

## ABSTRACT

## Etablering af en skandinavisk database over patienter med osteonekrose i kæberne

Osteonekrose af kæberne (ONJ) er en alvorlig bivirkning til antiresorptiv behandling, og det har vist sig udfordrende at overvåge forekomsten af ONJ i Skandinavien.

Formålet med denne artikel er at beskrive etableringen af en skandinavisk ONJ-kohorte omfattende alle patienter med osteonekrose relateret til antiresorptiv behandling i Danmark, Norge og Sverige mellem 2011 og 2019. Udgangspunktet for studiet er at understøtte et igangværende overvågningsstudie af sikkerheden ved brug af denosumab (XGEVA®) og zoledronsyre (Zometa®) i klinisk behandling af cancermetastaser. Med brug af den etablerede infrastruktur til dette studie etablerede vi en skandinavisk ONJ-kohorte, som omfatter alle patienter med ONJ relateret til enhver form for antiresorptiv behandling i Danmark, Norge og Sverige.

I de tre lande er der i alt 199 kæbekirurgiske klinikker, afdelinger eller enheder relaterede til hospitaler eller tandlægepraksis, og disse varierer noget i behandling og henvisning af ONJ-patienter. Der er i hvert land publiceret en hjemmeside, og dataindsamlingen er i gang.

Det forventes, at denne omfattende, systematiske indsamling af ensartede data om ONJ-patienter fra et befolkningsgrundlag på mere end 20 millioner mennesker kan være basis for en række forskningsprojekter og dermed vil hjælpe til en større forståelse af denne udfordrende lidelse og i sidste ende føre til bedre patientbehandling.

Denne artikel er baseret på følgende originalartikel:  
 Schiødt M, Wexell CL, Herlofson BB, Giltvedt KM, Norholt SE, Ehrenstein V: Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw – work in progress and challenges. *Clin Epidemiol* 2015;7:107-16. Med accept fra Dove Medical Press Ltd.

# Skandinavisk kohorte af patienter med osteonekrose af kæberne

Sven Erik Nørholt, klinisk professor, overtlæge, ph.d., Kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, og Sektion for Kirurgi og Oral Patologi, Aarhus Universitet, Aarhus Danmark

Cecilia Larsson Wexell, overtlæge, ph.d., Kæbekirurgisk Afdeling, Södra Älvsborg Hospital, Region Västra Götaland, Borås, Sverige, og Afdeling for Biomaterialer, Institut for Klinisk Videnskab ved Sahlgrenska Akademi, Göteborg Universitet, Göteborg, Sverige

Bente Brokstad Herlofson, associate professor, ph.d., Afdeling for Oral Kirurgi og Oral Medicin, Odontologisk Fakultet, Oslo Universitet, Oslo, Norge

Vera Ehrenstein, assistant professor, MPH, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus, Danmark

Morten Schiødt, overtlæge, dr.odont., Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, København, Danmark

Osteonekrose af kæberne (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) er en alvorlig bivirkning til antiresorptiv behandling (1-4). I epidemiologiske studier har det været vanskeligt at identificere ONJ udenfor kliniske forsøg, da det er svært retrospektivt at påvise patienterne ud fra diagnosekoder (5-7), og der ikke er foretaget en klinisk bekræftelse af diagnosen (8,9). Endvidere mangler der stadig meget viden om epidemiologi, patogenese, risikofaktorer, behandling og prognose for ONJ (10-13). Der er således behov for at foretage en ensartet, populationsbaseret, prospektiv og systematisk opfølgning af alle klinisk bekræftede ONJ-tilfælde. Dette vil hjælpe til at opnå øget viden om sygdommen og til at forbedre behandlingen af patienterne. I

denne artikel beskriver vi et internationalt tiltag for at etablere en skandinavisk ONJ-kohorte med inklusion af alle ONJ-tilfælde i Danmark, Norge og Sverige mellem 2011 og 2019. Brugen af data skal omfatte klinisk forskning, overvågning og lægemiddelsikkerhed.

