

## ABSTRACT

Osteomyelitis er karakteriseret ved en inflammatorisk proces i kæbeknogen, som oftest er initieret af infektion. Tilstanden kan ses hos både voksne og børn. Sygdommen er ved at blive en relativt sjælden diagnose på grund af bedre mundhygiejne, forbedret tandsundhed og den udbredte brug af antibiotika. Osteomyelitis er en alvorlig og svær tilstand at behandle og er karakteriseret ved smerter, hævelse og i nogle tilfælde også sekvestrering og fraktur af kæbeknogen. Denne artikel har til formål at give en systematisk gennemgang af sygdommen og dens forløb samt beskrive dens behandling, som den finder sted i hospitalsregi.

### EMNEORD

Osteomyelitis | jaw | infectious bone disease

# Osteomyelitis

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

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

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

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

► Acceptoreret til publikation den 24. april 2024

[Online før print]

O

**STEOMYELITIS ER EN INFLAMMATION I KNOGLEMARVEN**, som enten udløses af en infektion eller opstår spontant af ukendt årsag. Osteomyelitis kan ses i samtlige knogler i kroppen og kan være uni- eller multifokal. Der er beskrevet forskellige klassifikationssystemer i litteraturen for osteomyelitis (1,2). I denne artikel har vi valgt at inddale sygdommen i henhold til "Zurich classification system", som er det mest etablerede klassifikationssystem i dag (3). I denne artikel beskrives kun osteomyelitis i relation til kæberne.

Baltensperger et al. (3) inddeler osteomyelitis i kæbeknogen i tre grupper.

- Sekundær akut osteomyelitis
- Sekundær kronisk osteomyelitis
- Primær kronisk osteomyelitis

### Sekundær akut og sekundær kronisk osteomyelitis

Disse to sygdomme induceres af en bakteriel infektion, ofte dental infektion, kirurgisk indgreb eller traume og præsenterer sig med infektionstegn såsom smerter, hævelse, erytem, feber, paræstesi, trismus og fistler. Den akutte osteomyelitis kan overgå til kronisk osteomyelitis, når symptomer har vedvaret i mere end fire uger, og tilstanden ikke behandles kurativt i den akutte fase.



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:  
**JOHANNA NILSSON**  
lisa.johanna.nilsson@regionh.dk

## **Primær kronisk osteomyelitis**

Dette er en autoinflammatorisk tilstand og ikke forårsaget eller forudgået af klinisk infektion. Den er også kendt i litteraturen som ”Diffus skleroserende osteomyelitis”, ”Kronisk ikke-bakteriel osteomyelitis” samt ”Garrés osteomyelitis”. Primær kronisk osteomyelitis er sjældent forekommende og har to ”incidens-peaks”, den juvenile form, som debuterer ved 8-12-årsalderen, samt en senere form, som ofte debuterer efter 50-årsalderen. Den primære kroniske osteomyelitis kan også være en del af et syndrom såsom SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis og Osteitis) eller CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis) (4).

### **PATOGENESE**

Osteomyelitis forekommer primært i mandiblen, hvilket formentlig skyldes den tætte kortikale knogle med begrænset blodforsyning. Sekundær akut- og kronisk osteomyelitis er ofte polymikrobielle, og inflammationen i knoglemarven leder til reduceret blodcirkulation og et øget intramedullært tryk. Dette kan føre til iskæmi, som medfører vævsnekrose, abscesdannelse og yderligere spredning af infektionen samt kompression af nervus alveolaris inferior.

Primær kronisk osteomyelitis er en inflammatorisk autoimmun proces uden kendt primær bakteriel involvering og menes at være forårsaget af en immunologisk reaktion (5).

### **RISIKOFAKTORER**

Risikoen for udvikling af osteomyelitis er lav, og sygdommen er ved at blive relativt sjælden på grund af bedre mundhygiejne, forbedret tandsundhed og den udbredte brug af antibiotika. Sekundær osteomyelitis ses to til tre gange så hyppigt hos mænd som hos kvinder med en gennemsnitsalder på 43 år (6).

