

ABSTRACT

Osteoradionekrose (ORN) og medicinsk relateret osteonekrose af kæberne (MRONJ) kan trods forskellig ætiologi præsentere sig med ensartede kliniske, radiologiske og histologiske fund. Patofysiologien for de to tilstande er fortsat delvis ukendt, og diagnostikken samt behandlingen er ofte kompleks. Behandlingen er krævende for patienterne, og livskvaliteten kan påvirkes betydeligt både inden, under og efter behandling. Formålet med denne artikel er at give en oversigt over de to inflammatoriske tilstande, diskutere ætiologi, histopatologi, kliniske og radiologiske præsentationer, samt diskutere behandlingsmuligheder og forebyggelse.

EMNEORD Osteonecrosis | osteoradionecrosis | pathogenesis | clinical manifestations | treatment



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
SANNE WERNER MØLLER ANDERSEN
sanne.werner.moeller.andersen@regionh.dk

Osteoradionekrose og medicinsk relateret osteonekrose i kæberne

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

JOHANNA NILSSON, afdelingstandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d., Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

JAN NYBERG, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d., Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

SVEN ERIK NØRHOLT, klinisk professor, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d., overtandlæge, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Aarhus Universitetshospital, og Sektion for Kæbekirurgi og Oral Medicin, Institut for Odontologi og Oral Sundhed, Aarhus Universitet

► Accepteret til publikation den 7. februar 2024

Tandlægebladet 2024;128:836-43

OSTEORADIONEKROSE (ORN) OG MEDICINSK RELATERET OSTEONEKROSE AF KÆBERNE (MRONJ) kan trods deres helt forskellige ætiologi præsentere sig med ensartede kliniske, radiologiske og histologiske fund, men er grundlæggende forskellige patologiske tilstande, som kræver forskellige type af behandling.

Patofysiologien for de to tilstande er fortsat delvis ukendt, og diagnostikken samt behandlingen er ofte kompleks. Behandlingen er krævende for patienterne, og livskvaliteten kan påvirkes betydeligt både inden, under og efter behandling.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over de to inflammatoriske tilstande, diskutere ætiologi, histopatologi, kliniske og radiologiske præsentationer samt diskutere behandlingsmuligheder og forebyggelse.

OSTEORADIONEKROSE

Introduktion

Osteoradionekrose (ORN) er en alvorlig komplikation hos patienter, som har modtaget stråleterapi grundet cancer i hoved-

og halsregionen. Bestrålet knogle og blødtvæv har en nedsat evne til at hele efter brud på slimhindedækket, infektion, tandekstraktion eller anden kirurgi i mundhulen. Væsentlige forstyrrede helingsprocesser i knogler og blødtvæv er blevet rapporteret (1). De nøjagtige mekanismer, der forårsager sårhelingsproblemer og efterfølgende vævsnedbrydning såsom et kronisk ikkehelende sår, der fører til ORN, er ikke kendt i detaljer, men en medvirkende faktor er oblitererende endarteritis, der kan føre til iskæmi og nekrose (2).

Inden for de sidste 20 år er der tilkommet nye strålingsprotokoller, fx Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), for at reducere strålevirkninger bl.a. i spytktuler med efterfølgende mundtørhed og nedsat synkefunktion, men også for at mindske risiko for udvikling af ORN. Der findes også en indikation på, at disse protokoller kan mindske incidensen af ORN (3).

Forskellige definitioner af ORN er diskuteret i litteraturen og blevet foreslået gennem årene, men der eksisterer ingen nuværende accepteret standard for klassificering (4).

Den alment accepterede definition er af Marx fra 1983 (2): "Et område større end 1 cm blotlagt knogle i en bestrålet region, der ikke har vist nogen tegn på heling i mindst 3 måneder" med tilføjelsen "i fravær af tumortilbagefald". Klassifikationen fra Marx' behandlingsprotokol er baseret på det kliniske respons af hyperbar iltbehandling (HBO) (2). Klassifikationen af Epstein et al. kræver kendskab til det kliniske forløb af ORN både hvad angår kroniske tilfælde og tilfælde med progression (1).

En klassifikation uden kendskab til den kliniske progression og behandlingsrespons, og som ses at blive brugt hyppigt i publicerede artikler i dag, er af Notani et al. (5). Denne klassificering baseres på, hvilken del af underkæben der er involveret.

Patogenese

ORN udvikles i områder, som har modtaget stråleterapi, og bliver klinisk manifesteret efter en latensperiode. Stråleskaderne påvirker parenkym, bindevæv og blodkar. Strålingen inducerer skader i endotelet i blodkarrene og forårsager en utilstrækkelig tilførsel af ilt og næringsstoffer med efterfølgende morfologiske og funktionelle konsekvenser. Det er en af de få i dag alment accepterede teorier, som beskriver, at den strålebeskadigede knogle udvikler en tilstand med progressiv hypovaskularitet, hypocellularitet og vævshypoksi, der kan inducere ORN (2) ved oblitererende/tromboserende endarteritis.

