

Læs hele programmet
og tilmeld dig på
Tandlaegeforeningen.dk
eller scan QR-koden



Tandlægeforeningen inviterer til digital konference

Digitalisering af tandklinikken – hvad kan du vente?

Er du nysgerrig på, hvordan den nyeste teknologi kan hjælpe dig med at arbejde smartere og mere sikkert? Så tag dine kollegaer med på konferencen:

Digitalisering af tandplejen i Danmark og resten af verden – hvad kan vi vente?

Fredag den 1. september 2023 i
Tivoli Hotel & Congress Center

Du kan deltage i konferencen uanset, om du er medlem eller ej.

Her får du en opdatering på de digitale muligheder inden for bl.a.:

- **guidet endodonti.**
- **protetik nu og i fremtiden.**
- **3D-print i almen praksis.**
- **fremtidens journalsystem.**

Efter de faglige indslag kan du nyde en god 3-retters middag og førsteklases underholdning.

Vi glæder os til at se dig!

To meget interessante artikler

Det er godt nok blevet sommer og ferietid, hvor vi har andre prioriteter end de rent faglige. Men, kære læsere, læg mærke til de to faglige artikler, som vi bringer i dette nummer. De to artikler er: 1) ”Medicinrelateret osteonekrose efter adjuverende eller højdosis antiresorptiv behandling” og 2) ”Sundhedsperson eller sælger”.

Patienter med medicinrelateret osteonekrose som følge af antiresorptiv behandling omfatter en lille gruppe af vore patienter, men da behandlingsmulighederne stadig udvikles, øges antallet af disse patienter. Artiklen, som er et retrospektivt kohortestudie, beskriver patientgruppen, de hyppigste årsager til udvikling af sygdommen i kæberne, hvordan sygdommen behandles, og under hvilke omstændigheder heling kan opnås. Da patienternes livskvalitet virkelig er på spil, er det vigtigt, når man møder denne gruppe medicinske patienter i klinikken, at have fokus på blotet knogle, uforklarlige smerter, nedsat sensibilitet og løsning af tænder. Tandlæger i primærsektoren har således en betydelig rolle med hensyn til at identificere disse patienter og i sammenhæng med sekundærsektoren gennem behandling at medvirke til at sikre patienternes livskvalitet.

Den anden artikel vedrører udelukkende klinikker i primærsektoren. Det er en norsk undersøgelse, som blev publiceret i Den Norske Tannlegeforenings tidsskrift, ”Tidende”. Den beskriver udviklingen i Norge, hvor den stigende kommerialisering i den private tandplejesektor og den stigende merkantilisering af tandplejen medfører, at patienterne bliver betragtet som forbrugere og tandplejedydelserne som varer. Problemet, der rejses, er således: Er tandlægen en sundhedsperson eller sælger? I artiklen eksemplificeres dette spørgsmål. Læserne kan selv drage sammenligninger med danske forhold med henblik på at vurdere, om den voksende markedsorientering står i fare for at undergrave vores professions rolle og status som sundhedsdisciplin. ♦



NILS-ERIK FIEHN

Ansvarshavende og faglig-videnskabelig redaktør

ABSTRACT

INTRODUKTION OG FORMÅL - Medicinrelateret osteonekrose i kæberne (MRONJ) er en bivirkning til anti-resorptiv behandling (AR). Copenhagen ONJ Cohort har siden 2005 systematisk registreret patienter med MRONJ henvist til Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet. Formålet med studiet er at præsentere demografiske data og kæbekirurgisk behandling af patienter med MRONJ i højdosis AR (HDAR) eller adjuverende AR (ADAR) i perioden 2005-2021.

MATERIALE OG METODE - Studiet er et retrospektivt kohortestudie baseret på longitudinelle registeroplysninger.

RESULTATER - Samlet indgår 356 patienter med MRONJ i studiepopulationen, 327 i HDAR og 29 i ADAR. Patienterne er overvejende i AR i relation til myelomatose, bryst- eller prostatakraft. Kvinder udgør 62 % fordelt på 60 % i HDAR og 86 % i ADAR. Gennemsnitsalderen ved indledende besøg er 68,7 år for patienter i HDAR og 71,0 for patienter i ADAR. I henholdsvis 58 % (HDAR) og 62 % (ADAR) af tilfældene er osteonekrosen lokaliseret i mandiblen. Blokresektion og sekvestrektomi er de hyppigst anvendte metoder i behandlingen. Den gennemsnitlige levetid efter indledende besøg i afdelingen er 15,7 måneder længere for kirurgisk behandlede patienter sammenlignet med konservativt behandlede.

KONKLUSION - Epidemiologien og ætiologien bag MRONJ er kompleks. Behandlingen af MRONJ skal tage udgangspunkt i individuelle overvejelser, og sammenhængen mellem kirurgi, livskvalitet og levetid bør undersøges nærmere.

EMNEORD

Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw | denosumab | bisphosphonates | oral surgical procedures



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

IBEN AMTOFT POULSEN
iben.poulsen@regionh.dk

Medicinrelateret osteonekrose i kæberne efter adjuverende eller højdosis antiresorptiv behandling

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

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

THOMAS KOFOD, cheftandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, ph.d., Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 1. maj 2023

Tandlægebladet 2023;127:588-601



EDICINRELATERET OSTEONEKROSE i kæberne (MRONJ) er en alvorlig bivirkning til anti-resorptiv behandling (AR). AR anvendes til medicinsk behandling og forebyggelse af knoglesygdomme, typisk i højdosis indenfor kræftbehandling og lavdosis i forbindelse med behandling af osteoporose. AR består overvejende af bisfosfonater samt antistoffet denosumab. I Danmark er bisfosfonater blevet anvendt i forbindelse med behandling og forebyggelse af osteoporose siden 1995 og som intravenøs kræftbehandling siden 1997 (1,2). Denosumab har været anvendt siden 2011 (1). Det første internationale tilfælde af MRONJ blev beskrevet af Marx i 2003 (3), definition og stadietildeling ses i Faktaboksen.

I Danmark blev der i 2021 solgt anti-resorptiv medicin til 112.175 personer i primærsektoren, heraf bisfosfonater til 99.180 og denosumab til 13.915 personer (4). Til sygehussektoren blev der samme år solgt 1.030 Defineret Døgn Dosis værdier (DDD) bisfosfonater og 5.458 DDD denosumab (4).

Litteraturen beskriver betydelige variationer i den estimerede incidens og risiko for at udvikle MRONJ blandt kræftpatienter i højdosis AR (HDAR) eller adjuverende AR (ADAR). Afhængigt af bagvedliggende sygdom, polyfarmaci, dosis og varighed af behandlingen estimeres risikoen til at ligge mellem 1-18 % (5-8). Ifølge en metaanalyse er denosumab forbundet med en signifikant højere risiko for udvikling af MRONJ ift. bisfosfonater (9), andre studier kan ikke påvise denne forskel (5,10).

Definition og stadieinddeling af medicinrelateret osteonekrose i kæberne (8).

Medicinrelateret osteonekrose i kæberne defineres på baggrund af nuværende eller tidligere behandling med antiresorptiv medicin alene eller i kombination med immunmodulatorer eller antiangiogenetiske medikamenter. Eksponeret eller søndérbar knogle i mere end 8 uger. Ingen tidligere strålebehandling mod kæber eller metastaser i kæberne.

Stadie

i risiko	Patienter, som modtager eller har modtaget antiresorptiv medicin	i risiko	Patienter, som modtager eller har modtaget antiresorptiv medicin
0	<p>Ingen eksponeret eller søndérbar nekrotisk knogle, men non-specifikke symptomer eller radiologiske fund</p> <p><i>Symptomer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tandsmerter uden dental sygdom • Smerter i kæben, som kan stråle til temporomandibulære regio • Sinussyptomer • Ændret neurosensorisk funktion <p><i>Kliniske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Løsning af tænder uden kronisk parodontal sygdom • Intraoral eller ekstraoral hævelse <p><i>Radiologiske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accentueret lamina dura og/eller mindsket parodontalt ligament • Manglende knogleheling i ekstraktionsalveole • Osteosklerose i processus alveolaris • Osteolyse i processus alveolaris, som ikke skyldes parodontal sygdom • Fortykket sinusmembran 	2	<p>Eksponeret nekrotisk knogle eller fistel, hvorigennem knogle kan sonderes hos symptomatiske patienter med tegn på infektion</p> <p><i>Symptomer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tandsmerter uden dental sygdom • Smerter i kæben, som kan stråle til temporomandibulære regio • Sinussyptomer • Ændret neurosensorisk funktion <p><i>Kliniske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Løsning af tænder uden kronisk parodontal sygdom • Intraoral eller ekstraoral hævelse • Blottet nekrotisk knogle eller fistel, hvor knoglen kan sonderes <p><i>Radiologiske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accentueret lamina dura og/eller mindsket parodontalt ligament • Manglende knogleheling i ekstraktionsalveole • Osteosklerose i processus alveolaris • Osteolyse i processus alveolaris uden parodontal sygdom • Fortykket sinusmembran
1	<p>Eksponeret nekrotisk knogle eller fistel, hvorigennem knogle kan sonderes hos asymptomatiske patienter uden tegn på infektion</p> <p><i>Kliniske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Løsning af tænder uden kronisk parodontal sygdom • Blottet nekrotisk knogle eller fistel, hvor knogle kan sonderes <p><i>Radiologiske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Accentueret lamina dura og/eller mindsket parodontalt ligament • Manglende knogleheling i ekstraktionsalveole • Osteosklerose i processus alveolaris • Osteolyse i processus alveolaris, som ikke skyldes parodontal sygdom • Fortykket sinusmembran 	3	<p>Eksponeret nekrotisk knogle eller fistel, hvorigennem knogle kan sonderes hos symptomatiske patienter med tegn på infektion og en eller flere af følgende:</p> <p><i>Kliniske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eksponeret nekrotisk knogle, der rækker udover processus alveolaris • Patologisk fraktur • Ekstraoral fistel • Oroantral eller oronasal kommunikation <p><i>Radiologiske fund</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteolyse til basis mandibularis eller kommunikation til sinus maxillaris • Patologisk fraktur • Oroantral eller oronasal kommunikation

