,8) | 35<br>(35,0) |      |
|                                            | Andet***      | 8<br>(32,0)     | 2 (6,9)      |      | 4<br>(10,8)    | 11<br>(14,7) |      | 2<br>(15,4)  | 16<br>(59,3)  |       | 24<br>(27,0) | 24<br>(24,0) |      |
| Lokali-sation (%)                          | Maksil        | 5<br>(20,0)     | 8<br>(27,6)  | 0,4  | 13<br>(34,2)   | 23<br>(30,7) | 0,2  | 7<br>(53,8)  | 7<br>(25,9)   | 0,055 | 24<br>(26,4) | 27<br>(27,0) | 0,08 |
|                                            | Mandibel      | 18<br>(72,0)    | 16<br>(55,2) |      | 25<br>(65,8)   | 46<br>(61,3) |      | 5<br>(38,5)  | 20<br>(74,1)  |       | 65<br>(71,4) | 63<br>(63,0) |      |
|                                            | Begge         | 2 (8,0)         | 5<br>(17,2)  |      | -              | 6 (8,0)      |      | 1 (7,7)      | -             |       | 2 (2,2)      | 10<br>(10,0) |      |
| Gennemsnit-NRS ved første US (SD) ****     |               | 1,2<br>(2,7)    | 2,1<br>(3,3) | 0,33 | 2,5<br>(3,1)   | 2,5<br>(3,3) | 0,95 | 2,1<br>(2,8) | 1,8<br>(2,6)  | 0,8   | 2,2<br>(3,1) | 2,2<br>(3,2) | 0,93 |
| MRONJ-stadie ved første US (%)             | Stadie 0      | -               | 1 (3,4)      | 0,04 | 1 (2,6)        | -            | 0,1  | 1 (7,7)      | 1 (3,7)       | 0,88  | 2 (2,2)      | 2 (2,0)      | 0,12 |
|                                            | Stadie 1      | 10<br>(40,0)    | 21<br>(72,4) |      | 13<br>(34,2)   | 39<br>(52,0) |      | 6<br>(46,2)  | 11<br>(40,7)  |       | 38<br>(41,8) | 49<br>(49,0) |      |
|                                            | Stadie 2      | 10<br>(40,0)    | 3<br>(10,3)  |      | 13<br>(34,2)   | 14<br>(18,7) |      | 3<br>(23,1)  | 9<br>(33,3)   |       | 33<br>(36,3) | 21<br>(21,0) |      |
|                                            | Stadie 3      | 5<br>(20,0)     | 4<br>(13,8)  |      | 11<br>(28,9)   | 22<br>(29,3) |      | 3<br>(23,1)  | 6<br>(22,2)   |       | 18<br>(19,8) | 28<br>(28,0) |      |

**Tabel 1.** Patientrelaterede og demografiske karakteristika for patienter registreret i Copenhagen ONJ Cohort i perioden 1. september 2018 til 31. august 2023 inddelt i hhv. lavdosis under 4 år, lavdosis over 4 år, adjuverende og højdosis antiresorptiv behandling.

Forkortelser: LDAR: Lavdosis antiresorptiv behandling, ADAR: Adjuverende antiresorptiv behandling, HDAR: Højdosis antiresorptiv behandling, MRONJ: Medicinrelateret osteonekrose i kæberne, US: Undersøgelse, SD: Standardafvigelse, NRS: Numeric Rating Scale. Før: Henvist september 2018 til marts 2021, Efter: Henvist marts 2021 til september 2023.

\*En patient kan være registreret under flere, \*\*Andre maligne sygdomme dækker bl.a. over nyre-, lunge-, gastrointestinal cancer og leukæmi, \*\*\* Andet dækker over parodontitis, apikal parodontitis, spontant tandtab, kirurgisk endodontisk behandling, retineret tand, ortograd endodontisk behandling, implantatassocieret og andet, \*\*\*\* Manglende data for 32 patienter.