### EMNEORD

Cancer;  
 osteoporosis;  
 bisphosphonate;  
 denosumab;  
 osteonekrose;  
 Scandinavia

## Osteonekrose af kæberne: definition, epidemiologi og risikofaktorer

ONJ er en klinisk diagnose defineret ved forekomst af eksponeret kæbeknogle i mere end otte uger hos en patient, der er behandlet med anti-resorptiv medicin og ikke har fået foretaget strålebehandling af hoved-hals-området (14). Sværhedsgraden af ONJ inddeles i stadier (0 til 3). Oprindeligt var kun stadium 1-3 beskrevet, og stadium 0 er tilføjet senere for at beskrive en tilstand med uspecifikke symptomer uden blottet knogle (15). Terminologien ændres gradvist som et udtryk for større forståelse af sygdomsbilledet, og særligt tilfælde uden eksponeret knogle ("non-exposed ONJ") (16-18) udgør op til 29-45 % i nogle studier (17,19). Da varianterne uden synlig knogle kan have forskellig sværhedsgrad, anvendes nu en angivelse af stadium, og hvorvidt der er eksponeret knogle eller ej (18,20).

De første publikationer med beskrivelse af ONJ fra 2003 (1) og 2004 (3) omfattede henholdsvis 119 og 63 patienter behandlet med bisphosphonater. ONJ er primært forbundet med anti-resorptiv terapi omfattende bisphosphonater (21) og denosumab (22), som begge, ved en hæmning af osteoklastfunktionen, bruges til behandling af tumorassocieret knoglesygdom (23,24), postmenopausal osteoporose (25), Pagets sygdom (26) og hyperkalcæmi (27). Derudover har man også fundet, at ONJ kan være bivirkning til cancerbehandling med sunitinib (anti-angiogenetisk) (25,29) og bevacizumab (antiangiogenetisk) (30,31).

Risikoen for at udvikle ONJ øges med den kumulative dosis og varigheden af anti-resorptiv behandling (32,33). Den estimerede risiko for osteoporosepatienter varierer fra 0,01-0,4 % (7,9,33) og hos cancerpatienter mellem 0,2 % og 20 % (32-36). De store variationer kan tilskrives forskellige kriterier, og at ikke alle er klinisk verificerede ONJ-tilfælde. Risikoen for ONJ afhænger især af typen af medicin (større ved nitrogenholdige end ikke-nitrogenholdige bisphosphonater) og dosis (33). Risikoen er størst ved højdosisbehandling, som gives til cancerpatienter og mindre ved lavdosis, som gives til osteoporosepatienter. Varigheden af behandling er ligeledes en betydelig risikofaktor, både for lavdosis- og for højdosisbehandling (36). Andre risikofaktorer, som dog ikke er helt afklarede, omfatter alder, steroidbehandling og kemoterapi (35,37,38).

### Eksisterende rapportering af ONJ i Danmark, Norge og Sverige

Overvågning af ONJ i Skandinavien har hidtil kun fundet sted via indberetning til de offentlige institutioner, som indsamler indrapportering af lægemiddelbivirkninger (i Danmark: www.sundhedsstyrelsen.dk). Der vil let ske en underrapportering af ONJ, hvis ikke alle i sundhedsvæsenet anmelder bivirkninger (39,40). Dette har hidtil været tilfældet, da der pr. 28. november 2013 var anmeldt 95 ONJ-tilfælde i Danmark, mens en telefonisk rundspørge til alle kæbekirurgiske afdelinger angav over 300 ONJ-tilfælde (forfatternes upublicerede data).