MRONJ er beskrevet til at opstå indenfor få måneder til år efter opstart af AR, men der ses en tydelig sammenhæng mellem behandlingens dosis og varighed (6,8,11,12). Symptomerne ved MRONJ kan være blottet knogle, smerter, intra- eller ekstraoral fistel, oroantral eller oronasal kommunikation, ændret sensibilitet, infektion og/eller patologisk fraktur (8).

Derudover kan de afledte bekymringer i forhold til tænder og knogle påvirke den enkelte patients livskvalitet (Quality of Life, QoL) (12-14). QoL og generne forværres med progrediering af MRONJ (12).

ADAR og HDAR bliver primært anvendt til behandling af patienter med myelomatose, bryst- og prostatakræft samt nogle ▶

former for nyre- og lungekræft. Patienter med disse kræftsygdomme er i særlig risiko for at udvikle en række skeletrelaterede hændelser (skeletal related events, SRE) (1,15). SRE dækker bl.a. over patologiske frakturer, tværsnitsyndrom, malign hyperkalciæmi samt behov for palliativ stråleterapi mod knogler og behov for ortopædkirurgiske interventioner (16,17).

Myelomatose påvirker knoglerne hos op mod 80-90 % af alle diagnosticeret med sygdommen (16). Knoglepatologien medfører et reduceret indhold af knogleminerale, tab af trabekulær knogle, risiko for osteolytiske læsioner og knoglesmerter. Bryst- og prostatakraft er karakteriseret ved en høj forekomst af knoglemetastaser med risiko for komplikationer i form af SRE. Derudover kan behandlingen med antineoplastiske midler og stråleterapi medføre dysreguleret knogleremodellering, ligesom antihormoner, der sigter mod en blokering eller reduktion af kønshormoner, er associeret med knogletab (18).

Bisfosfonater og desonumab har en dokumenteret effekt på knoglemetabolismen og reducerer samt forsinker signifikant risikoen for ovennævnte SRE (11). Derudover reducerer

AR patientens smerter og bidrager positivt til den enkeltes QoL (11).

Virkningsmekanismen ved bisfosfonater og denosumab er forskellig, men medfører begge en reduktion i antallet og aktiviteten af osteoklaster, hvorved knogleresorptionen og den kræftinducerede knogledestruktion formindskes (8,19). Den normale nedbrydning af knoglevævet mindskes, mineraltætheden i knoglevævet øges, og svage steder i den trabekulære knogle nedsættes (8,19).

Behandling med ADAR og HDAR er som nævnt associeret med en risiko for at udvikle MRONJ. MRONJ er imidlertid en patologisk tilstand, hvis patogenese stadig er under udredning mhp. at styrke evidensen i forbindelse med epidemiologi, risikofaktorer, diagnostik, udredning, behandling samt sygdommens indvirkning på QoL. Udover dosis og varighed af behandlingen viser tidligere studier, at risikoen for udvikling af MRONJ kan associeres med bl.a. operationer i mundhulen (herunder tandeekstraktioner), dentale infektioner, alder, køn, kemoterapi, komorbiditeter (diabetes, anæmi, autoimmune sygdomme,

Patienter diagnosticeret med medicinrelateret osteonekrose i kæberne

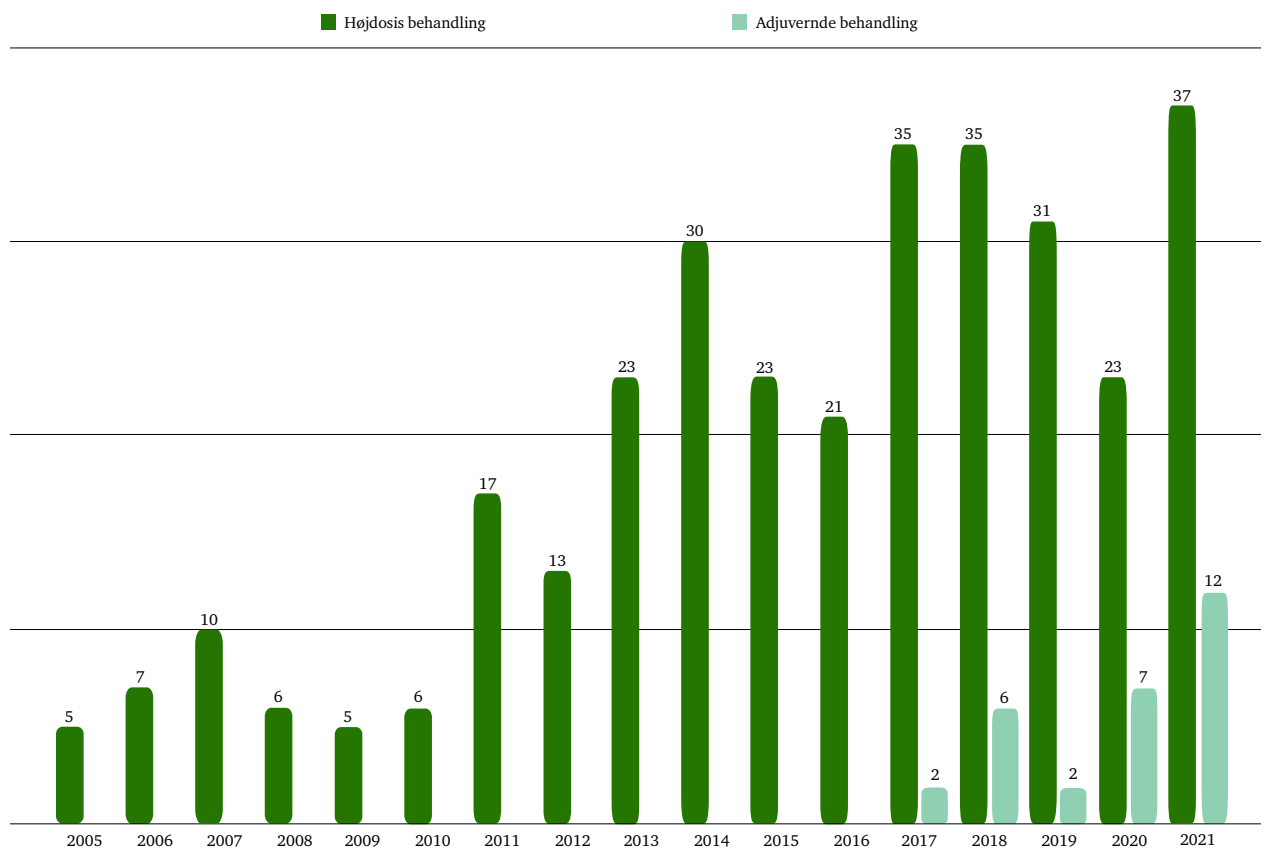


Fig. 1. Antal af patienter diagnosticeret med medicinsk relateret osteonekrose i kæberne pr. år, 2005-2021, opdelt i adjuverende og høj dosis antiresorptiv behandling.

Fig. 1. Number of patients diagnosed with medication-related osteonecrosis of the jaws per years, 2005-2021, divided into adjuvant and high-dose antiresorptive treatment.

herunder reumatoid arthritis), kræfttype, overvægt, vitamin D-mangel, immunmodulerende behandling (methotrexat, kortikosteroider), rygning og alkohol (8,20-22).

Formålet med dette studie er at bidrage med en udførlig beskrivelse af patientgruppen, der har udviklet MRONJ på baggrund af ADAR eller HDAR, herunder at dokumentere behandlingseffekten efter henvisning til Afdeling for Kæbekirurgi (AKK), Rigshospitalet, Københavns Universitets Hospital.