**Table 1.** Patient-related and demographic characteristics of patients registered in the Copenhagen ONJ Cohort from September 1, 2018, to August 31, 2023, divided into low dose for less than 4 years, low dose for more than 4 years, adjuvant, and high dose antiresorptive treatment.

Abbreviations: LDAR: Low-dose antiresorptive therapy, ADAR: Adjuvant antiresorptive therapy, HDAR: High-dose antiresorptive therapy, MRONJ: Drug-related osteonecrosis of the jaw, US: Examination, SD: Standard deviation, NRS: Numeric Rating Scale. Before: Referred September 2018 to March 2021, After: Referred March 2021 to September 2023.

\*A patient may be registered under more than one, \*\*Other malignant diseases include kidney, lung, gastrointestinal cancer and leukaemia, \*\*\*Other includes periodontitis, apical periodontitis, spontaneous tooth loss, surgical endodontic treatment, retained tooth, orthograde endodontic treatment, implant-associated and other, \*\*\*\* Missing data for 32 patients.

## Henvisningshistorik

|                                                      |                                        | LDAR under 4 år  |                  |      | LDAR over 4 år   |                  |      | ADAR            |                    |      | HDAR               |                    |      |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|------------------|------|------------------|------------------|------|-----------------|--------------------|------|--------------------|--------------------|------|
|                                                      |                                        | Før<br>n =       | Efter<br>n =     | p    | Før<br>n =       | Efter<br>n =     | p    | Før<br>n =      | Efter<br>n =       | p    | Før<br>n =         | Efter<br>n =       | p    |
| Periode fra tandfjernelse til henvisning i dage (SD) |                                        | 183,1<br>(166,5) | 102,2<br>(123,7) | 0,12 | 289,4<br>(248,9) | 287,8<br>(326,2) | 0,98 | 135,3<br>(91,2) | 361,3<br>(434,4)   | 0,12 | 270,7<br>(368,1)   | 263,8<br>(439,5)   | 0,94 |
| Tandfjernelse udført af n (%)                        | Privatpraktiserende tandlæge           | 15<br>(100,0)    | 15<br>(83,3)     | 0,25 | 27<br>(100,0)    | 50<br>(96,2)     | 0,59 | 8<br>(80,0)     | 12<br>(80,0)<br>*1 | 0,66 | 26<br>(65,0)<br>*4 | 31<br>(73,8)<br>*5 | 0,48 |
|                                                      | Specialtandlæge i TMK i hospitalsregi  | -                | 2<br>(11,1)      |      | -                | 1 (1,9)          |      | 2<br>(20,0)     | 2<br>(13,3)        |      | 13<br>(32,5)<br>*1 | 9<br>(21,4)<br>*1  |      |
|                                                      | Specialtandlæge i TMK i privat praksis | -                | 1 (5,6)          |      | -                | 1 (1,9)          |      | -               | 1 (6,7)            |      | 1 (2,5)            | 2 (4,8)<br>*1      |      |

**Tabel 2.** Henvisningshistorik for patienter med MRONJ efter tandfjernelse, registreret i Copenhagen ONJ Cohort i perioden 1. september 2018 til 31. august 2023, inddelt i hhv. lavdosis under 4 år, lavdosis over 4 år, adjuverende og højdosis antiresorptiv behandling. Forkortelser: LDAR: Lavdosis antiresorptiv behandling, ADAR: Adjuverende antiresorptiv behandling, HDAR: Højdosis antiresorptiv behandling (HDAR), MRONJ: Medicinrelateret osteonekrose i kæberne, SD: Standardafvigelse, TMK: Tand-, mund- og kæbekirurgi.

\*Antal tandfjernelser før opstart på AR.

**Table 2.** Referral history for patients with MRONJ following tooth removal, registered in the Copenhagen ONJ Cohort in the period from September 1, 2018, to August 31, 2023, divided into low-dose for less than 4 years, low-dose for more than 4 years, adjuvant, and high-dose antiresorptive treatment.