## Metoder

Den skandinaviske ONJ-kohorte blev, på foranledning af EU's medicinalmyndigheder, etableret for at sikre gennemførelse af et post-autorisationssikkerhedsstudie (PASS) af denosumab (XGEVA®), doseret 120 mg hver 4. uge, i Danmark, Norge og Sverige med klinisk verificeret ONJ som primære sikkerhedsparameter. Studiet omfatter tre behandlingsgrupper; 1) denosumab som første behandling, 2) zoledronsyre (Zometa® – bisphosphonat) som første behandling 3) skift fra zoledronsyre til denosumab. Da der ikke kunne opnås pålidelige tal ud fra diagnosesøgning (5,7) eller indrapportering af ONJ som bivirkning, blev det fundet påkrævet at identificere ONJ-patienter ved deres kontakt med de behandlende kæbekirurger og tandlæger. Ved at etablere et finmasket net, der opfanger alle patienter med ONJ, sikres det bedst muligt, at alle patienter i sikkerhedsstudiet registreres.

På længere sigt strækker formålet med kohorten sig ud over at samle data til et enkelt studie, idet visionen er, at den bliver et forskningsredskab til at identificere risikofaktorer, behandlingsresultater og prognose for ONJ. Missionen med den skandinaviske ONJ-kohorte er således at kunne muliggøre en evidensbaseret praksis for bedste behandling af ONJ-patienter i Skandinavien og på verdensplan.

## Organisering

Det beskrevne denosumab sikkerhedsstudie varetages af Klinisk Epidemiologisk afdeling, Aarhus Universitet, Danmark, i samarbejde med Cancer-Registeret i Norge, Oslo Universitetshospital, Norge og Karolinska Universitetshospital, Stockholm, Sverige. Der er i forbindelse med studiet etableret et ONJ-forskningsteam af kæbekirurger med særlig interesse i ONJ; dette består af tre landekoordinatorer og en overordnet skandinavisk koordinator (alle medforfattere af denne artikel: SEN, CLW, BBH, MS). ONJ-teamet har i de respektive lande etableret netværk via de eksisterende nationale og skandinaviske Tand-, Mund- og Kæbekirurgiske (TMK) specialeforeninger for at sikre det bedst mulige grundlag for at få alle relevante patienter registreret i kohorten.

### Skandinaviske forhold: population og sundhedssystem

Danmark, Norge og Sverige har en samlet befolkning på mere end 20 millioner mennesker. Henviings- og behandlingsmønstre for ONJ er til en vis grad bestemt af geografi, hvor Danmark har behandling centraliseret på seks kæbekirurgiske hospitalsafdelinger, mens Norge og Sverige er karakteriseret af en større andel af lokale og ikke-hospitalsbaserede klinikker pga. landenes store geografiske udstrækning.

Der er i de enkelte lande foretaget en nøje gennemgang af alle klinikker, afdelinger og enheder, som varetager diagnostik og behandling af ONJ, og der er etableret kontakter med aftale af arbejdsgange i forbindelse med registrering af patienter.

Den geografiske fordeling af afdelinger og klinikker er illustreret i Fig. 1. 

### Danmark

Danmark er inddelt i fem regioner, som hver er ansvarlig for sundhedsydelse til dens indbyggere. Diagnostik og behandling af ONJ er centraliseret på i alt seks kæbekirurgiske hospitalsafdelinger; i de fire af regionerne er der én afdeling (Aalborg, Aarhus, Næstved/Køge, København), mens der i Region Syd er to (Esbjerg, Odense). Mange af ONJ-patienterne vil i første omgang blive set i privat praksis, men videre udredning og behandling foretages på hospitalsafdelinger. På hver afdeling er der allokert en kontaktperson, som sikrer registrering af de relevante data og indrapporterer til den nationale koordinator.

### Norge og Sverige

For Norge og Sverige er der etableret arbejdsgange, der tager hensyn til de særlige forhold, der gør sig gældende i hvert land. Dette beskrives i artikler svarende til denne i de pågældende landes tandlægetidsskrifter.