I 2004 introducerede Delanian et al. den anden alment accepterede teori (6). Artiklen introducerer den strålingsinducerede fibroatrofiske proces, som udgør en sen, lokal og uundgåelig efterfølger til højdosis strålebehandling, der anses for irreversibel (6). Kombinationen af osteoblastdød efter bestråling med tab af forskellige cellers evne til at repopulere resulterer i en reduktion i knoglematrix. Parallelt hermed uddifferentieres fibroblaster til fibrocytter, hvilket resulterer i øget kollagensyntese og aflejring i organer, som påvirker vævsfunktionen.

Latenstider for kronisk strålingseffekt afhænger af dosis. Med højere doser bliver flere endotelceller beskadiget, og progressionen af tabet af kapillærer er hurtigere. Derfor kræves der mindre tid, før vævsfunktionen er tabt. Tilsvarende udlø-

ser højere doser flere fibroblaster til differentiering med højere mængde kollagenniveau forbundet med hurtigere tab af vævsfunktion. Disse effekter ses også ved lavere dosisniveauer med stigende opfølgningstid, og de forbliver i hele patientens liv (7).

Risikofaktorer

Risikoen for udvikling af ORN er afhængig af stråledosis. Jo højere dosis, desto større risiko, ORN opstået ved tandekstraktion stiger markant ved doser over 40 Gy. Fraktionen og volumen af det bestrålede væv er også af betydning (8).

I Danish Head and Neck Cancer Group (DAHNC) (2021) rapporteres, at ved doser over 30-35Gy forekommer en volumenafhængig øget risiko for ORN. Udover stråledosis, fraktion og volumen beskrives ligeledes systemiske og lokale risikofaktorer (3):

- Systemiske risikofaktorer: diabetes mellitus, immunsupprimerende behandling, brug af alkohol og tobak samt dårlig ernæringstilstand.
- Lokale risikofaktorer: Dentoalveolær kirurgi, dårligt tilpassede proteser, dårlig tandstatus, parodontitis samt dårlig mundhygiejne.

Klinisk manifestation

Der er stor variation i den kliniske præsentation og dermed sværhedsgraden af ORN. Forekomsten af ORN er blevet rapporteret i litteraturen til at være ca. 5-10 % (9). I tidlige, subkliniske stadier er ORN asymptomatisk. Hovedkarakteristika er blotlagt nekrotisk knogle 3-6 måneder efter stråleterapi. ▶

Differentialdiagnoser

	Osteoradionekrose	Medicinsk relateret osteonekrose af kæben
Malign knogletumor	X	X
Benign knogletumor	X	X
Knoglemetastase	X	X
Osteoradionekrose		X
Medicinsk relateret osteonekrose i kæben	X	
Myelomatoseaffektioner		X
Osteomyelitis	X	X

X: indikerer mulig differentialdiagnose.

X: Indicate possible differential diagnoses.

Table 1. Mulige differentialdiagnoser ved osteoradionekrose og medicinsk relateret osteonekrose af kæberne.

Table 1. Possible differential diagnoses for osteoradionecrosis, and medication-related osteonecrosis of the jaws.

Tilstanden kan være kronisk eller progredierende med tiltagende forværring af livskvaliteten for patienten. ORN optræder hyppigst i underkæbens posteriore region.

De mulige subjektive, kliniske og røntgenologiske manifestationer samt differentialdiagnoser ses i henholdsvis Tabel 1 og 2.

Behandling

Ved minimal bløddelsdefekt og blotlagt kortikal knogle er behandlingen konserverende, inkluderende klorhexidin mundskyl og ved behov evt. antibiotisk behandling.

Ved mindre blotlagt kortikal og spongios knogle er behandlingen kirurgisk oprensning af nekrotisk knogle med målet at få slimhindelukke over tidligere defekt.

Ved område, som involverer tand/tænder og knogle, er målet ligeledes slimhindeheling. Den kirurgiske behandling består i fjernelse af involverede tænder og en lokal resektion af alveoleknogle. Efterfølgende primær suturering med lokalt blødtvæv eventuelt som en lokal stilket bløddelslap. Kirurgi understøttes med relevant antibiotikum.