Abbreviations: LDAR: Low-dose antiresorptive therapy, ADAR: Adjuvant antiresorptive therapy, HDAR: High-dose antiresorptive therapy (HDAR), MRONJ: Drug-related osteonecrosis of the jaws, SD: Standard deviation, TMK: Oral and maxillofacial surgery.

\*Number of tooth extractions before starting AR.

cae havde succesrater på henholdsvis 88,5 % og 95,3 %, mens resektion med indsættelse af et patientspecifikt implantat (PSI) og kontinuitetsresektion med PSI havde succesrater på henholdsvis 75,6 % og 71,4 %.

Studiet viste ingen signifikant association mellem heling og køn, alder, grundmorbus, rygning, alkoholindtag, diabetes, kemoterapi, type og dosis af AR, formodet udløsende årsag til MRONJ, lokalisation af MRONJ, smerte-NRS og MRONJ-stadie ved indledende undersøgelse eller længden af henvisningsperioden efter tandfjernelse.

## DISKUSSION

Der var ingen signifikant forskel i henvisningstid efter tandfjernelse, eller hvem der havde udført tandfjernelsen henholdsvis før og efter marts 2021. Mellem grupperne, der heled og ikke heled, sås signifikant forskel i typen af udført kirurgi og behandling med systemisk kortikosteroid.

Det er kendt, at bl.a. rygning og diabetes er risikofaktorer for udvikling af MRONJ (9). Andelen af rygere i dette studie er højere end den generelle danske befolkning, hvor 12 % i 2023 oplyste, at de var daglige rygere (14). Ligeledes er andelen af patienter med diabetes i kohorten højere end den danske voksne befolkning, hvor der i 2021 var 5,8 % diagnosticeret med diabetes (15). Ud fra studiet kan det ikke konkluderes, om rygning og diabetes disponerer for udvikling af MRONJ. Dette kan skyldes, at patienter diagnosticeret med MRONJ ofte har øvrige komorbiditeter og bagvedliggende

risikofaktorer, der ligeledes kan øge risikoen for udvikling af MRONJ.

Umiddelbart har STPS' informationsmateriale hverken haft effekt på antallet af patienter, som udvikler MRONJ eller antallet af patienter i LDAR over fire år, som fik foretaget tandfjernelse hos privatpraktiserende tandlæge og udviklede MRONJ. Generelt ses lang henvisningstid for patienter, der har fået fjernet tænder forud for MRONJ. Det kan diskuteres, om patienter, som er i omfattende behandlingsforløb, nedprioriterer regelmæssige tandlægebesøg, hvilket kan være en forklaring på den lange periode fra tandfjernelse til henvisning. Kun for patienter i LDAR under fire år er denne periode blevet kortere efter udgivelse af informationsmaterialet. Dette er dog ikke statistisk signifikant, formentlig grundet få observationer og stor variation i henvisningstiden.

For gruppen LDAR under fire år (Tabel 1) ses det, at patienterne diagnosticeres med et signifikant lavere MRONJ-stadie ved henvisning, efter informationsmaterialet udkom. Data vedrørende tid fra udvikling af MRONJ til henvisningstidspunkt eksisterer kun for patienter, der har fået ekstraheret tænder, og ikke for patienter med andre udløsende årsager. Derfor kan det ikke med sikkerhed konkluderes, at det netop er kortere henvisningstid, der medfører lavere MRONJ-stadie. En sammenhæng mellem henvisningstid og progressionen af MRONJ vil dog være logisk (3).

Ved patienter henvist til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, med MRONJ kunne der ikke identificeres ændring ►