### **Prædisponerende faktorer for osteomyelitis (7,8)**

- Patienter, som er immunsupprimerede
- Patienter med anden autoinflammatorisk lidelse
- Dårlig almentilstand
- Fejlernæring
- Patienter med manglende kontakt til sundhedsfaglig hjælp

### **KLINISKE MANIFESTATIONER**

#### **Sekundær akut og kronisk osteomyelitis**

##### *Subjektive fund*

- Feber og påvirket almentilstand
- Dyb, murrende smerte
- Hævelse
- Nedsat gabeevn

##### *Objektive fund*

- Ekstraoral hævelse
- Trismus
- Lokal opdrivning i kæbeknoglen (grundet periostal knogleflejrings)
- Pus og/eller abscesdannelse

## **klinisk relevans**

Osteomyelitis i kæberne er en sjælden tilstand, som kan være udløst af en infektion eller opstå primært uden kendt infektionsfokus. Udredning og diagnostik foretages på kæbekirurgiske hospitalsafdelinger med relevant billeddiagnostik og evt. biopsi. For de infektionsbetegnede tilstande behandles med infektionssanering og antibiotika, mens de nonbakterielle primært forsøges medicinsk behandlet i reumatologisk eller endokrinologisk regi.

- Senere i forløbet – parætesi af nervus alveolaris inferior, også kendt som ”Vincents symptom”
- Patologisk fraktur

#### *Blodprøver*

- Let forhøjede eller normale infektionstal (CRP, leukocytter, sedimentationsreaktion (SR))

#### *Radiologi*

- Radiologisk ses ofte et mølædt udseende, en periostal knogleaflejrings samt evt. sekvesterdannelse.

### **Primær kronisk osteomyelitis**

##### *Subjektive fund*

- Intermitterende hævelse og smerte
- Nedsat gabeevn

##### *Objektivt fund*

- Lokal opdrivning i kæbeknoglen (grundet periostal knogleaflejrings)
- Upåvirket almentilstand
- Fravær af pus og/eller abscesdannelse
- Trismus

#### *Blodprøver*

- Normale infektionstal

#### *Radiologi*

- Radiologisk ses periostal knogleaflejrings samt sklerosering.

### **DIFFERENTIALDIAGNOSER**

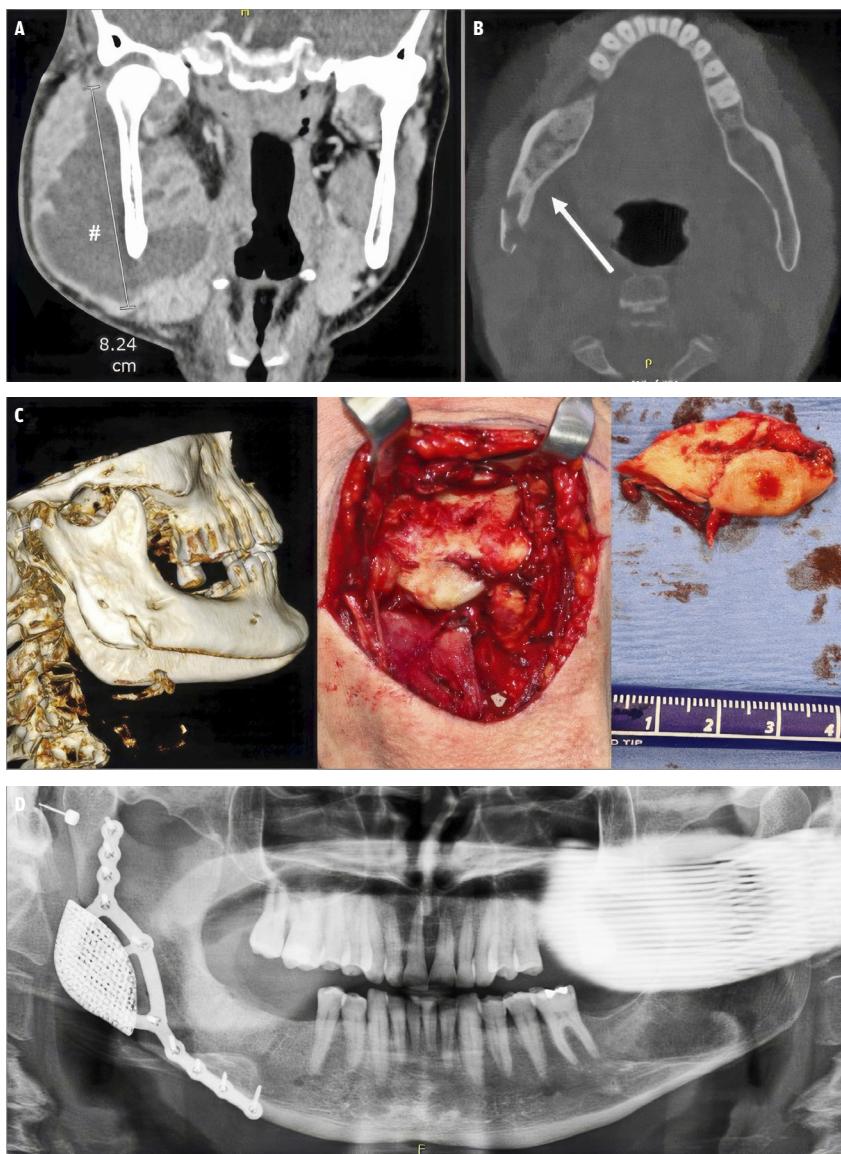
#### **Sekundær akut og kronisk osteomyelitis**