Kliniske manifestationer

	Mulige fund	ORN	MRONJ
Subjektive	Påvirket almen tilstand (fx feber)	X	X
	Smerte	X (dyb murrende)	X
	Hævelse	X	X
	Nedsat gabeevne	X	
	Foetor ex ore	X	X
	Manglende følelse i underlæben og hagen	X	X
	Løse tænder	X	X
Objektive	Hævelse intra- og ekstraoral	X	X
	Trismus	X	X
	Lokal opdrivning af kæbeknoglen (periostalreaktion)		X
	Pus og/eller abscesdannelse	X	X
	Paræstesi (nervus alveolaris inferior)	X	X
	Dysæstesi (nervus alveolaris inferior)	X	X
	Patologisk fraktur	X	X
	Blottet knogle	X	X
	Sekvester af devitaliseret knolge	X	X
	Fistel (oralt, orokutant, oronasalt, oroantralt)	X	X
	Fibrose i slimhinden og huden	X	
Mobilitet af tænder uden parodontal årsag	X	X	
Blodprøver	Normale infektionstal*	X	X
	Forhøjede infektionstal*	X (let forhøjet)	X
Radiologi	Mølædt udseende	X	
	Sekvesterdannelse	X	X
	Periostalreaktion		X
	Sklerotisering		X
	Osteolyse	X	X
	Accentueret lamina dura		X
	Manglende heling ved ekstraktionsalveole	X	X
	Fortykket sinusmembran	X	X
Patologisk fraktur	X	X	

*CRP, leukocytter

**intermitterende

X: indikerer muligt fund.

X: indicates possible findings.

Tabel 2. Mulige subjektive, kliniske og røntgenologiske manifestationer ved osteoradionekrose og medicinsk relateret osteonekrose af kæberne.

Table 2. Possible subjective, clinical, and radiological manifestations of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaws.

Prognosen for succesfuld resektion og slimhindeheling er usikker, hvilket i høj grad skyldes, at såvel knogle som bløddel i operationsområdet er stråleskadede med dårligt helingspotentiale. Trods slimhindeheling initialt er opnået efter operation, er patienten altid i risiko for senere at udvikle en ny ORN i området.

Ved fremskreden osteoradionekrose er det primære mål at få lokal infektions- og smertekontrol. Det opnås med en større resektion og rekonstruktiv kirurgi. Kirurgi understøttes med relevant antibiotikum og evt. HBO, avanceret smertebehandling kan blive relevant gennem lang tid. Det strålingsskadede område fjernes og erstattes med nyt, ikkestråleskadedt, frit vaskulariseret komposit transplantat (knogle, muskel og hud) eventuelt i kombination med patientspecifikt implantat i titanium Fig. 1. ▶

Klinisk relevans

Osteoradionekrose og medicinsk relateret osteonekrose af kæberne er begge tilstande, der afficerer patienternes kæbeknogle, men af meget forskellig årsag. Ligeledes kan patientgrupperne være meget forskellige. Patienter med osteoradionekrose ses oftest hos voksne, som har udviklet mundhulecancer grundet mange års alkohol- og cigaretforbrug og grundet cancer har modtaget strålebehandling. Hvorimod patienter med medicinsk relateret osteonekrose af kæberne enten har en ikkelivsstilbetinget cancer eller osteoporose, som er årsag til anti-resorptiv behandling og dermed udvikling af osteonekrose.

Kirurgisk behandling af osteoradionekrose



Fig. 1. 62-årig mand, kendt med essentiel hypertension. 2014 i onkologisk og kirurgisk behandling for en højresidig mundbundsancer, T2N1M0. Primær operation med resektion af mundbund og højresidig halsglandel-dissektion. Postoperativ strålebehandling (68 Gy).

A. Udvikler osteoradionekrose (ORN) i 2017. Lokal operation i højre side af corpus mandibulae. Lokal operation med partiel resektion og bløddelsdækning. Initial healing, men udvikler oro-kutane fistler med smerte og infektion (hashtag). Patienten ønsker ingen behandling/operation indtil 2023. Få dage inden operation, september 2023, opstår patologisk fraktur af underkæben. Tværfaglig operation med mikrokirurgi fra Plastkirurgisk afdeling. **B.** Patienten planlægges i TruMatch™ CMF, DePuy Synthes, Materialise. Kirurgisk plan, resektion af underkæbe angivet med rødt. Højre hjørne viser planlagt placering af tredelt fibula og patientspecifikt rekonstruktionsskinne (blå). **C.** Halsincision, højre side af underkæbe med patologisk fraktur. Facial vene og arterie delt, hvid pil. **D.** Fibulalap isoleret på sin karstilk. Der er gult og blåt gummi bånd (bændel) på karstilk. Fibula ses isoleret og huden baseret på to perforanter mod højre i billedet. **E.** Resektat, nekrotisk mandibel. **F.** Rekonstruktion med højre fibula i 3. segment. Fikseres med patient-specifikt rekonstruktionsskinne (blå). Rekonstruerede underkæbe med fri mikrovasculariseret fibula og patientspecifikt implantat. Hud til indsuturering på halsen.