MATERIALE OG METODE

Studiepopulationen er baseret på patienter registreret i Copenhagen ONJ Cohort efter henvisning til AKK, Rigshospitalet, med MRONJ. Formålet med Copenhagen ONJ Cohort er systematisk at indsamle longitudinelle oplysninger om patienter med MRONJ for at kunne beskrive epidemiologien, risikofaktorer, prognose og metoder til behandling og rehabilitering.

Siden etableringen af kohorten i 2005 er der indsamlet oplysninger om køn, alder, rygning, diabetes, smertescor, funktionsniveau, højde, vægt, medicinering, varighed og årsag til AR, formodet årsag til udvikling af MRONJ samt stadieinddeling. Derudover indeholder kohorten optegnelser over forskellige anvendte interventioner til behandling af MRONJ. Der er followup svarende til 14 dage, 1, 3, 6 og 12 måneder postoperativt. Ved followup er der indhentet oplysninger om heling, intra- og ekstraorale forhold, smerter, funktionsniveau og stadie.

Dette retrospektive kohortestudie er en gennemgang af patientdata fra Copenhagen ONJ Cohort registreret i perioden januar 2005 frem til januar 2022. Alle patienter med MRONJ i relation til HDAR eller ADAR er inkluderet. HDAR-behandling inkluderer intravenøs (i.v.) zoledronsyre 4 mg hver 3.-7. uge, bondonat 50 mg dagligt per os, pamidronat 30 mg i.v. månedligt eller denosumab 120 mg subkutant (sc) hver 3.-4. uge. ADAR inkluderer zoledronsyre 4 mg i.v. hver 3.-6. måned eller 120 mg denosumab sc hver 3.-6. måned.

Resultaterne af den deskriptive analyse er præsenteret som frekvens med angivelse af procenter (%) for kategoriske data og som gennemsnit med standardafvigelse (SD) og/eller konfidensinterval (CI) for kontinuerte data. Den gennemsnitlige behandlingsperiode med antiresorptiver er beskrevet som en akkumulation af samtlige antiresorptiver frem til diagnosen af MRONJ. Som følge af komorbiditet, tidligere sygdomme, bivirkninger, sygdomsprogression eller sygdomsbedring kan patienten have modtaget forskellige præparater eller doser. Patienten i HDAR kan således have modtaget ADAR eller lavdosis AR (LDAR), og patienten i ADAR kan have modtaget LDAR. Simple sammenligninger er foretaget vha. tosidet t-test eller χ^2 , og signifikansniveauet er sat til 5 %. Alle analyser er foretaget vha. Microsoft Excel version 2016.

Samtlige patienter i kohorten har underskrevet en samtykkeerklæring til anvendelse af data og billedmateriale i forbindelse med forskning og publicering. Der foreligger godkendelse fra Videnscenter for Dataanmeldelse, journal-nr.: P-2022-856.

RESULTATER

Copenhagen ONJ Cohort har i perioden januar 2005 til januar 2022 registreret 597 patienter, der har udviklet MRONJ efter

Klinisk relevans

Osteonekrose i kæberne er en alvorlig bivirkning til antiresorptiv behandling, og kendskab til patientgruppen med henblik på tidlig opsporing og behandling er afgørende. I takt med at behandlingsmulighederne forbedres, udvikler stadig flere patienter MRONJ. Behandling med kemoterapi, steroider og methotrexat samt nyere medikamenter som monoclonale antibodies og proteinkinasehæmmere ser alle ud til at kunne påvirke udviklingen af MRONJ. Når den medicinske patient møder i klinikken, er det derfor særlig vigtigt at have opmærksomhed på områder med spontant opstået blottet knogle, uforklarlige smerter, sensitivitetpåvirkning og løsning af tænder. Ligeledes er det vigtigt at behandle infektionstilstande og henvise for fjernelse af ikkebevaringsværdige tænder.

AR. Ud af de 597 patienter har 327 været i HDAR og 29 i ADAR. Denne gruppe udgør studiepopulationen; Fig. 1 viser antallet af henvisninger pr. år.

Den overvejende årsag til HDAR og ADAR er bryst- og prostatakræft samt myelomatose. Som det fremgår af Tabel 1, er den gennemsnitlige alder ved indledende besøg for patienter i HDAR 68,7 år (SD \pm 10,5; range 35-92) og 71,0 år (SD \pm 7,7; range 51-89) for patienter i ADAR. Kvinder udgør 60 % (n = 195) af patienterne i behandling med HDAR og 86 % (n = 25) i ADAR.

Patienter i behandling med HDAR har i 47 % (n = 155) af tilfældene modtaget bisfosfonater, 39 % (n = 127) har modtaget denosumab, og 14 % (n = 45) af patienterne har i behandlingsperioden skiftet fra bisfosfonater til denosumab eller omvendt. Den gennemsnitlige behandlingstid inden symptomdebut er for bisfosfonater 32,4 mdr. (SD \pm 25,2; range 1-144) og for denosumab 26,6 mdr. (SD \pm 20,5; range 1-62). For patienter behandlet med både bisfosfonater og denosumab har den gennemsnitlige behandlingstid været 56,4 mdr. (SD \pm 32,5; range 6-125) inden symptomdebut.

I alt har 86 % (n = 25) af patienterne i ADAR modtaget bisfosfonater, og 14 % (n = 4) har modtaget denosumab. Ingen af patienterne i ADAR har skiftet fra bisfosfonater til denosumab eller omvendt i løbet af behandlingsperioden. Den gennemsnitlige behandlingstid med ADAR til registrering af MRONJ er for bisfosfonater 35,3 mdr. (SD \pm 24,5, range 12-132) og for denosumab 42,8 mdr. (SD \pm 22,0, range 21-72). Samlet er 64 % (n = 207) af patienterne i HDAR i samtidig behandling med cytostatika, og 52 % (n = 170) modtager systemisk steroidbehandling. Ved ADAR er 62 % (n = 18) og 24 % (n = 7) i samtidig behandling med henholdsvis kemoterapi og systemiske steroider.

Andelen af rygere er 28 % (n = 91) for patienter i HDAR og 38 % (n = 11) for patienter i ADAR. Respektive 13 % (n = 41) og 7 % (n = 2) er registreret med diabetes.

Udviklingen af MRONJ er oftest forudgået af tandekstraktion, i 48 % (n = 156) af tilfældene ved HDAR og 59 % ▶

Copenhagen ONJ Cohort, 2005-2021, patienter i høj eller adjuverende dosis

	HDAR ^a (n = 327)	ADAR ^b (n = 29)
Køn (%)		
• Kvinder	195 (60)	25 (86)
• Mænd	132 (40)	4 (14)
Mean alder ved første undersøgelse i år (SD^c; Range)	68,7 (± 10,5; 35-92)	71,0 (± 7,7, 51-89)
Grundmorbus^d (%)		
• Brystkræft	165 (50)	22 (76)
• Prostatakræft	78 (24)	4 (14)
• Myelomatose	65 (20)	2 (7)
• Nyre- og lungetumorer	20 (6)	1 (3)
• Andre maligne sygdomme	7 (2)	-
Rygning (%)		
• Ja	91 (28)	11 (38)
Diabetes (%)		
• Ja	41 (13)	2 (7)
Kemoterapi (%)		
• Ja	207 (63)	18 (62)
Steroidbehandling (%)		
• Ja	170 (52)	7 (24)
Stadie ved indledende undersøgelse (manglende data)	1,91 (15)	2,38 (3)
VAS^e ved indledende undersøgelse (manglende data)	2,99 (47)	3,15 (4)
Antiresorptiv^f(%)		
• Bisfosfonater, heraf:	155 (47)	25 (86)
- Zoledronsyre	115	24
- Pamidronat	28	1
- Ibandronsyre	28	-
- Denosumab	127 (39)	4 (14)
- Bisfosfonater og denosumab	45 (14)	-
Mean tid i mdr. fra behandlingsstart til symptomdebut (SD^c; Range)		
• Bisfosfonater	32,4 (± 25,2; 1-144)	35,3 (± 24,5; 12-132)
• Denosumab	26,6 (± 20,5; 1-62)	42,8 (± 22,0; 21-72)
• Bisfosfonater og denosumab	56,4 (± 32,5; 6-125)	-
Forudgående årsag til MRONJ (%)		
• Tandekstraktion	156 (48)	17 (59)
• Relateret til protese	19 (6)	1 (3)
• Spontan	107 (33)	4 (14)
• Relateret til implantat	6 (2)	2 (7)
• Andet (tyggeskade, rodbehandling, bro, parodontitis, intubation, retineret tand)	19 (6)	5 (17)
• Ikke registreret	20 (6)	-
Lokation af blottet knogle (%)		
• Mandiblen	188 (58)	18 (62)
• Maksillen	107 (32)	10 (35)
• Mandibel og maksil	32 (10)	1 (3)
Kirurgisk intervention (%)		
• Ja	265 (81)	25 (86)
• Nej	62 (19)	4 (14)

Tabel fortsættes på næste side ▶

	HDAR ^a (n = 327)	ADAR ^b (n = 29)
Type kirurgi^d (%)		
• Sekvestrektomi	222 (84)	14 (48)
• Blokresektion	200 (75)	20 (69)
• Kontinuitetsresektion	8 (3)	-
• Knogleafglatning	68 (26)	8 (28)
• Rekonstruktionsskinne	14 (5)	4 (14)
• Corpus adiposum	52 (20)	3 (10)
• Temporalislap	3 (1)	1 (3)
Manglende heling/recidiv efter kirurgi (%)		
• Samlet	48 (18)	3 (12)
• 2005-2016 ^f	33 (27)	
• 2017-2021 ^g	15 (11)	
Konservativt fulgt (%)		
• Spontan heling	3 (5)	3 (75)

^a Højdos antiresorptiv behandling (HDAR), ^b Adjuverende antiresorptiv behandling (ADAR), ^c Standard Deviation (SD), ^d Kan svare ja til flere, ^e Visuel Analog Skala (VAS), ^f Opererede (n = 123), ^g Opererede (n = 143)

Tabel 1. Karakteristika af patienter registreret i Copenhagen ONJ Cohort i perioden 2005-2021 pga. høj eller adjuverende dosis antiresorptiv behandling beskrevet ved fordelingen af demografiske, medicinske og kirurgiske variabler.