## Heling efter kirurgi

|                                                  |                                       | Komplet heling<br>n = 278 | Ikke komplet<br>heling n = 41 | Total n<br>= 319 | Rate for komplet<br>heling 87,1 % | P     |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------------|-------|
| Køn n (%)                                        | Mænd                                  | 91 (32,7)                 | 15 (36,6)                     | 106              | 85,8%                             | 0,63  |
|                                                  | Kvinder                               | 187 (67,1)                | 26 (63,4)                     | 213              | 87,8%                             |       |
| Alder ved første US, gennemsnit år (SD)          |                                       | 72,4 (9,5)                | 73,0 (8,9)                    | -                | -                                 | 0,70  |
| Grundmorbus* n (%)                               | Osteoporose                           | 121 (43,5)                | 16 (39,0)                     | 137              | 88,3%                             | 0,97  |
|                                                  | Brystcancer                           | 85 (30,6)                 | 12 (29,3)                     | 97               | 87,6%                             |       |
|                                                  | Myelomatose                           | 40 (14,4)                 | 7 (17,1)                      | 47               | 85,1%                             |       |
|                                                  | Prostatacancer                        | 44 (15,8)                 | 7 (17,1)                      | 51               | 86,3%                             |       |
|                                                  | Andre maligne sygdomme**              | 23 (8,3)                  | 4 (9,8)                       | 27               | 85,2%                             |       |
| Rygning n (%)                                    | Ja                                    | 79 (29,6)                 | 14 (34,1)                     | 93               | 84,9%                             | 0,56  |
|                                                  | Nej                                   | 187 (70,4)                | 27 (65,9)                     | 214              | 87,4%                             |       |
| Ugentligt<br>alkoholindtag n (%)                 | Intet                                 | 76 (29,3)                 | 9 (23,7)                      | 85               | 89,4%                             | 0,45  |
|                                                  | 1-7 genstande                         | 122 (47,1)                | 16 (42,1)                     | 138              | 88,4%                             |       |
|                                                  | 8-14 genstande                        | 41 (15,8)                 | 10 (26,3)                     | 51               | 80,4%                             |       |
|                                                  | 15-21+ genstande                      | 20 (7,7)                  | 3 (7,9)                       | 23               | 87,0%                             |       |
|                                                  | Ikke registreret                      | 19                        | 3                             | 22               | -                                 |       |
| Diabetes n (%):                                  |                                       | 32 (11,6)                 | 4 (9,8)                       | 36               | 88,9%                             | 0,74  |
| Kemoterapi n (%):                                |                                       | 108 (39,7)                | 20 (48,8)                     | 128              | 84,4%                             | 0,27  |
| Systemisk<br>kortikosteroid n (%)                | Ja, forud for MRONJ                   | 57 (20,5)                 | 5 (12,2)                      | 62               | 91,9%                             | 0,21  |
|                                                  | Ja, i relation til udvikling af MRONJ | 78 (28,1)                 | 21 (51,2)                     | 99               | 78,8%                             | 0,003 |
| Antiresorptiv medicin<br>n (%)                   | Bisfosfonater                         | 155 (55,8)                | 17 (41,5)                     | 172              | 90,1%                             | 0,22  |
|                                                  | Denosumab                             | 84 (30,2)                 | 17 (41,5)                     | 101              | 83,2%                             |       |
|                                                  | Kombination                           | 39 (14,0)                 | 7 (17,1)                      | 46               | 84,8%                             |       |
| Dosis n (%)                                      | LDAR < 4 ÅR                           | 37 (13,3)                 | 4 (9,8)                       | 41               | 90,2%                             | 0,64  |
|                                                  | LDAR > 4 ÅR                           | 81 (29,1)                 | 10 (24,4)                     | 91               | 89,0%                             |       |
|                                                  | ADAR                                  | 27 (9,7)                  | 3 (7,3)                       | 30               | 90,0%                             |       |
|                                                  | HDAR                                  | 133 (47,8)                | 24 (58,5)                     | 157              | 84,7%                             |       |
| Formodet udløsende<br>faktor for MRONJ*<br>n (%) | Tandfjernelse                         | 161 (57,9)                | 17 (41,5)                     | 178              | 90,4%                             | 0,08  |
|                                                  | Protese                               | 35 (12,6)                 | 2 (4,9)                       | 37               | 94,6%                             |       |
|                                                  | Spontan opstået                       | 55 (19,8)                 | 10 (24,4)                     | 65               | 84,6%                             |       |
|                                                  | Andet***                              | 59 (21,2)                 | 14 (34,1)                     | 73               | 80,8%                             |       |
| Lokalisation n (%)                               | Maksil                                | 81 (29,1)                 | 13 (31,7)                     | 94               | 86,2%                             | 0,91  |
|                                                  | Mandibel                              | 180 (64,7)                | 26 (63,4)                     | 206              | 87,4%                             |       |
|                                                  | Begge                                 | 17 (6,1)                  | 2 (4,9)                       | 19               | 89,5%                             |       |
| NRS ved første US, gennemsnit (SD)               |                                       | 2,1 (3,1)                 | 2,9 (3,4)                     | -                | -                                 | 0,16  |