Fig. 1. A 62-year-old man, known with essential hypertension, underwent oncological and surgical treatment due to right-side sublingual cancer (T2N1M0) in 2014. The primary procedure involved resection sublingually and right-side neck dissection, followed by postoperative radiation therapy. 60 Gy. **A.** In 2017, the patient developed osteoradionecrosis (ORN). A local operation was performed on the right side of the mandibular body, involving a box resection and soft tissue coverage. Initial healing occurred, but the patient developed oro-cutaneous fistulas with pain and infection (hashtag). The patient chose not to undergo treatment or surgery until 2023. A few days before the operation in September 2023, he suffered a pathological fracture of the mandible. A multidisciplinary operation was performed, involving a microsurgeon from the Department of Plastic Surgery. **B.** The patient's surgery was planned with TruMatch™ CMF, DePuy Synthes, Materialise. The surgical plan involved a resection of the mandible, indicated in red. The right corner shows the planned placement of a 3-part fibula and a patient-specific reconstruction plate. **C.** An extra oral incision was made submandibular. The facial vein and artery were divided, as indicated by the white arrow. **D.** The fibula flap was harvested with its vascular pedicle. There are yellow and blue rubber bands (ligatures) on the vascular pedicle. The fibula is seen isolated, and the skin island is based on two perforators to the right in the image. **E.** The resected tissue, showing the necrosis on the mandible. **F.** Reconstruction was performed using the right fibula in three segments. It was secured with a patient-specific reconstruction implant (blue). The mandible was reconstructed with a free microvascularized fibula and a patient-specific implant. The skin island was used sutured to the neck.

Der skal dog tages hensyn til patientens eventuelle andre sygdomme. Prognosen kan anses for god, men der kan være en væsentlig påvirkning af patientens orale funktion og æstetik. Postoperativ støtte til rehabilitering af fysio- og ergoterapeuter er oftest nødvendig. Oral rehabilitering med tanderstatning kræver en særlig vurdering og kan ikke garanteres.

Senfølgerne efter operation og stråleterapi kan have en væsentlig indflydelse på livskvaliteten hos patienter, som har været i behandling for hoved- og halskræft. Patienter med ORN kan have omfattende funktionelle problemer med at spise/synke, gabe og tale samt æstetiske problemer grundet ændringer i ansigtsmorfologi. Andre senfølger af strålebehandling er nedsat spyttproduktion og øget risiko for caries og potentielt efterfølgende tandekstraktion. På grund af strålebehandling kan slimhinderne i mundhulen og oropharynx være følsomme og skrøbelige med efterfølgende svækkelse af barrieren mod mekanisk eller kemisk belastning (10).

Forebyggende tiltag hos patienter, som har modtaget strålebehandling i hoved- og halsregioner, baseres på en grundig anamnese. Informationen om strålebehandling kan gives af patienten, men der kan også være tegn, som indikerer, at patienten har modtaget strålebehandling mod hoved- og halsregion, fx strålefibrose, mangel på skæg hos mænd og trismus. Anamnesen skal inkludere årsag til strålebehandling, området for strålebehandling, på hvilket hospital samt hvornår denne er modtaget.

Herefter er det vigtigt at:

- Konsultere onkologisk og/eller kæbekirurgisk hospitalsafdeling, som indhenter præcis information om stråleskema og dosis.
- Eventuelt henvisning til kæbekirurgisk afdeling for udredning af, om tænder og kæber er beliggende i strålefeltet. Ligger tænder og kæber ikke i strålefeltet, kan odontologisk behandling foretages ved tandlæge i privat praksis.

HBO er blevet brugt til terapeutisk behandling og profylaktiske formål for at forhindre progression af ORN. Nogle kliniske undersøgelser har vist fordelagtige effekter af HBO, mens andre har vist usikre effekter eller slet ingen effekt (11,12). HBO bruges på strikte individuelle indikationer (3).

MEDICINSK RELATERET OSTEONEKROSE I KÆBERNE

Introduktion

Medicinsk relateret osteonekrose af kæberne (MRONJ) defineres som blottet knogle i mere end otte uger hos patienter, som har modtaget antiresorptiv medicin alene eller i kombination med immunmodulerende eller antiangiogenetisk behandling og ikke har modtaget strålebehandling mod kæberne (13). Hvis patienterne har modtaget strålebehandling mod kæberne, er der tale om ORN. De første tilfælde af MRONJ blev i 2003 beskrevet af R. Marx (14). I 2005 er de første tilfælde af MRONJ beskrevet i Danmark (15,16).

Patienter, som udvikler MRONJ, er oftest i medicinsk behandling grundet osteoporose, brystcancer, prostatacancer eller myelomatose. Afhængigt af grundmorbus modtager patienterne enten behandling med bisfosfonat eller denosumab i lav-, adjuverende eller højdosis terapi. Det er kendt, at risikoen for

udvikling af MRONJ er sammenhængende med dosis, behandlingsperiode og præparat samt lokale eller systemiske risikofaktorer (13). Ud over denosumab og bisfosfonater er præparater såsom fx monoklonale antistoffer, tyrosinkinaseinhibitorer og immunsupprimerende medikamenter også associeret til udvikling af MRONJ (13,17).