- Malign eller benign knogletumor
- Knoglemetastase i kæben
- Osteoradionekrose
- Medicinsk relateret osteonekrose af kæberne (MRONJ)

#### **Primær kronisk osteomyelitis**

- Malign eller benign knogletumor
- Fibrøs dysplasi
- Ossificerende fibrom
- Cementoossøs dysplasi
- Paget's disease

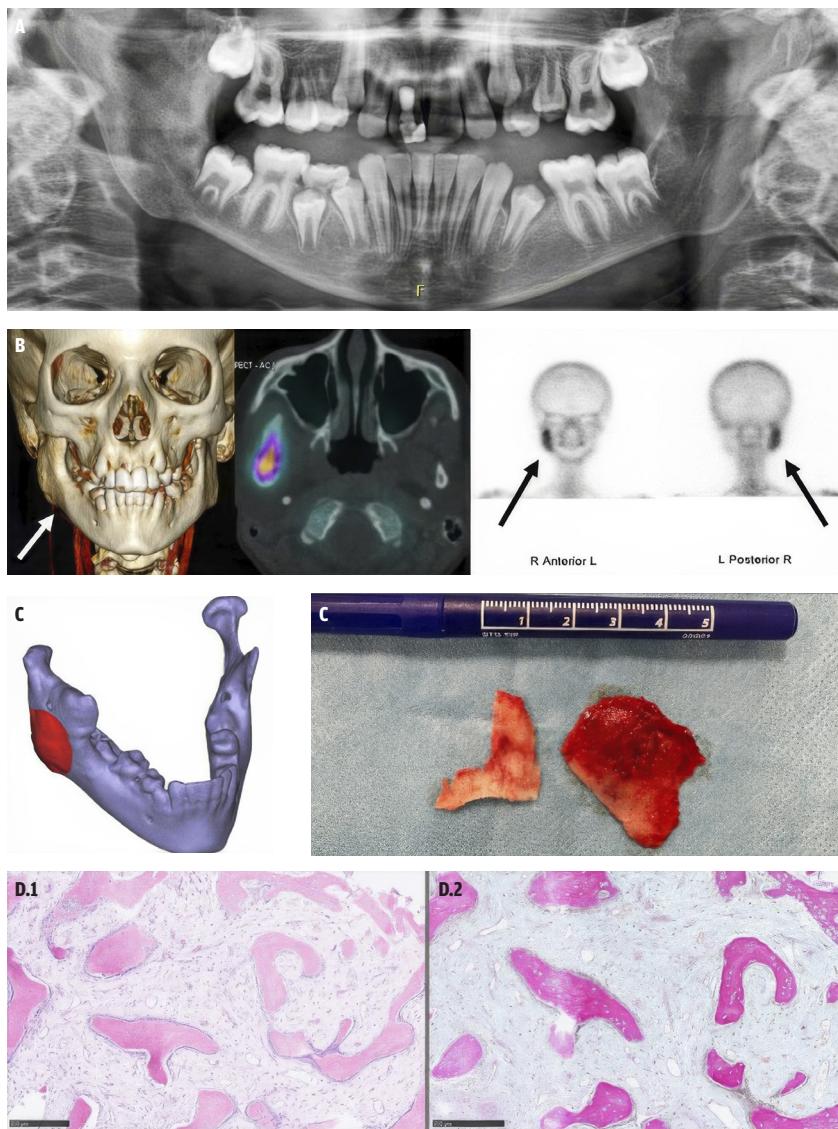
## Kirurgisk behandling af sekundær kronisk osteomyelitis