Tabel 3 fortsættes næste side

## Heling efter kirurgi

|                                                      |                                       | Komplet heling<br>n = 278 | Ikke komplet<br>heling n = 41 | Total n<br>= 319 | Rate for komplet<br>heling 87,1 % | P    |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------------|------|
| MRONJ-stadie ved<br>første US n (%)                  | Stadie 0                              | 6 (2,2)                   | -                             | 6                | 100,0%                            | 0,69 |
|                                                      | Stadie 1                              | 128 (46,0)                | 18 (43,9)                     | 146              | 87,7%                             |      |
|                                                      | Stadie 2                              | 79 (28,4)                 | 11 (26,8)                     | 90               | 87,8%                             |      |
|                                                      | Stadie 3                              | 65 (23,4)                 | 12 (29,3)                     | 77               | 84,4%                             |      |
| Type kirurgi* n (%)                                  | Sekvestrektomi                        | 7 (2,5)                   | 2 (4,9)                       | 9                | 77,8%                             | 0,03 |
|                                                      | Blokresektion                         | 261 (93,9)                | 34 (82,9)                     | 295              | 88,5%                             |      |
|                                                      | Corpus adiposum buccae                | 41 (14,7)                 | 2 (4,9)                       | 43               | 95,3%                             |      |
|                                                      | PSI                                   | 34 (12,2)                 | 11 (26,8)                     | 45               | 75,6%                             |      |
|                                                      | Hemimaksillektomi og<br>maksillektomi | 3 (1,1)                   | -                             | 3                | 100,0%                            |      |
|                                                      | Kontinuitetsresektion                 | 10 (3,6)                  | 4 (9,8)                       | 14               | 71,4%                             |      |
| Periode fra tandfjernelse til henvisning i dage (SD) |                                       | 235,4 (279,6)             | 338,2<br>(463,0)              | -                | -                                 | 0,18 |

**Tabel 3.** Sammenligning mellem patienter, der opnår heling, kontra patienter, der ikke opnår heling ved enten 1, 3 eller 6 måneders kontrol efter kirurgisk intervention. Forkortelser: LDAR: Lavdosis antiresorptiv behandling, ADAR: Adjuverende antiresorptiv behandling, HDAR: Højddosis antiresorptiv behandling, MRONJ: Medicinrelateret osteonekrose i kæberne, US: Undersøgelse, SD: Standardafvigelse, NRS: Numeric Rating Scale, PSI: Patientspecifik implantat.

\*En patient kan være registreret under flere, \*\*Andre maligne sygdomme dækker over nyre-, lunge-, gastrointestinal cancer, leukæmi og andre, \*\*\*Andet dækker over apikal parodontitis, parodontitis, spontant tandtab, kirurgisk endodontisk behandling, retineret tand, ortograd endodontisk behandling, implantatassocieret og andet.

**Tabel 3.** Comparison of patients achieving complete healing versus patients not achieving complete healing at either 1, 3 or 6 months follow-up after surgical intervention.

Abbreviations: LDAR: Low-dose antiresorptive therapy, ADAR: Adjuvant antiresorptive therapy, HDAR: High-dose antiresorptive therapy, MRONJ: Drug-related osteonecrosis of the jaws, US: Examination, SD: Standard deviation, NRS: Numeric Rating Scale, PSI: Patient-specific implant.