### Patientflow og dataindsamling til de nationale ONJ-databaser.

Alle afdelinger og klinikker i de tre lande er inviteret til at deltage i ONJ-forskningsdatabasen og udpege en kontaktperson. Procedurene for dataindsamling varierer mellem lande og klinikker som følge af forskellig organisering af kæbekirurgien. På hver klinik tager en kontaktperson sig af at indhente informationer om ONJ og sende oplysninger til koordinatoren for at få data registreret i databasen. Data kan enten lokalt indtastes online via hjemmeside eller centralt ud fra udfyldt skema.

Registrering af data vedrørende ONJ er relativt omfattende med omkring 60 variable til beskrivelse af karakteristika for mediciner og sygdomsforløb, almene og specifikke kliniske fund, røntgen, behandlingsdata og opfølgning.

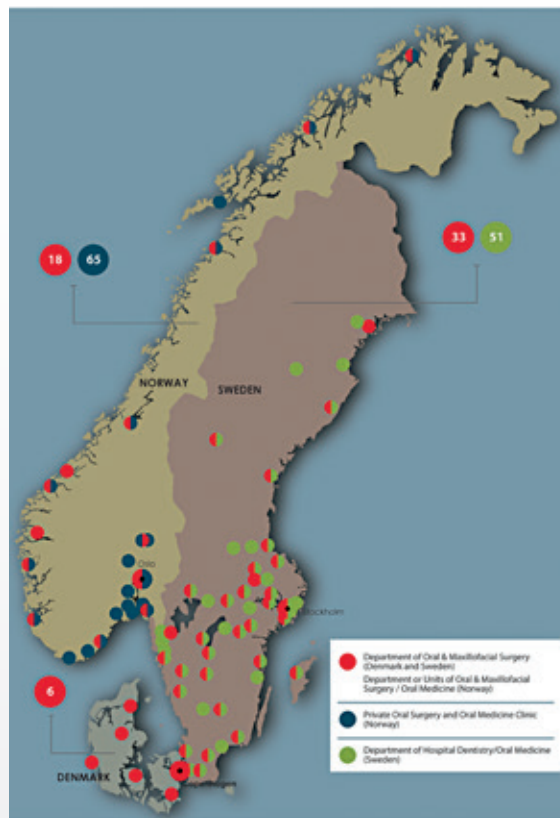
### Kommunikation

I arbejdet med at etablere ONJ-forskningsdatabasen blev der iværksat en målrettet information om projektet med udarbejdelse af informationsmateriale og indlæg på årsmøder i de faglige TMK-specialeforeninger i 2012, 2013 og 2014, på den skandinaviske kæbekirurgiske kongres i 2013 og på andre møder involverende relevante medicinske specialer. I Danmark blev der udsendt information om projektet til alle kæbekirurgiske afdelinger, og dette blev fulgt op af et besøg af en projektkoordinator med gennemgang af studiet og procedurer forbundet hermed. I Norge og Sverige er der gennemført introduktion af projektet afstemt de respektive forhold i landene.

### Databeskyttelse

Vedligeholdelse af forskningsdatabaserne hos værtsinstitutionerne (i Danmark: Klinisk Epidemiologisk afdeling, Aarhus Universitet) sker i overensstemmelse med de pågældende landes lovgivning om databeskyttelse og godkendelser. Etablering af databasen i Danmark er godkendt af Datatilsynet og Sundhedsstyrelsen. I Norge og Sverige er der opnået godkendelser af tilsvarende myndigheder.