**Fig. 1.** 52-årig kvinde, kendt med svær kronisk obstruktiv lungesygdom behandlet med højdosis steroid (Prednisolon) gennem mange år, kroniske smærter i ryg, skuldre og hofte samt tidligere stofmisbrug. Går ej regelmæssigt til tandlæge. **A.** Ses første gang på Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, med massiv absces udgående fra højre underkæbe efter ekstraktion af 7-. Computer Tomografi (CT) med kontrast viser stor ansamling af absces medialt og lateraltil for ramus mandibulae (hashtag). Patienten behandles med incision og drænage af absces via en intra- og ekstraoral incision i generel anæstesi (GA) samt intravenøs (i.v.) antibiotika, cefuroxim 1,5 g og metronidazol 500 mg 3 gange i døgnet. Udskrives i peroral antibiotikabehandling med amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg 1 x 3 dagligt samt metronidazol 500 mg 1 x 3 dagligt i 10 dage. **B.** Henvender sig efter 1,5 måned med recidiverende hævelse i samme region. CT-scanning viser mølædt knogle svt. angulus mandibulae (pil), og patienten diagnosticeres med en sekundær kronisk osteomyelitis. **C.** Der foretages kirurgisk resektion af afficeret knogle og indsættes en patientspecifik skinne i GA for at minimere risiko for patologisk fraktur samt for at undgå asymmetri. Efterfølgende antibiotisk behandling med i.v. antibiotika, vancomycin 1 g 2 gange i døgnet i 2 uger samt efterfølgende 8 uger tabletbehandling med amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg 3 x dagligt. **D.** Opfølgende røntgenkontrol med tilfredsstillende placering af patientspecifik implantat.

**Fig. 1.** A 52-year-old woman, with severe chronic obstructive pulmonary disease treated with high-dose steroids (Prednisolone) for many years, chronic pain in the back, shoulders, and hips, as well as a history of substance abuse. She does not regularly visit the dentist. **A.** She is seen for the first time at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Rigshospitalet, with a massive abscess originating from the right lower jaw after the extraction of tooth 47. Contrast-enhanced Computed Tomography (CT) reveals a large abscess formation medially and laterally to the mandibular ramus (hashtag). The patient is treated with incision and drainage of the abscess under general anesthesia (GA) and intravenous (IV) antibiotics, cefuroxime 1.5 g, and metronidazole 500 mg three times a day. She is discharged on oral antibiotic treatment with amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg once three times daily and metronidazole 500 mg once three times daily for 10 days. **B.** She returns after 1.5 months with recurrent swelling in the same region. CT scanning shows altered bone in the area of the mandibular angle (arrow), and the patient is diagnosed with secondary chronic osteomyelitis. **C.** Surgical resection of the affected bone is performed, and a patient-specific implant is inserted under GA to minimize the risk of pathological fracture and to avoid asymmetry. Subsequently, she receives antibiotic treatment with IV vancomycin 1 g twice daily for 2 weeks, followed by 8 weeks of tablet treatment with amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg three times daily. **D.** Follow-up X-ray control shows satisfactory placement of the patient-specific implant.

## Kirurgisk behandling af 10-årig pige med primær kronisk osteomyelitis



**Fig. 2.** 10-årig pige, i øvrigt sund og rask, henvises til kæbekirurgisk afdeling grundet hævelse over højre kind. Hævelsen har været fluktuerende, men gradvist voksende og givet anledning til indskrænket gabeevne. Patienten er primært set i øre-næse-hals-regi, hvor der er afkraeftet malignitet. **A.** Røntgen fra initial undersøgelse viser fortættet knoglestruktur i højre ramus og angulus mandibulae sammenlignet med venstre side. **B.** Computer Tomografi (CT) viser en diffus ekspansion af angulus, ramus samt collum mandibulae. Der ses flere små cystiske elementer. Den kortikale knogle ses intakt. Knogleskintografi viser fokalt øget knogleremodellering svarende til højre side af mandiblen (pil). Der bliver stillet tentativer diagnoser - fibrøs dysplasi eller primær kronisk osteomyelitis. **C.** I GA foretages mindre resektion ud fra plan (røde område planlægges fjernet) med patientspecifik guide, resektaet sendes til histologisk vurdering. **D.** Billede 1: Hæmatoxylin- og eosinfarvning. Billede 2: Alcian-van Gieson. Billederne viser vitale knogletrabekler med bevaret bræmme af osteoblaster. Interstitielt ses et løst ødematos stroma med ophobning af alcian-positiv grundsubstans, upåfældende fibroblaster med normal kernemorfologi samt dilaterede kar og let kronisk inflammation. Der er ingen akut eller granulomatøs inflammation. Billedet er forenlig med en sløv osteomyelitis/nonbakteriel type. Intet malignit. Patienten diagnosticeres med en primær kronisk osteomyelitis og henvises til børnereumatologisk afdeling til videre undersøgelse og evt. medicinsk behandling.