\*A patient may be registered under more than one, \*\*Other malignant diseases include renal, lung, gastrointestinal cancer, leukemia and others, \*\*\*Other includes apical periodontitis, periodontitis, spontaneous tooth loss, surgical endodontic treatment, retained tooth, orthograde endodontic treatment, implant-associated and others.

i fordelingen af, om tandfjernelsen var udført hos tandlæge eller specialtandlæge i TMK. Der kan være forskellige mulige forklaringer herpå: I: Der er ikke sket en ændring i de praktiserende tandlægers adfærd i forhold til at henvise patienter i LDAR over fire år, ADAR og HDAR med behov for tandfjernelse til specialtandlæge i TMK i privat praksis eller hospitalsregi. II: Patienterne er ikke tilstrækkeligt orienterede i deres egen medicinering, komplekse medicineringer/behandlingsforløb, eller patienterne er ikke klar over, at den pågældende medicin er vigtig information for tandlægen. III: Tandlæger har ikke mulighed for at orientere sig om AR ordineret i hospitalsregi i det Fælles Medicinkort. Dette understreger vigtigheden af at optage en grundig anamnese med et punkt i anamneseskemaet omhandlende AR. Uanset hvor tandfjernelsen foretages, anbefales det at følge op med systematiske kontrolbesøg og at henvise til den regionale kæbekirurgiske afdeling ved manglende mukosal heling efter fire uger (16).

Succesraten for heling efter kirurgi hos patienter med MRONJ i kohorten var 87,1%. I andre studier har man fundet succesrater på henholdsvis 84 % (17) og > 80 % (18) efter kirurgi. Heling blev i dette studie defineret ved, at patienten ved opfølgende kontrolbesøg var symptomfri og uden kliniske og radiologiske tegn på MRONJ. Hvis patienten opnåede et lavere stadie efter kirurgisk behandling, blev det defineret

som ikke helet. Succesraterne for heling efter kirurgi varierer i litteraturen, til dels grundet forskellige helingskriterier, typer af udført kirurgi, patienternes grundmorbus og intervaller for opfølgende kontrolbesøg. Der er ikke konsensus om, hvilke kriterier der skal opfyldes, før kirurgisk behandling opfattes som succesfuld. Defineres en behandling som succesfuld ved symptomfrihed og dermed lavere MRONJ-stadie, vil det resultere i en højere succesrate (9,19).

Det ville være forventeligt at se en sammenhæng mellem henholdsvis rygning, kemoterapi, diabetes og manglende heling (20), men i dette studie kunne en sådan sammenhæng ikke bekræftes.

Det er kendt, at langvarig behandling med systemisk kortikosteroid kan kompromittere heling efter kirurgi (21), og i kombination med AR er der rapporteret øget risiko for udvikling af MRONJ (3). I dette studie kunne der dokumenteres signifikant flere tilfælde af manglende heling på patienter i kombinationsbehandling med AR og systemisk kortikosteroid (P = 0,003). Derfor er der behov for ekstra opmærksomhed på rettidig diagnostik og behandling af denne patientgruppe.

Omtrent samme andel af patienter i de respektive dosigrupper opnåede komplet heling efter kirurgisk behandling af MRONJ. Man kunne forvente, at patienter i LDAR heledes bedre end patienter i HDAR, da de onkologiske HDAR-patienter ►

generelt er mere alment kompromitterede end patienter med osteoporose i LDAR. En mulig forklaring på manglende heling i LDAR-grupperne kan være den høje andel af rygere, særligt i gruppen LDAR under fire år.

En systematisk oversigtsartikel rapporterede højere helingsrate efter kirurgisk behandling af MRONJ på patienter med myelomatose i HDAR og osteoporose i LDAR sammenlignet med patienter med metastaser fra solide tumorer som bryst- og prostatacancer (11). Dette studie kunne ikke demonstrere lignende sammenhæng, da der ikke kunne identificeres forskel på heling efter kirurgisk behandling af MRONJ afhængigt af grundmorbus.