Table 1. Characteristics of patients registered in the Copenhagen ONJ Cohort, 2005-2021 due to high or adjuvant-dose antiresorptive treatment described by the distribution of demographic, medical and surgical variables.

(n = 17) ved ADAR. Hos henholdsvis 33 % (n = 107) og 14 % (n = 4) var årsagen til henvisning og registrering af MRONJ spontant opstået osteonekrose. Samlet præsenteres 58 % (n = 206) af tilfældene med MRONJ i mandiblen.

Behandling og outcome i relation til patienter i HDAR

Patienter henvist med MRONJ relateret til HDAR har i 81 % (n = 265) af tilfældene gennemgået et kirurgisk indgreb, hvoraf 18 % (n = 48) ikke opnår tilstrækkelig heling efter første operation.

Tabel 2 viser, at der er signifikant flere patienter med diabetes i gruppen, der heler (P < 0,05), MRONJ-stadiet er signifikant lavere ved indledende undersøgelse (P < 0,05), og signifikant færre er i denne gruppe blevet behandlet med kemoterapi (P < 0,05) og/eller systemiske steroider (P < 0,001). Derudover viser undersøgelsen ingen signifikant forskel mellem grupperne i forhold til køn, alder, grundmorbus, smertescore ved indledende undersøgelse, AR, forudgående årsag til MRONJ og typen af kirurgisk intervention.

Ved studiets opførelse er 232 patienter afgang ved døden i gennemsnit 25,0 måneder (SD ± 17,9, range 0,4-186) efter indledende besøg i afdelingen. Heraf har 179 patienter gennemgået et kirurgisk forløb med en gennemsnitlig levetid efter indledende besøg på 28,5 måneder (SD ± 27,0, range 1,8-186) og en median på 19,7 måneder.

I alt er 62 patienter svarende til 19 % blevet fulgt konservativt, heraf har 5 % (n = 3) opnået spontan heling. Af de konservativt behandlede patienter er 87 % (n = 53) ved studiets opførelse afgang ved døden. Den gennemsnitlige levetid efter indledende besøg var for denne gruppe 12,8 mdr. (SD

± 13,4; range 0,4-57,1) med en median på 6,3 mdr. Den gennemsnitlige levetid efter indledende besøg var 15,7 mdr. længere for opererede patienter i forhold til konservativt behandlede (P < 0,001) Tabel 3. Oddsene for at leve længere end 24 måneder efter indledende besøg i afdelingen er 2,7 (CI 1,3; 5,6) gange højere for kirurgisk behandlede patienter i forhold til konservativt behandlede. Ved sammenligning af patienter i HDAR, der har gennemgået et kirurgisk forløb med konservativt behandlede patienter, er der statistisk signifikant forskel i grundmorbus, AR og varighed af behandlingen (P < 0,05). Derudover viser undersøgelsen ingen statistisk signifikant forskel mellem grupperne Tabel 4.

Behandling og outcome i relation til patienter i ADAR

Af de 29 patienter, der er registreret med MRONJ på baggrund af ADAR, har 86 % (n = 25) gennemgået en kirurgisk intervention. To patienter svarende til 8 % opnår ikke heling efter første operation, hvor et tilfælde skyldes infektion omkring indsat osteosyntesemateriale. Ud af de 14 % (n = 4), der ikke opereres, har 75 % (n = 3) opnået spontan heling.

Ved studiets opførelse er 18 % (n = 5) af patienterne i ADAR afgang ved døden, heraf er en behandlet konservativt. Den gennemsnitlige tid fra indledende besøg til død er 19,8 mdr. (SD ± 15,8, range 6,1-42,4).

Præsentation af tre patienttilfælde

Patienttilfælde 1 – Fig. 2

83-årig mand henvist til afdelingen på grund af smerter fra underkæben. Patienten har gennem 36 måneder været i behand-

Opfølgning af kirurgisk behandling, patienter i højdosis behandling

	Heling (n = 217)	Mangelfuld heling (n = 48)	Difference P
Køn (%)			
• Kvinder	133 (61)	31 (65)	
• Mænd	85 (39)	17 (35)	0,64
Mean alder ved første undersøgelse (SD^a; Range)	68,5 (± 10,6; 38 - 88)	68,3 (± 9,2; 39-88)	0,86
Grundmorbus^b (%)			
• Brystkræft	112 (52)	30 (63)	
• Prostatakræft	48 (22)	11 (23)	
• Myelomatose	48 (22)	4 (8)	
• Nyre- og lungetumorer	9 (4)	3 (6)	0,17
Rygning (%)			
• Ja	59 (27)	18 (38)	0,17
Diabetes (%)			
• Ja	35 (16)	2 (4)	< 0,05
Kemoterapi (%)			
• Ja	134 (62)	37 (77)	< 0,05
Steroidbehandling (%)			
• Ja	103 (47)	36 (75)	< 0,001
Stadie ved indledende undersøgelse (manglende data)	1,85 (14)	2,13 (0)	< 0,05
VAS^c ved indledende undersøgelse (manglende data)	2,91 (34)	3,96 (1)	0,053
Antiresorptiv^b(%)			
• Bisfosfonater	98 (45)	21 (44)	
• Denosumab	89 (41)	14 (29)	
• Bisfosfonater og denosumab	30 (14)	13 (27)	0,06
Mean tid i mdr. fra behandlingsstart til symptomdebut (SD^a; Range)			
• Bisfosfonater	34,6 (± 27,1; 1-144)	35,0 (± 28,1; 3-114)	0,95
• Denosumab	26,7 (± 21,8; 1-128)	25,6 (± 17,7; 4-65)	0,83
• Bisfosfonater og denosumab	58,3 (± 35,8; 13-125)	53,3 (± 26,2; 6-94)	0,61
Forudgående årsag til MRONJ (%)			
• Tandekstraktion	108 (50)	23 (48)	
• Relateret til protese	11 (5)	5 (10)	
• Spontan	69 (32)	14 (29)	
• Relateret til implantat	4 (2)	1 (2)	
• Andet (tyggeskade, rodbehandling, bro, parodontitis, intubation)	10 (5)	3 (6)	
• Ikke registreret	15 (7)	2(4)	0,81
Type kirurgi (%)			
• Sekvestrektomi	177 (82)	45 (94)	
• Blokresektion	164 (76)	36 (75)	
• Kontinuitetsresektion	6 (3)	2 (4)	
• Knogleafglatning	57 (26)	11 (23)	
• Rekonstruktionsskinne	11 (5)	3 (6)	
• Corpus adiposum	41 (19)	11 (23)	
• Temporalislap	3 (1)	0 (0)	0,90

^a Standard deviation (SD), ^b Kan svare ja til flere, ^c Visuel Analog Skala (VAS)

Tabel 2. Sammenligning af patienter i højdosis antiresorptiv behandling, der opnår heling efter første kirurgiske intervention, med patienter, der har mangelfuld heling eller recidiv (2005-2021).

Table 2. Comparison of patients on high-dose antiresorptive therapy who achieve healing after first surgical intervention with patients who have poor healing or recurrence (2005-2021).

Overlevelse efter kirurgisk og konservativ behandling

	Mean (SD ^a ; Range)	CI ^b	Median	P
Kirurgi (n=179)	28,5 (± 27,0; 1,8-186)	24,6;32,5	19,7	-
Konservativ (n=53)	12,8 (± 13,4; 0,4-57,1)	9,1;16,5	6,3	-
Difference	15,7			< 0,001

^a Standard deviation (SD), ^b 95 % Konfidensinterval (CI)

Tabel 3. Tid i mdr. fra første besøg i Afdeling for Kæbekirurgi til død for patienter i højdosis antiresorptiv behandling fordelt efter kirurgisk intervention og konservativ behandling.