Der er publiceret flere forslag til stadietildeling af MRONJ baseret på subjektive og objektive fund samt røntgenologiske forandringer (13). Den mest anvendte er publiceret af American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) og er gennem tiden videreudviklet (13). Den seneste publicerede stadietildeling er beskrevet i Faktaboks 1.

Patogenese

Den formodede årsag til udvikling af MRONJ er multifaktoriel, og der er flere hypoteser, som spiller ind. Af kendte faktorer er hæmning af knogleremodellering og angiogenese, inflammation og infektion, immundysfunktion og mulige genetiske prædisponerende faktorer (13).

De antiresorptive medikamenter påvirker osteoklastdannelsen, differentiering og funktion og påvirker derved knogleremodellering. Tillige er medikamenterne beskrevet at have en hæmmende effekt på angiogenesen og dermed påvirkning af blodtilførslen (13).

Det er fortsat uvist, om det er infektion og inflammation, som ligger forud for tandekstraktion, eller om det er tandeks-

FAKTABOKS 1

Stadietildeling af MRONJ, jf. AAOMS

- I risiko: Alle patienter, som modtager antiresorptiv medicin alene eller i kombination med antiangiogenetisk eller immunmodulerende medicin.
- Stadie 0: Subjektive symptomer, men uden klinisk blottet knogle, røntgenologiske forandringer i processus alveolaris.
- Stadie 1: Ingen subjektive symptomer, men klinisk blottet eller sonderbar knogle intraoralt, ingen kliniske tegn på infektion. Røntgenologiske forandringer i processus alveolaris.
- Stadie 2: Subjektive symptomer, klinisk blottet eller sonderbar knogle intraoralt, kliniske tegn på infektion. Røntgenologiske forandringer i processus alveolaris.
- Stadie 3: Subjektive symptomer, klinisk blottet eller sonderbar knogle intra- eller ekstraoralt. Røntgenologiske forandringer ud over processus alveolaris.

traktionen i sig selv, der er årsag til udviklingen af MRONJ (13).

De mulige subjektive, kliniske og røntgenologiske manifestationer samt differentialdiagnoser ses i henholdsvis Tabel 1 og 2.

Risikofaktorer

Risikoen for udvikling af MRONJ beskrives for lavdosisbehandling < 0,05 % samt for adjuverende og højdosisbehandling < 5 % (13). Lokale risikofaktorer kan være operationer i mundhulen, dentale infektioner, proteser eller anatomiske variationer som fx tori. Systemiske risikofaktorer er rygning, diabetes, immunologiske lidelser eller anden medicin såsom methotrexat eller kortikosteroider fx prednisolon (13).

Behandling

Der er foreslået flere behandlingsalgoritmer i forhold til stadiendeling af MRONJ (13,18). Der findes dog ikke enighed i litteraturen, nogle har en konserverende tilgang, hvor andre har en kirurgisk tilgang til behandling. Overordnet er der enighed om, at behandlingen skal tilstræbe infektions- og smertefrihed, minimere risiko for forværring af MRONJ samt opretholde patientens livskvalitet (13). På de respektive forfatters kæbekirurgiske afdelinger stiles der mod kirurgisk behandling af patienter diagnosticeret med MRONJ, når dette er muligt. Der tilsigtes at minimere risiko for forværring af symptomer og infektion, herved forværring af MRONJ-stadie. Studier har vist, at livskvaliteten stiger ved behandling og efterfølgende heling hos patienter diagnosticeret med MRONJ (19). Der er oftest bedre prognose ▶