Der blev fundet signifikant forskel i fordelingen af den udførte kirurgitype og helingen efter indgrebet. Få patienter fik foretaget sekvestrektomi, hemimaksillektomi og maksillektomi, hvorfor succesraterne for disse indgreb er forbundet med usikkerhed. Patienterne, der fik udført henholdsvis blokresektion og lukning med corpus adiposum buccae, heledes bedre end patienterne, der fik udført resektion kombineret med indsættelse af PSI og kontinuitetsresektion med PSI. Det reducerede helingspotentiale ved sidstnævnte kan forklares ved, at dette er betydeligt mere omfangsrig kirurgi. Det kan derfor undre, at større udbredelse af MRONJ (højere stadie) ikke overordnet havde indflydelse på helingsraten efter kirurgi.

En væsentlig begrænsning for studiet var inddelingen af patienterne før og efter marts 2021. Inddelingen foregik på baggrund af henvisningsdatoen fremfor dato for tandfjernelse. Inddelingen blev foretaget, da henvisningstidspunktet kendtes eksakt, mens datoen for tandfjernelse i enkelte tilfælde var et estimat givet af patienten. Omkring 30 patienter (14 patienter med osteoporose; én patient i LDAR under fire år, 13 patienter i LDAR over fire år, 16 patienter med cancer; syv patienter i ADAR og ni patienter i HDAR) kan således have fået foretaget tandfjernelse før udgivelse af informationsmaterialet fra STPS. Den aktuelle inddeling af patienterne viser imidlertid stadig generelt en lang observationstid efter tandfjernelse og før henvisning.

En anden begrænsning for studiet er den heterogene patientpopulation. Trods en relativt stor inkluderet kohorte var

underinddeling nødvendig for at foretage sammenligninger. Copenhagen ONJ Cohort blev etableret i 2005, hvorfor den samlede kohorte kunne have været større, men for bedre sammenlignelighed blev der inkluderet 2,5 år før og efter marts 2021. Heterogeniteten medfører tillige risiko for, at andre faktorer end AR påvirker udvikling af MRONJ og deraf udfaldet af kirurgisk behandling. Der kan således ikke påvises kausale sammenhænge, men kun beskrives tendenser og associationer. Endelig kan det ikke undgås, at manglende data ved enkelte variable kan påvirke resultaterne. I studiet er inkluderet opfølgning ved henholdsvis en, tre og seks måneder efter kirurgi. Grundet afbud og udeblivelser er et stort spænd af opfølgende kontrolbesøg inddraget, da data ellers ville være mangelfulde. Man kunne have inkluderet et års opfølgning, da der er risiko for recidiv af nekrose (9). Det kan tænkes, at nogle patienter ikke ønsker opfølgende kontroller, da de i forvejen er i behandlingsforløb på andre afdelinger.

Studiet kan ikke belyse, hvorvidt MRONJ induceres hyppigst af privatpraktiserende tandlæger eller specialtandlæger i TMK. Dette ville kræve data på antallet af tandfjernelser, der udføres på patienter i AR i både primær og sekundær sektor.

## KONKLUSION

Antallet af patienter henvist med MRONJ er stigende i takt med, at flere patienter modtager AR. Henvisningsmønsteret er uændret efter udgivelsen af informationsmaterialet fra ST-PS med hensyn til henvisningstid. Ligeledes ses det uændret, om tandfjernelse er udført af tandlæge eller specialtandlæge i TMK. Der er således fortsat behov for formidling af rettidig henvisning til specialtandlæge i TMK og til kæbekirurgisk hospitalsafdeling, henholdsvis ved behov for dentoalveolær kirurgi eller ved mistanke om MRONJ. Omhyggelig og systematisk postoperativ kontrol er afgørende for, at patienter, der udvikler MRONJ, kan henvises hurtigt og dermed behandles. Helingsraten efter kirurgi på patienter med MRONJ er generelt høj, men påvirkes af en række patient-, sygdoms- og behandlingsrelaterede faktorer, hvilket komplicerer udledning af kausale sammenhænge. ♦

## MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS – DEVELOPMENT IN THE REFERRAL PATTERN

**INTRODUCTION AND AIM** – Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a serious complication for patients in antiresorptive treatment (AR). In March 2021, the Danish Patient Safety Authority (DPSA) published information material regarding the management and referral of patients in AR. This study aims to investigate whether the information material has affected the time from tooth removal to referral to a hospital setting, as well as whether the removal was performed by a dentist or an oral and maxillofacial surgeon. Secondly, factors influencing the course of treatment and healing in patients with MRONJ are examined.