Table 3. Time in months from the first visit to the Oral and Maxillofacial Surgery Department to death for patients in high-dose antiresorptive treatment divided by surgical intervention and conservative treatment.

Sammenligning mellem kirurgisk og konservativt behandlede patienter i højdosis behandling

	Kirurgisk behandling (n = 265)	Konservativ behandling (n = 62)	Difference P
Køn (%)			
• Kvinder	163 (62)	32 (52)	0,14
• Mænd	102 (38)	30 (48)	
Mean alder ved første undersøgelse (SD)^a	68,5 (± 10,3; 38 -88)	69,9 (±11,1; 35-92)	0,37
Grundmorbus n (%)			
• Brystkræft	142 (54)	23 (37)	
• Prostatakræft	59 (22)	19 (31)	
• Myelomatose	52 (19)	13 (21)	
• Andre maligne sygdomme	12 (5)	7 (11)	< 0,05
Rygning (%)			
• Ja	77 (29)	14 (23)	0,29
Diabetes (%)			
• Ja	37 (14)	4 (6)	0,11
Kemoterapi (%)			
• Ja	171 (65)	36 (58)	0,33
Steroidbehandling (%)			
• Ja	139 (52)	31 (50)	0,75
Stadie ved indledende undersøgelse (manglende data)	1,90 (14)	1,70 (1)	0,07
VAS^b ved indledende undersøgelse (manglende data)	3,05 (35)	2,54 (12)	0,38
Antiresorptiv (%)			
• Bisfosfonater, heraf:	119 (45)	35 (57)	
• Denosumab	103 (39)	25 (40)	
• Bisfosfonater og denosumab	43 (16)	2 (3)	<0,05
Stadie ved indledende undersøgelse (manglende data)	1,90 (14)	1,70	0,07
VAS-score ved indledende undersøgelse (manglende data)	3,12 (35)	3,29 (13)	0,26
Mean tid i mdr. fra behandlingsstart til symptomdebut (SD)^a	35,1 (± 27,9; 1- 144)	26,8 (± 17,9; 1 -84)	< 0,05

^a Standard deviation (SD), ^b Visuel Analog Skala (VAS)

Tabel 4. Karakteristika af patienter i højdosis antiresorptiv behandling fordelt på kirurgisk intervention og konservativ behandling.

Table 4. Characteristics of patients in high-dose antiresorptive treatment divided into surgical intervention and conservative treatment.

36-måneders højdosis denosumab, udvikling af omfattende osteonekrose på 5 måneder

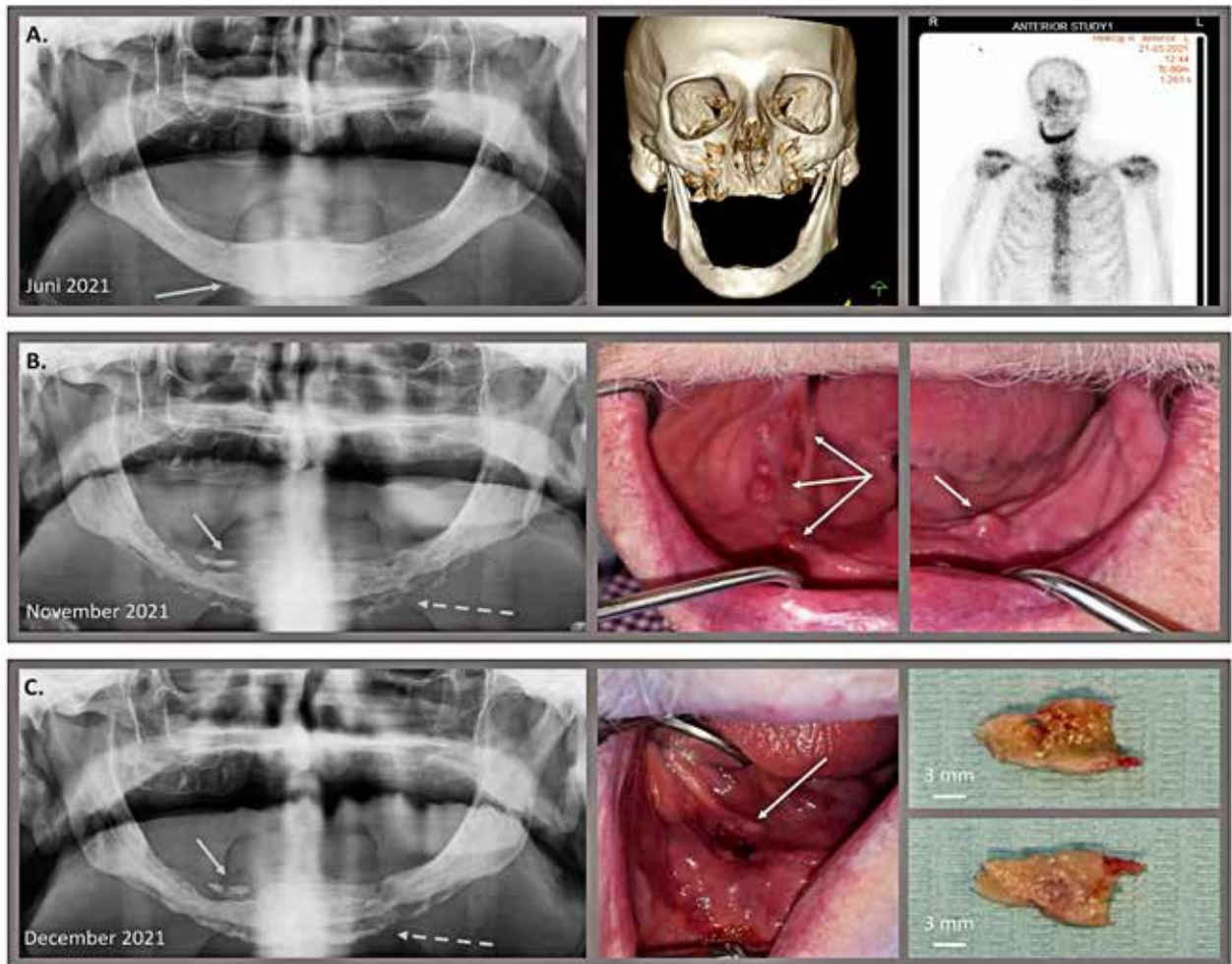


Fig. 2. 83-årig mand, ikkeryger, med prostatacancer, 36 måneder højdosis denosumab. Tidligere kemo- og steroidbehandling, ingen komorbiditet. **A.** Ortopantomografi eller computer tomografi: ingen tegn på osteonekroseforandringer i mandiblen, fraset minimal periosteal reaktion ved basis mandibulae (grøn pil). Knogleskintigrافي viser udtalt reaktion svarende til corpus mandibularis (sort). **B.** 5 måneder efter første besøg, ortopantomografi: udtalt osteolyse af mandiblen og sekvester (grøn pil), risiko for patologisk fraktur (over stiplede pil), periosteal aflejring (stiplede pil). Kliniske fotos: multiple fistler (hvide pile). **C.** 1 måned efter diagnosticering, sekvester yderligere afstødt (grøn pil), fortættet periosteal reaktion (stiplede pil), risiko for patologisk fraktur (stiplede pil). Klinisk: slimhinde efter fjernelse af sekvester (hvid pil), grønne papir: fjernet sekvester. **Fig. 2.** Male, 83-year-old with prostate cancer, 36 months of high-dose denosumab treatment, develops extensive osteonecrosis in 5 months. Previously received chemotherapy and steroid treatment, but no comorbidities and never smoked. **A.** Orthopantomography and Computed Tomography: no sign of osteonecrosis, beside minimal periosteal reaction (green arrow). Bone scintigraphy: pronounced reaction corresponding to the corpus mandibularis (black). **B.** 5-months after the initial visit, orthopantomography: pronounced osteolysis of the mandible, and a sequestrum (green arrow), risk of pathologic fracture (dashed arrow), pronounced periosteal reaction at the base of the mandible (dashed arrow). Clinical photo: multiple fistulas (white arrows). **C.** 1-month after diagnosis, sequestrum further rejected (green arrow) pronounced periosteal reaction (dashed arrow), risk of pathologic fracture (dashed arrow). Clinically: mucosa is seen after removal of sequestrum (white arrow), on paper towel removed sequestrum.