Konserverende behandling af medicinsk relateret osteonekrose af kæberne

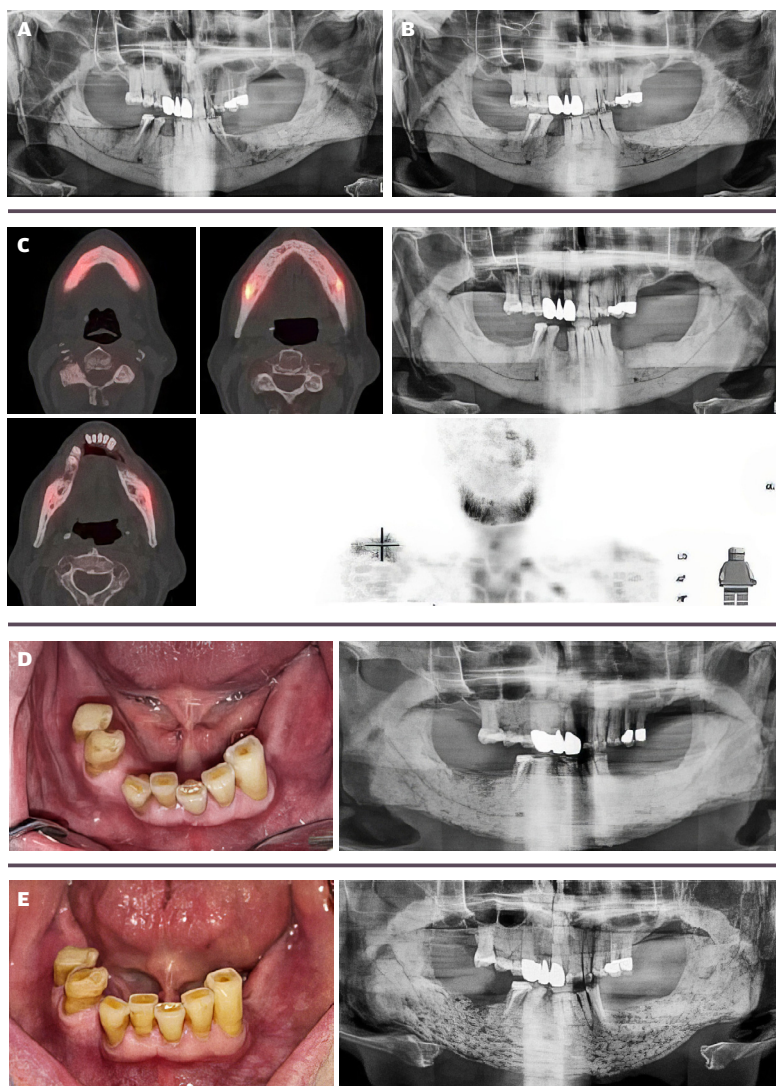


Fig. 2. 80-årig mand, myelomatose, diabetes type 2. 20 måneder zoledronsyre 4 mg hver 4. uge, kemoterapi. Der er ikke beskrevet kirurgi forud for udvikling af medicinsk relateret osteonekrose af kæberne (MRONJ). MRONJ diagnosticeret i forbindelse med, at der skulle fremstilles protese til underkæben. Ingen blottet knogle på noget tidspunkt. Værste visuel analog scale (VAS) 5, nuværende ingen smerter. Perioder med manglende sensibilitet svt. nervus alveolaris inferior, non-eksponeret MRONJ, stadie 3. Dalacin 300 mg 1 x 3, 4 perioder med behandling. God effekt af antibiotika. Alternativet til konserverende behandling er kirurgisk behandling, i dette tilfælde vil der være tale om en kontinuitetsresektion og indsættelse af patientspecifikt implantat. **A.** Initial røntgen ved første kontrol - sklerosering af corpus mandibularis. **B.** 6-måneders kontrolrøntgen - yderligere sklerosering af corpus mandibularis. **C.** 12-måneders kontrolrøntgen, yderligere sklerosering af corpus mandibularis med udtalt tegning af canalis mandibularis. Knogleskintigrafi viser opladning svarende til hele mandiblen. **D.** 2-års kontrol, klinisk foto uden blottet knogle, røntgen viser fortsat kraftig sklerosering af mandiblen, men nu begyndende osteolytiske områder. **E.** 3-års kontrol, klinisk foto fortsat uden blottet knogle eller tegn på infektion. Røntgen viser nu overvejende osteolytiske forandringer i mandiblen.

Fig. 2. An 80-year-old man with myeloma and type 2 diabetes. Received zoledronic acid 4 mg every 4 weeks and chemotherapy for 20 months. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) was diagnosed during prosthesis preparation for the lower jaw. No exposed bone at any point. Worst Visual Analog Scale (VAS) pain score was 5, currently no pain. Periods of decreased sensitivity in the inferior alveolar nerve area. Diagnosed with non-exposed MRONJ, stage 3. Treated with Clindamycin 300 mg 1 x 3 daily, four cycles of treatment. Good response to antibiotics. The alternative to conservative treatment is surgical treatment, involving continuity resection and the use of patient specific implants. **A.** Initial X-ray at the first check-up - sclerosis of the mandibular body. **B.** 6-month follow-up X-ray - further sclerosis of the mandibular body. **C.** 12-month follow-up X-ray - extensive sclerosis of the mandibular body with pronounced marking of the mandibular canal. Bone scintigraphy shows activity in the entire mandible. **D.** 2-year follow-up - clinical photo without exposed bone, X-ray still shows marked mandibular sclerosis but now with beginning osteolytic areas. **E.** 3-year follow-up - clinical photo still without exposed bone or signs of infection. X-ray now shows predominantly osteolytic changes in the mandible.

for kirurgisk behandling af MRONJ sammenlignet med ORN, da bløddelene ikke ved MRONJ er kompromitterede i samme omfang. Behandling af MRONJ beror på kliniske undersøgelser i kombination med røntgen og er selvfølgelig afhængig af patientens ønske samt patientens almenne tilstand. Målet er at opnå symptom- og infektionsfrie forhold samt efterfølgende rehabilitering gerne med fastsiddende løsninger om muligt.