**MATERIAL AND METHODS** – The study is a retrospective cohort study based on longitudinal registry data of patients with

MRONJ referred to Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Copenhagen University Hospital, from 1st September, 2018 to 31st August, 2023. The period comprises 2.5 years before and after the publication of the information material.

**RESULTS** – No significant differences were found regarding referral time or the type of professional who performed the tooth removal before and after March 2021. Surgical treatment of MRONJ resulted in a high healing rate (87.1%). Factors with a significant impact on healing were steroid treatment and the type of surgery performed. An increasing number of patients are being referred with MRONJ, highlighting the need for increased awareness of patients in AR.

**CONCLUSION** – The information material from DPSA has not affected the referral pattern of patients with MRONJ following tooth removal.

## LITTERATUR

- Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA 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.
- Poulsen IA, Andersen SWM, Kofod T. Medicinrelateret osteone – krose i kæberne efter adjuverende eller højddosis antiresorptiv behandling. *Tandlægebladet* 2023;127:588-601.
- 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.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- SUNDHEDSDATASTYRELSEN. Medstat. Osteoporose behandling. (Set 2024 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://medstat.dk/>.
- Andersen SWM, Mogensen D, Schiødt M et al. Osteonekrose i relation til lavdosis knoglestyrkende behandling. *Tandlægebladet* 2021;125:440-51.
- SUNDHEDSDATASTYRELSEN. Analyser om nye kræfttilfælde. Stadig Flere Lever Med Kræft i 2020 (Set 2024 marts). Markant flere kvinder lever med en brystkræftdiagnose (Set 2024 november). Markant stigning i antallet af mænd, der lever med en prostatakræftdiagnose (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/data-og-registre/publikationer/sygdomme-og-behandlinger/kræft/analyser-af-nye-kræfttilfælde>
- Schiødt M, Wexell CL, Herlofson BB et al. Medicinrelateret osteonekrose i kæberne – oversigt og retningslinjer. *Tandlægebladet* 2015;119:184-97.
- Bedogni A, Mauceri R, Fusco V et al. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis* 2024;30:3679-709.
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018;69:177-87.
- 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.
- Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients – a systematic review. *Clin Exp Dent Res* 2023;9:55-65.
- STYRELSEN FOR PATIENTSIKKERHED. Om patienter i antiresorptiv behandling (bisfosfonater og denosumab) med risiko for at udvikle osteonekrose i kæberne. (Set 2024 marts) Tilgængelig fra: URL: <https://stps.dk/Media/638272709424405742/Om%20patienter%20i%20antiresorptiv%20behandling%20med%20risiko%20for%20at%20udvikle%20osteonekrose%20i%20kæberne%20til%20tandlge.pdf>
- SUNDHEDSDATASTYRELSEN. Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil: midtvejsundersøgelsen 2023. (Set 2024 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2024/danskernes-sundhed-den-nationale-sundhedsprofil-midtvejsundersogelsen-2023-centrale-udfordringer>.
- SUNDHEDSDATASTYRELSEN. Danskernes sundhed – den nationale sundhedsprofil 2021. (Set 2024 marts). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2022/danskernes-sundhed>.
- Yazdi PM, Schiødt M. Retningslinjer for tandekstraktion på patienter i bisfosfonatbehandling. *Tandlægebladet* 2013;117:386-93.
- Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M et al. A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 2014;50:1049-57.
- Silva LF, Curra C, Munerato MS et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg* 2016;20:9-17.
- Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:568-85.
- Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219-29.
- Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013;206:410-17.