## Skandinaviske kæbekirurgiske afdelinger



**Fig. 1.** Fordeling af kæbekirurgiske afdelinger og klinikker i Danmark, Norge og Sverige.

- Tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling (Danmark og Sverige)
- Tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling eller afsnit (Norge)
- Privat klinik for oral kirurgi og oral medicin (Norge)
- Hospitalsafdeling for hospitalsodontologi/oral medicin (Sverige)

**Fig. 1.** Distribution of departments and clinics for oral and maxillofacial surgery in Denmark, Norway and Sweden.

## Diskussion

Det skandinaviske samarbejde om en osteonekrosedatabase nyder godt af et eksisterende sikkerhedsstudie af denosumab ved at dele den nødvendige infrastruktur til registrering af ramte patienter. Vi forventer, at den skandinaviske ONJ-database kan opfangne næsten alle ONJ-tilfælde relateret til anti-resorptiv behandling i studieperioden. Ved at have en kontinuerlig dataindsamling kan der sikres opdateret information om det kliniske forløb, risikofaktorer og effekt af forskellige behandlingsmodaliteter. Yderligere styrkes samarbejdet mellem kæbekirurgiske afdelinger både i de enkelte lande og på tværs af grænserne,



hvilket kan føre til større indsamling og udveksling af viden og dermed bedre patientbehandling.

En vigtig udfordring i at sikre den bedste behandling af disse svært ramte patienter, er at sikre en kontinuerlig opdatering af viden blandt alle de sundhedsfaglige personer, som kan være involverede i behandlingerne. Derfor er kommunikation mellem de kæbekirurgiske afdelinger, hvor patienterne er koncentrerede, og onkologer, hæmatologer, urologer, endokrinologer og ikke mindst praktiserende tandlæger af stor betydning, så der kan gøres mest muligt for enten at forebygge eller tidligt opdage forekomsten af osteonekrose.

De kæbekirurgiske specialtandlæger har derfor et betydeligt ansvar for at være opdaterede om nye antiresorptive præparater og andre lægemidler, der kan give osteonekrose, ligesom retningslinjer for forebyggelse, diagnostik og behandling skal være ajourført med nyeste viden og gøres tilgængelig for øvrigt sundhedspersonale (40).

### Konklusion

Vi har etableret et skandinavisk samarbejde for at muliggøre identifikation af individer med en klinisk verificeret ONJ relateret til antiresorptiv behandling for inklusion i en skandinavisk ONJ-kohorte. Vi forventer, at der kan opnås forskningsresultater, som kan hjælpe til at forstå denne invaliderende tilstand, hvilket i sidste ende kan være til gavn for behandling af patienter med ONJ. Derudover vil studiet øge den generelle opmærksomhed blandt sundhedspersonale på ONJ-risikofaktorer og dermed hjælpe til at undgå underdiagnosticering og underbehandling. Da der er tale om en tilstand, som er forbundet med betydelige smerter og ubehag, er det vigtigt at få udfyldt huller i vores viden om dens behandling og prognose. Organiseringen af sundhedssystemerne i de skandinaviske lande med universal dækning, en relativt centraliseret behandling af ONJ, veletableret kommunikation mellem behandlere og mulighed for lang-

## KLINISK RELEVANS

Osteonekrose i kæberne optræder som følge af antiresorptiv behandling af patienter med kræftspredning til knogler eller med osteoporose. Der er stadig mange uafklarede spørgsmål om lidelsen, og det er derfor vigtigt at foretage systematisk indsamling af data på patienter med ONJ, således at viden om ætiologi,

diagnostik, behandling og prognose øges. Etablering af en skandinavisk database over alle disse patienter vil kunne være en værdifuld hjælp til at opnå dette. Derfor er det en vigtig forudsætning, at alle tandlæger er bekendte med sygdommen og kan medvirke til, at patienterne registreres i databasen.

tidsopfølgning udgør ideelle forudsætninger for at etablere en sådan infrastruktur.

### Taksigelser

Følgende takkes for værdifuld indsats:

Forskningssygeplejerske Anne Margrethe Dahlerup, Kæbekirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus, Danmark

Forskningssygeplejerske Ida Roelsgaard, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, København, Danmark

Forskningssygeplejerske Luise Sand, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, København, Danmark

Emma Fernandez, grafisk designer, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, København, Danmark

### ABSTRACT (ENGLISH)

#### Scandinavian cohort of patients for osteonecrosis of the jaw

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) is a serious complication to antiresorptive treatment, and it has proven difficult to obtain exact information about the occurrence of ONJ in Scandinavia.