Tre injeksjoner adjuverende zoledronsyrebehandling

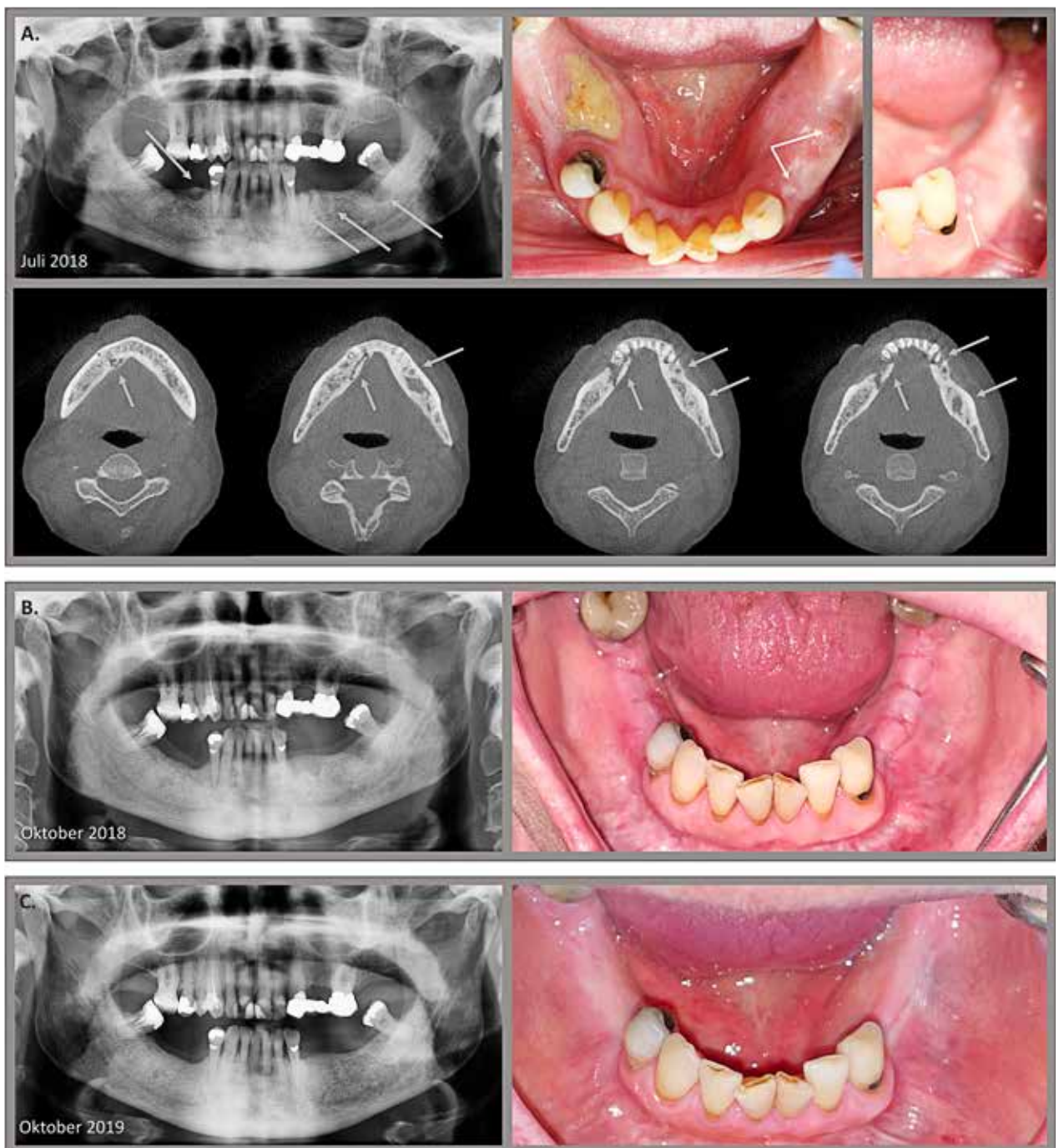


Fig. 3. 66-årig kvinne, ryger, brystkreft, adjuverende zoledronsyrebehandling, 18 måneder, 3 injeksjoner. Behandling med antihormoner og systemisk steroid, ingen komorbiditet. **A.** Ortopantomografi: tomme ekstraksjonsalveoler -4,5,7 og sekvester regio 5- (grønne pile). Klinisk blottet knogle region 7,6,5,4- (*) 30 x 20 mm, fistler regio -4,5 (hvite pile). Cone Beam Computer Tomografi; sekvesterdannelse regio 7,6,5,4,3- lingvalt til canalis mandibularis, osteolytisk forandring regio -4,5 (grønne pile). **B.** 1 måned postoperativt, ortopantomografi og klinisk foto: komplikasjonsfri pågående heling. **C.** 1-års postoperativ kontroll: ingen tegn på recidiv, ossøs heling på ortopantomografi.

Fig. 3. 66-year-old woman, smoker, with breast cancer, treated with adjuvant zoledronic acid, 18 months, 3 injections. Received antihormones and systemic steroid, no comorbidities. **A.** Orthopantomography: empty extraction alveoli 34, 35, 37 and a sequestrum region 45 (green arrows). Clinically exposed bone region 47,46,45,44 (*) 30 x 20 mm, fistulae region 34, 35 (white arrows). Cone-Beam Computer Tomography; lingual sequestrum region 47, 46,45,44,43, osteolysis region 34, 35 (green arrows). **B.** 1-month postoperative, orthopantomography and clinical photo: complication-free ongoing healing. **C.** 1-year postoperative, no signs of recurrence, orthopantomography show osseous healing.

ling med HDAR denosumab i relation til prostatakraft. Han har i forbindelse med sit sygdomsforløb modtaget både kemo- og steroidbehandling, ingen komorbiditet og aldrig røget. Patienten bærer helprotese, og ved den initiale undersøgelse ses en fistel regio 3-, ved palpation fremkommer let pusafløb. Patienten starter antibiotisk behandling med tablet amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg 3 gange dagligt i 7 døgn. Ved kontrol 14 dage senere er patienten smertefri, og tidligere område med fistel ses reaktionsløst. Computer Tomografi (CT-scanning) fra samme periode viser ingen forandringer svarende til underkæben, men på en knogleskintografi (begge taget af stamafdeling i forbindelse med anden undersøgelse) ses udtalt reaktion i underkæben.

Patienten genhenvises fem måneder efter indledende undersøgelse med recidiv af smerter, visuel analog skala (VAS-score) 3. Den kliniske undersøgelse viser rødme og mindre hævelse svarende til basis mandibularis samt blottet knogle bilateralt gennem multiple fistler i underkæben. Ortopantomografi viser nekrotiske forandringer svarende til corpus mandibularis med risiko for patologisk fraktur i venstre side. Der ses udtalt periostal knogleaflejring ved basis mandibularis og sekvester på toppen af processus alveolaris. Patienten diagnosticeres med spontant opstået stadie 3 MRONJ svarende til hele corpus mandibularis.

Ved kontrol en måned efter diagnosticering af MRONJ kan sekvester fjernes med pincet, da det har løsnet sig fra underliggende knogle. Efter fjernelse findes slimhindeheling i regionen.

I dette tilfælde vælger patienten en konservativ behandling, da han ingen smerter eller gener har efter antibiotisk behandling. Den kirurgiske behandling ville have omfattet en kontinuitetsresektion med bevaring af ramus mandibularis bilateralt og rekonstruktion med patientspecifik osteosyntese.

Patienttilfælde 2 – Fig. 3

66-årig kvinde behandlet med ADAR zoledronsyre gennem 18 måneder i relation til brystkræft. Patienten er i samtidig behandling med antihormoner og systemisk steroid, daglig ryger, men ingen komorbiditet. Subjektivt, smerter VAS 10. Objektivt ses blottet knogle i regio 7,6,5,4- på ca. 30 x 20 mm på toppen og lingvalt af processus alveolaris. Endvidere fistler i venstre side af underkæben regio -4,5. Ortopantomografi og Cone Beam Computer Tomografi (CBCT) viser sekvesterdannelse regio 7,6,5,4,3- lingvalt gående til canalis mandibularis samt sekvester regio -4,5. Tomme ekstraktionsalveoler -4,5,7 samt osteolytisk forandring regio -4,5.

Patienten diagnosticeres med MRONJ stadie 3 opstået pga. tryk fra underkæbeprotese. Der foretages i generel anæstesi bilateral blokresektion og højresidig sekvestrektomi. Peroperativt startes antibiotikaproylaxse 1.500 mg cefuroxim og 500 mg metronidazol x 1 i 2 døgn, herefter peroral behandling med amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg x 3 i 10 døgn. Suturer fjernet efter 13 dage, komplikationsfri heling og ingen recidiv.

Patienttilfælde 3 – Fig. 4

80-årig mand, ikkeryger med prostatacancer og i behandling med ADAR zoledronsyre gennem 15 måneder. Modtager kemoterapi og systemisk steroid behandling og lider i øvrigt af hjerte-kar-sygdom. Fjernelse af 8,7- umiddelbart inden opstart

af ADAR. Subjektivt, VAS 0 og ingen gener. Objektivt, blottet knogle regio 8,7- 15 x 20 mm, ingen pus, men let rødme.

Ortopantomografi viser osteolytisk proces gående fra for-kanten af ramus mandibularis under canalis mandibularis regio 8- frem til regio 5-, sekvester i regio 8-. Patienten diagnosticeres med MRONJ stadie 3. I generel anæstesi udføres en blokresektion med indsættelse af patientspecifik osteosyntese for at minimere risikoen for efterfølgende fraktur. Peroperativt startes antibiotikaproylaxse 1.500 mg cefuroxim hver 8. time i 2 døgn, herefter peroral behandling med amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg x 3 i 10 døgn. Suturer fjernet efter 14 dage, komplikationsfri heling, men mister sensibiliteten svarende til innervationsområdet af nervus mandibularis.