Konserverende behandling

Konserverende behandling af MRONJ er aktuell, hvis patienten selv fravælger operation, eller hvis patienten ikke kan gen-

nemgå kirurgi enten grundet omfanget af MRONJ, eller at patientens almentilstand er for dårlig til kirurgi og/eller generel anæstesi. Den konserverende behandling består i skylning med klorhexidin, antibiotisk behandling, smertestillende, fjernelse af løse sekvestre og opfølgning (Fig. 2).

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling af MRONJ består af mindre eller større resektioner med eller uden behov for stilkede lapper eller patientspecifik osteosyntesemateriale. Patienttilfældet, som er præsenteret her i artiklen, hører til sjældenhederne, der udfø-

Operativ behandling af medicinsk relateret osteonekrose af kæberne

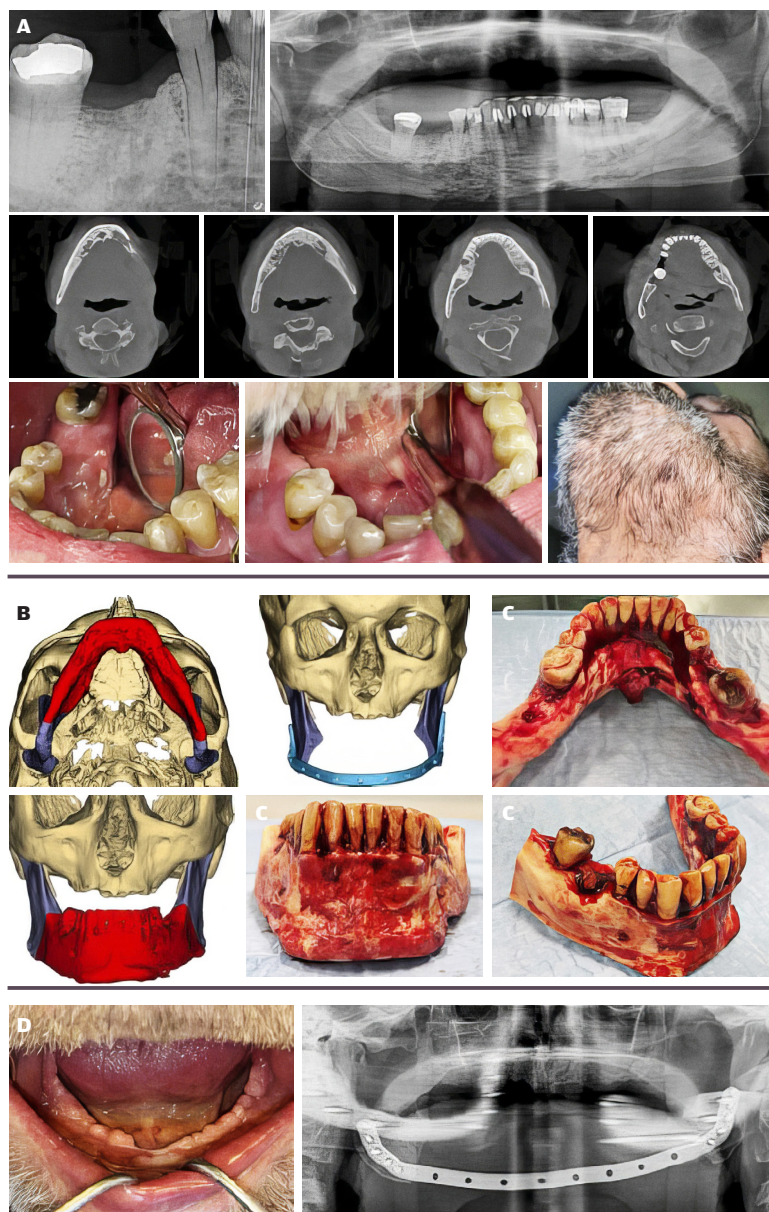


Fig. 3. 65-årig mand, osteoporose, 88 måneders behandling med alendronat 70 mg x 1 pr. uge, ryger 20 cigaretter ved diagnostidspunktet, ophører dog inden operation. Alkoholoverforbrug, 6- fjernet starten af 2020 grundet fraktur. **A.** VAS 0 ved initial undersøgelse, modtog på daværende tidspunkt antibiotikum. Nedsat og ændret sensibilitet svarende til innervationsområdet af nervus alveolaris inferior bilateralt, uændret trods antibiotikum. Tidligere periodevis kraftige smerter VAS 7-8 behandlet med antibiotikum med god effekt, udskrevet fra egen tandlæge. Røntgen viser osteolyse svarende til hele corpus mandibularis. Blottet knogle bilateralt i molarregioner, tre områder med 2x2 mm blottet knogle. Ekstraoral fistel submandibulært. MRONJ, stadie 3. **B.** ProPlan præsenteret, hvor der skal foretages resektion svarende til det røde område. **C.** Resekatat, nekrotisk mandibel. Behandlet med intravenøs cefuroxim 1,5 g x 3 dagligt, til udskrivning to døgn postoperativt. Herefter overgået til amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg x 3 dagligt, 10 døgn. Suturfjernelse 14 dage postoperativt. **D.** Afslutningsvis i præsentationen ortopantomografi og intraoral healing af mucosa ved 6-måneders kontrol.