The aim of this paper is to describe the establishment of a Scandinavian cohort of all new patients with ONJ related to antiresorptive treatment in Denmark, Norway and Sweden between 2011 and 2019. The starting point for the study was to support an ongoing drug safety study of denosumab (XGEVA®) and zoledronate (Zometa®) in the clinical treatment of cancer metastases. By the use of this established infrastructure we developed a

Scandinavian ONJ cohort including patients with ONJ related to any type of antiresorptive treatment.

The total number of departments or clinics for oral and maxillofacial surgery in Denmark, Norway and Sweden is 199, and the pattern of treatment and referral of ONJ patients differs somewhat in the three countries. In each country efforts have been made to provide information to the dental society including web pages. The data collection is ongoing.

It is expected that this comprehensive, systematic collection of data on ONJ patients from a population exceeding 20 millions can form the basis of research leading to a greater understanding of the disease and to a better treatment of the patients.



## Litteratur

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
- Migliorati CA, Woo SB, Hewson I et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010;18:1099-106.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
- Smith MR, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39-46.
- Bergdahl J, Jarnbring F, Ehrenstein V et al. Evaluation of an algorithm ascertaining cases of osteonecrosis of the jaw in the Swedish National Patient Register. *Clin Epidemiol* 2013;5:1-7.
- Gammelager H, Erichsen R, Antonsen S et al. Positive predictive value of the International Classification of Diseases, 10th revision, codes to identify osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Cancer Epidemiol* 2012;36:381-3.
- Gammelager H, Svaerke C, Noerholt SE et al. Validity of an algorithm to identify osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the Danish National Registry of Patients. *Clin Epidemiol* 2013;5:263-7.
- Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
- Solomon DH, Mercer E, Woo SB et al. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int* 2013;24:237-44.
- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:61-70.
- Fehm T, Beck V, Banys M et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112:605-9.
- Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
- Saad F, Brown JE, Van PC et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-7.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.
- Bagan JV, Hens-Aumente E, Leopoldo-Rodado M et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol* 2012;48:753-7.
- Fedele S, Porter SR, D' Aiuto F et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;123:1060-4.
- Schiødt M, Reibel J, Oturai P et al. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:204-13.
- Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:850-5.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
- Itzstein C, Coxon FP, Rogers MJ. The regulation of osteoclast function and bone resorption by small GTPases. *Small GTPases* 2011;2:117-30.
- Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:401-19.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32.
- Recknor C, Czerwinski E, Bone HG et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:1291-9.
- Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM et al. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab: a case report. *Bone* 2012;50:1023-5.
- Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013;24:2929-53.
- Koch FP, Walter C, Hansen T et al. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15:63-6.
- Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:e1-3.
- Estilo CL, Fournier M, Farooki A et al. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-8.
- Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR et al. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:632-5.
- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27:5356-62.
- Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12:233-47.
- Brufsky AM, Sereika SM, Mathew A et al. Long-term treatment with intravenous bisphosphonates in metastatic breast cancer: a retrospective study. *Breast J* 2013;19:504-11.
- Otto S, Schreyer C, Hafner S et al. Ehrenfeld M, Sturzenbaum S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:303-9.
- Beuselinc B, Wolter P, Karadimou A et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 2012;107:1665-71.
- Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1397-403.
- Krüger TB, Sharikabad MN, Herlofson BB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Acta Odontol Scand* 2013;71:1386-90.
- Ulmner M, Jarnbring F, Törning O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:76-82.
- Schiødt M, Wexell CL, Herlofson BH, Otteen C, Nørholt SE. Medicin-relateret osteonekrose i kæberne. *Tandlægebladet* 2015;119:918-30.