DISKUSSION

Den medicinske og teknologiske udvikling har medført en bedre overlevelse af en lang række sygdomme, herunder kræftsygdomme, der behandles med antiresorptiv medicin. Prævalensen af patienter i AR er derfor stigende, og der ses en øget incidens af patienter, der udvikler MRONJ (4,23-25).

Formålet med dette studie har været at give en udførlig beskrivelse af patienter henvist til AKK, Rigshospitalet, grundet udvikling af MRONJ relateret til HDAR og ADAR, herunder behandling og behandlingseffekt. Styrken ved denne deskriptive analyse er det store datamateriale. Copenhagen ONJ Cohort har de seneste 17 år registreret 327 patienter med MRONJ relateret til HDAR og 29 til ADAR.

Tidligere opgørelser viser, at rygning og diabetes er associeret med øget risiko for udvikling af MRONJ (8). I Copenhagen ONJ Cohort er andelen af rygere større end i den generelle befolkning. I 2021 oplyste 19,9 % af den voksne befolkning i Danmark, at de var daglige rygere (26). I kohorten er denne andel henholdsvis 28 % for HDAR og 38 % for ADAR. Samme år oplyser 5,8 % af den danske befolkning over 18 år, at de lever med diabetes (26). I Copenhagen ONJ Cohort er 13 % af patienterne i HDAR registreret med diabetes og 7 % af patienterne i ADAR. Kohorten kan dog ikke konkludere, om rygning og diabetes er risikofaktorer for udvikling af MRONJ eller alene afspejler en risikofaktor for udvikling af kræft.

Størstedelen af patienterne i kohorten har udviklet MRONJ på baggrund af behandling med bisfosfonater. Bisfosfonater har gennem flere år været den eneste knoglestyrkende behandling i Danmark, indtil denosumab blev godkendt i 2010. Den gennemsnitlige behandlingstid med HDAR inden diagnosticering med MRONJ er, som tidligere studier viser, længere for bisfosfonater end for denosumab (9,27). Derimod er den mod forventet kortere for patienterne i ADAR (35,3 mdr. for bisfosfonater mod 42,8 mdr. for denosumab). Dette kan skyldes, at indtaget af antiresorptiv medicin er akkumuleret i denne analyse. Tre ud af kohortens fire patienter behandlet med ADAR denosumab har tidligere været i behandling med LDAR denosumab.

Kohorten viser en signifikant forskel i den gennemsnitlige levetid efter indledende besøg i afdelingen mellem kirurgisk og konservativt behandlede patienter. Årsagen til denne forskel skal sandsynligvis findes i grundmorbus og ikke associeres til MRONJ. Valget af konservativ behandling skyldes ofte,

Seks injektioner adjuverende zoledronsyrebehandling

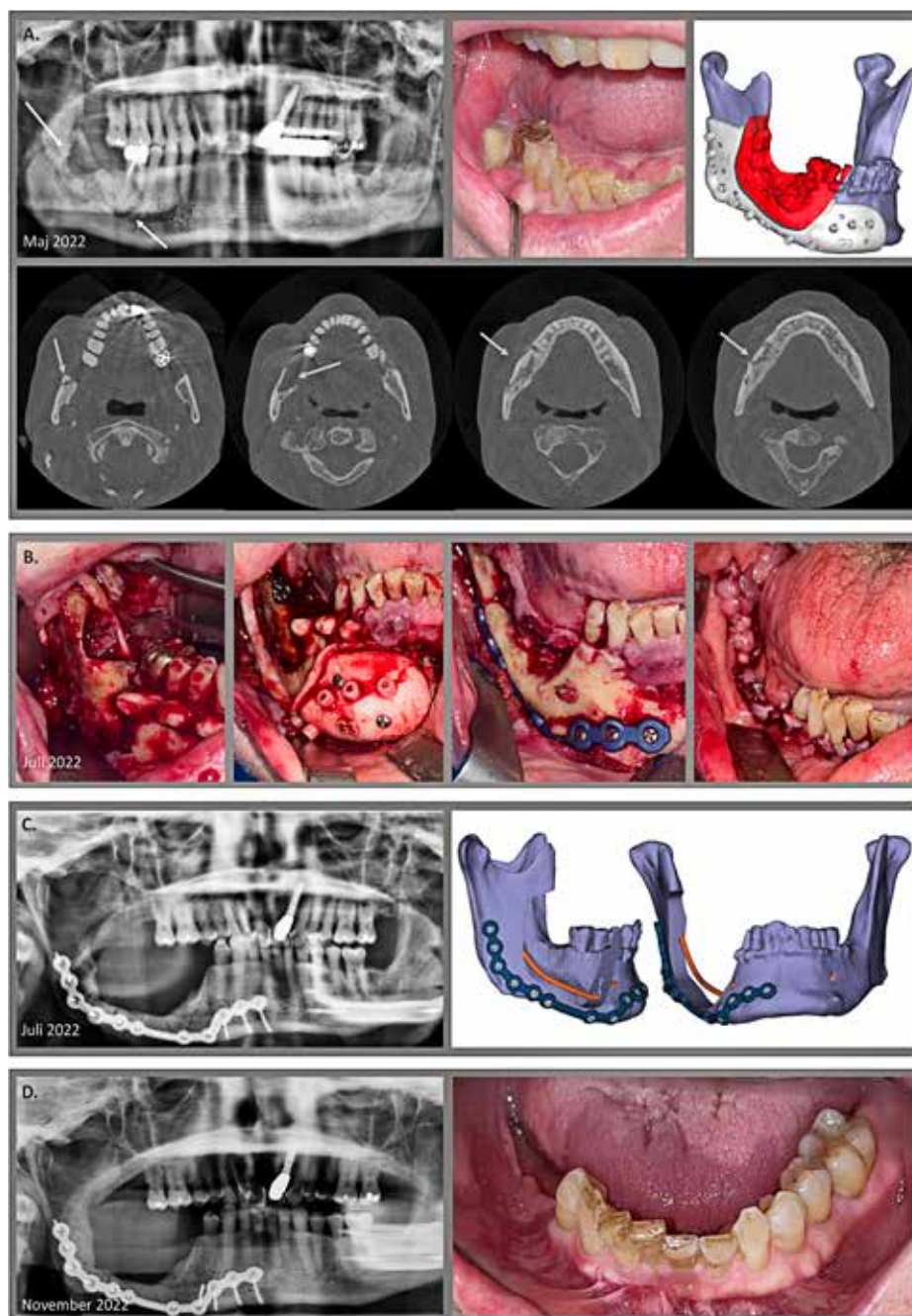


Fig. 4. 80-årig mand, ikkeryger, prostatacancer, adjuverende zoledronsyre 15 måneder, 6 injektioner, modtager kemoterapi, systemiske steroider, lider af hjerte-kar-sygdom, ingen smerter. Tandekstraktion forud for opstart af antiresorptiv behandling. **A.** Ortopantomografi og Cone Beam Computer Tomografi: osteolytisk proces fra forkanten af ramus mandibulae, under canalis mandibularis regio 8-, frem til regio 5-, sekvester regio 8- (pilene). Klinisk: blottet knogle region 8,7-15 x 20 mm. Resektionsguide patientspecifik fremstillet (tegning). **B.** Perioperativt, påsat resektionsguide med borehuller, herefter indsættelse af patientspecifik osteosyntese, afslutningsvis primær sutureret. **C.** Postoperativt ortopantomografi: tilfredsstillende placering af patientspecifik osteosyntese sammenlignet med præoperativ planlægning. **D.** 5-måneders postoperativ kontrol, ortopantomografi og klinisk foto viser tilfredsstillende heling.

Fig. 4. 80-year-old male, non-smoker, prostate cancer, adjuvant zoledronic acid, 15 months, 6 injections, received chemotherapy, systemic steroids, suffering from cardiovascular disease, no jaw pain. Tooth extraction performed prior to antiresorptive treatment. **A.** Orthopantomography and Cone-Beam Computer Tomography: osteolytic process from the anterior ramus mandibulae, under the alveolar canal region 48, to region 45 and a sequestrum region 48 (arrows). Clinical: exposed bone region 48, 47 15 x 20 mm. Resection guide patient-specific produced (drawing). **B.** Perioperative, resection guide in place with drill holes, insertion of patient-specific osteosynthesis and finally primary sutured. **C.** Postoperative orthopantomography: satisfactory placement of patient-specific osteosynthesis, compared to preoperative planning. **D.** 5-months postoperative control, orthopantomography and clinical photo, satisfactory healing.

at patientens almene tilstand er vurderet til at være for dårlig til at kunne gennemgå et kirurgisk forløb. Derudover fravælger nogle patienter operation efter at have opvejet omfanget af kirurgi i relation til affektion og muligheden for efterfølgende rehabilitering. Nogle patienter har ingen gener, og deres mulighed for rehabilitering er dårlig, som det er vurderet i patienttilfælde 1 (Fig. 2).