Fig. 3. A 65-year-old man with osteoporosis, 88 months of treatment with alendronate 70 mg once a week. Smoking 20 cigarettes per day at the time of diagnosis but quit before surgery. History of alcohol overuse. Six teeth removed in 2020 due to fracture. **A.** Initial VAS pain score 0, was on antibiotics at the time. Reduced and altered sensation in the innervation area of the inferior alveolar nerve bilaterally, unchanged despite antibiotics. Previously had periods of severe pain (VAS 7-8) treated with antibiotics with good effect, prescribed by the dentist. X-ray shows osteolysis throughout the mandibular body, intraoral exposed bone bilaterally in the molar regions, three areas with 2x2 mm exposed bone. Submandibular extraoral fistula. MRONJ stage 3. **B.** Presented ProPlan showing resection corresponding to the red area. **C.** Resected tissue, necrotic mandible. Treated with intravenous cefuroxim 1.5 g 3 times daily, switched to amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg 3 times daily for 10 days. Suture removal 14 days postoperatively. **D.** Panoramic X-ray and intraoral mucosal healing at the 6-month follow-up.

res oftest mindre resektioner evt. i kombination med amotio (Fig. 3).

Forebyggelse

Forebyggende behandling og dermed minimering af risikoen for MRONJ er yderst vigtig:

- Information og uddannelse af patienten i opretholdelse af god mundhygiejne og minimering af infektion – herunder få foretaget løbende caries-/fyldningsterapi, protetisk samt endodontisk behandling (20). Bedre patientens almene tilstand om muligt ved at seponere rygning og optimering af evt. diabetesbehandling.
- Grundig anamnese og gennemgang af patientens medicin for verificering af nuværende og – mindst lige så vigtigt –

tidligere antiresorptiv behandling. Herefter klarlægning af årsagen til antiresorptiv behandling samt perioden, hvor denne er administreret.

- Kirurgi, herunder tandekstraktion efter opstart af behandling. Afhængigt af dosis og behandlingsperiode udføres kirurgi enten på kæbekirurgiske afdelinger på hospitaler, af kæbekirurger i privat praksis eller hos alment praktiserende tandlæger. Ligeledes afhængigt af dosis og behandlingsperiode udføres kirurgi under antibiotikumdække, præ- og postoperativt, med primær tensionsfri suturering og daglig skylning med klorhexidin i helingsperioden (13,20). Det er vigtigt at kontrollere slimhindeheling efter kirurgi og tandekstraktion samt henvise til kæbekirurgisk afdeling på hospital, hvis der ikke ses heling efter fire uger. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

OSTEORADIONECROSIS, AND MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Osteoradionecrosis (ORN) and medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) can, despite their different aetiologies, present with similar clinical, radiological, and histological findings but are different pathologically. The pathophysiology of the conditions remains partially unknown, and diagnosis and treatment are often complex.

Treatment can be demanding for patients and doctors alike, and the quality of life can be significantly affected both before, during, and after treatment. The purpose of this article is to provide an overview of the two inflammatory conditions, discuss etiology, histopathology, clinical and radiological presentations, as well as discuss treatment options and prevention.

LITTERATUR

1. Epstein JB, Rea G, Wong FL et al. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 1987;10:48-54.
2. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983;41:283-8.
3. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L et al. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol* 2019;58:1373-7.
4. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M et al. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J* 2018;68:22-30.
5. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 2003;25:181-6.
6. Delanian S, Lefai JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 2004;73:119-31.
7. Hopewell JW. Radiation-therapy effects on bone density. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:208-11.
8. Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:540-4; discussion 5-6.
9. Reuther T, Schuster T, Mende U et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:289-95.
10. Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001;61:223-31.
11. Niimi A, Fujimoto T, Nosaka Y et al. A Japanese multicenter study of osseointegrated implants placed in irradiated tissues: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:259-64.
12. Pedersen TO, Xing Z, Finne-Wistrand A et al. Hyperbaric oxygen stimulates vascularization and bone formation in rat calvarial defects. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013;42:907-14.
13. 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.
14. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
15. Diernæs M, Nørholt S. Bisphosphonat-associeret osteonecrose: et nyt fænomen. *Tandlægebladet* 2006;110:972-7.
16. Neumann B, Gregersen H. Bisphosphonat-inducerede knoglenekroser i kæberne. *Tandlægebladet* 2005;109:718-21.
17. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab – a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127:289-99.
18. Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V et al. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig* 2018;22:597-615.
19. Giudice A, Barone S, Diodati F et al. Can surgical management improve resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw at early stages? A prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg* 2020;78:1986-99.
20. Nicolatou-Galitis O, Schiodt 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.