Kirurgi kan ifølge andre prospektive studier imidlertid medføre en forbedring i patientens selvvaluerede QoL (13,28). Et kirurgisk indgreb, der forbedrer patientens MRONJ fra stadiet 3 til 1, er forbundet med en stigning i QoL, selv når der ikke opnås fuld mucosal heling, eller der ses recidiv (13). Dertil kommer, at flere undersøgelser har vist, at selvvalueret QoL blandt ældre borgere kan anvendes som prædiktor for tidlig død (29-31). Copenhagen ONJ Cohort indeholder imidlertid ikke data om patienternes selvvaluerede QoL og kan derfor ikke fastslå, om patienterne oplever en forbedring efter kirurgi. Baseret på andre undersøgelser vil QoL dog være væsentlig at inddrage i den indledende vurdering af behandlingstilbud (13,29-31).

Andelen (18%), der ikke opnår fuld mukosal heling eller oplever recidiv efter første operation, er forholdsvis lille sammenlignet med tidligere undersøgelser (32). Der kommer stadig ny viden indenfor området også i forhold til operationsteknikker. Hvis andelen med mangelfuld heling deles op i før og efter 2017, ser tallene således anderledes ud. Før 2017 gennemgik 123 patienter en kirurgisk procedure, hvoraf 33, svarende til 27%, oplevede recidiv eller manglende heling. Fra 2017 og frem til studiets opførelse findes 15 tilfælde ud af 142 opererede svarende til 11%.

Gruppen, der ikke opnår tilstrækkelig heling efter kirurgi, er karakteriseret ved en større andel af rygere (36%). Andelen er dog ikke signifikant forskellig ($P = 0,17$) fra gruppen, der opnår heling (28%). Overraskende viser kohorten, at forekomsten af diabetes er højere blandt gruppen af helede patienter. Dette

kan måske forklares med en bedre sundhedsadfærd. Derudover understøtter nærværende undersøgelse tidligere studier, der viser, at behandling med kemoterapi og systemiske steroider kan påvirke den efterfølgende heling (8,32).

Undersøgelsen viser også, at patienter, der ikke opnår fuld heling efter kirurgi, i gennemsnit oplever flere smerter ved indledende undersøgelse, og det kirurgisk vurderede MRONJ-stadie er værre. Dermed bekræfter data fra kohorten, at tidlig indsettende behandling er afgørende for helingens udfald (32).

Forud for udviklingen af MRONJ havde 50% ($n = 163$) af patienterne i HDAR og 61% ($n = 17$) af patienterne i ADAR fået foretaget en eller flere tandekstraktioner. Der mangler imidlertid oplysninger om, hvorfor patienten får foretaget en tandekstraktion, hvilket kan være den egentlige årsag til MRONJ, og selve tandekstraktionen bliver derfor den udløsende begivenhed, men ikke årsag (8).

Studiet har flere begrænsninger. For det første er det retrospektive kohortestudie begrænset i sin mulighed for at randomisere de sammenlignede grupper. Analyserne er baseret på simple sammenligninger, og der er stor risiko for confounding. MRONJ er imidlertid en sjælden sygdom, hvilket betyder, at der kræves store kohorter for at kunne udføre multiple analyser. Manglende data kan heller ikke udelukkes at have indflydelse på resultatet.

Denne deskriptive analyse baseret på et stort systematisk indsamlet datamateriale bekræfter MRONJ som en alvorlig og kompleks bivirkning til AR. Undersøgelsen bekræfter også, at et enkelt medikament som ætiologi for udvikling af MRONJ må anses som usandsynlig. Målet med behandlingen af MRONJ vil ikke altid være helbredelse, patientspecifikke overvejelser må indgå i hvert enkelt patienttilfælde. Med udgangspunkt i andre undersøgelser om QoL og levetid tolkes kirurgisk behandling på udvalgte patienter til at kunne bidrage positivt (13,28-31,33). ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS DUE TO ADJUVANT OR HIGH DOSE ANTIRESORPTIVE TREATMENT

INTRODUCTION AND AIM - Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a side effect related to anti-resorptive treatment (AR). Since 2005, the Copenhagen ONJ Cohort has systematically registered information on patients with MRONJ referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Rigshospitalet, Copenhagen. Aim: To present demographic data and maxillofacial treatment of patients with MRONJ in adjuvant AR (ADAR) or high-dose AR (HDAR). **MATERIAL AND METHOD** - Retrospective cohort study based on longitudinal register information.

RESULTS - In total 356 patients with MRONJ (327 HDAR, 29 ADAR) were included, predominantly treated due to mul-

tipl myeloma, breast- or prostate cancer. Women represent 62% (60% HDAR, 86% ADAR). The average age at the initial visit is 68.7 (HDAR) and 71.0 years (ADAR). In 58% (HDAR) and 61% (ADAR) of the cases, the osteonecrosis is localized in the mandible. Partial alveolar resection and sequestrectomy are the most frequently used methods of treatment. The average life expectancy from the initial visit is 15.7 months longer for surgically compared to conservative treated patients.

CONCLUSION - The epidemiology and aetiology are complex. The treatment of MRONJ must be based on individual considerations, and the association between surgery, quality of life and remaining life expectancy should be investigated in more details.

LITTERATUR

- Corraini P, Heide-Jørgensen U, Schiødt HT et al. Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Med* 2017;6:2271-7.
- Andersen SWM, Mogensen D, Schiødt M et al. Osteonekrose i relation til lavdosis knoglestyrkende behandling. *Tandlægebladet* 2021;125:440-51.
- 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. (Set 2022 maj). Tilgængelig fra: URL: <https://medstat.dk/>.
- 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.
- Rugani P, Walter C, Kirnbauer B et al. Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. *Dent J (Basel)* 2016;4:32.
- Dodson TB. The frequency of medication-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:509-16.
- 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.
- Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:e326-36.
- Saad F, Brown JE, Poznak CV 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.
- 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.
- Bensi C, Giovacchini F, Lomurno G et al. Quality of life in patients affected by medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2021;132:182-9.
- Moll S, Mueller S, Meier JK et al. Patients' quality of life improves after surgical intervention of stage III medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2021;25:359-66.
- de Cassia Tornier S, Macedo FJ, Sassi LM et al. Quality of life in cancer patients with or without medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer* 2021;29:6713-9.
- Gadgaard NR, Olesen TB, Svane HML et al. Osteonecrosis of the jaw among cancer patients in Denmark: risk and prognosis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2022;51:1424-30.
- Andrews RE, Brown JE, Lawson MA et al. Myeloma bone disease: The osteoblast in the spotlight. *J Clin Med* 2021;10:3973.
- Bundred N. Antiresorptive therapies in oncology and their effects on cancer progression. *Cancer Treat Rev* 2012;38:776-86.
- D'Oronzo S, Stucci S, Tucci M et al. Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): pathogenesis and clinical implications. *Cancer Treat Rev* 2015;41:798-808.
- Brixen K. Bisfosfonater. DKMS-baggrundsartikel-bisfosfonat-2011. (Set 2023 maj). Tilgængelig fra: URL: https://www.dansknogleselskab.dk/wp-content/uploads/2019/11/DKMS_baggrundsartikel_bisfosfonat.pdf
- Otto S, Schreyer C, Hafner 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.
- Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S et al. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol* 2012;35:386-92.
- Lorenzo-Pouso AI, Bagán J, Bagán L et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A critical narrative review. *J Clin Med* 2021;10:4367.
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 2021;7:47.
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111:2516-20.
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122-8.
- SUNDHEDSSTYRELSEN. Danskernes sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2021. København: Sundhedsstyrelsen, 2022.
- Marcianò A, Ingrassiotta Y, Isgró V et al. Cancer patients at risk for medication-related osteonecrosis of the jaw. A case and control study analyzing predictors of MRONJ onset. *J Clin Med* 2021;10:4762.
- Winter A, Schulz SM, Schmitter M et al. Oral-health-related quality of life in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective clinical study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:11709.
- Brown DS, Thompson WW, Zack MM et al. Associations between health-related quality of life and mortality in older adults. *Prev Sci* 2015;16:21-30.
- Otero-Rodríguez A, León-Muñoz LM, Balboa-Castillo T et al. Change in health-related quality of life as a predictor of mortality in the older adults. *Qual Life Res* 2010;19:15-23.
- Dominick KL, Ahern FM, Gold GH et al. Relationship of health-related quality of life to health care utilization and mortality among older adults. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:499-508.
- Carlson ER, Schlott BJ. Anti-resorptive osteonecrosis of the jaws: facts forgotten, questions answered, lessons learned. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014;26:171-91.
- Oteri G, De Ponte FS, Runci M et al. Oral-health-related quality of life after surgical treatment of osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 2018;29:403-8.