**Fig. 2.** A 10-year-old girl, otherwise healthy, is referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Rigshospitalet, due to swelling above the right cheek. The swelling has been fluctuating and gradually increasing and has caused limited mouth opening. Initially, the patient was seen by an ear, nose, and throat specialist, where malignancy was ruled out. **A.** X-rays from the initial examination show slight bone density changes in the right ramus and mandibular angle compared to the left side. **B.** A Computed Tomography (CT) scan reveals diffuse expansion of the mandibular angle, ramus, and collum mandibulae. Multiple small cystic elements are observed. The cortical bone appears intact. Bone scintigraphy shows focal increased bone remodelling corresponding to the right side of the mandible (arrow). Tentative diagnoses are made - fibrous dysplasia or primary chronic osteomyelitis. **C.** Under general anesthesia (GA), a minor resection is performed according to the plan (the red area is planned for resection) with the use of a patient-specific guide. The resected tissue is sent for histological evaluation. **D.** Image 1: Hematoxylin and eosin staining. Image 2: Alcian-van Gieson staining. The images show vital bone trabeculae with a preserved rim of osteoblasts. Interstitially, there is a loosely edematous stroma with an accumulation of alcian-positive ground substance, unremarkable fibroblasts with normal nuclear morphology, dilated blood vessels, and mild chronic inflammation. There is no acute or granulomatous inflammation. The picture is consistent with a chronic osteomyelitis/non-bacterial type. No malignancy is detected. The patient is diagnosed with primary chronic osteomyelitis and referred to the paediatric rheumatology department for further evaluation and possible medical treatment.

## BEHANDLING

### Sekundær akut/kronisk osteomyelitis

Målet med behandling er at slå infektionen ned gennem kirurgisk behandling med infektionssanering af dentale infektionsfoci samt fjernelse af nekrotisk, inficeret knogle. Der tages vævsprøver til histologi samt mikrobiologisk vurdering. Kirurgien understøttes med relevant antibiotika under en længere periode, ca. 6-8 uger (3) og kontrol til symptomfrihed (Fig. 1).

### Primær kronisk osteomyelitis

Til forskel fra den bakterielle type responderer primær kronisk osteomyelitis dårligt på kirurgi samt antibiotisk behandling (Fig. 2). Det anbefales dog, at der tages en knoglebiopsi for at verificere diagnosen og udelukke anden patologi, og i første omgang anbefales behandling med NSAID. Studier har vist, at NSAID virker effektivt hos en stor del af patienterne de første 1-2 år, men over 50 % recidiverer efterfølgende (5). Ligeledes har nogle studier vist lovende resultater med behandling med antiresorptiv medicin (bisfosfonat og denosumab) for patienter med primær kronisk osteomyelitis (9-12). Ved mistanke om den juvenile form af primær kronisk osteomyelitis anbefales henvisning til børnereumatologisk afdeling til vurdering.

## FAKTABOKS

### Behandling af osteomyelitis

#### Sekundær akut og kronisk osteomyelitis

- Podning/pus/væv til mikrobiologisk vurdering
- Antibiotika (varighed samt type afhængigt af mikrobiologisk svar). Der er ofte behov for langvarig behandling.
- Kirurgi - incision og drænage ved absces, oprensning/resektion af nekrotisk knogle, sanering af dentale foci, eventuel rekonstruktion.

#### Primær kronisk osteomyelitis

- NSAID
- Bisfosfonatbehandling eller denosumabbehandling

Ved tidlig diagnostik og behandling af sekundær osteomyelitis er prognosen god. Primær kronisk osteomyelitis går ofte i remission efter 1-2 år, men symptomerne kan recidivere. Ved behandling med antiresorptiv medicin er succesraten mere end 50 % (13).

### Forebyggende tiltag for at minimere progressionen af osteomyelitis

- Konsultere specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi ved mistanke om osteomyelitis, fx smerteproblematik uden kendt ætiologi.
- Konsultere specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi før kirurgisk behandling af patient med tidlige diagnosticeret osteomyelitis.

## KONKLUSION

Osteomyelitis er karakteriseret ved en inflammatorisk proces i kæbeknoglen, som oftest er initieret af infektion. Den kliniske præsentation ved sekundær akut eller kronisk osteomyelitis består af smerte, hævelse, erytem, adenopati, feber, paræstesi, trismus og fistler. Ved primær kronisk osteomyelitis ses lignende kliniske tegn, men med fravær af abscessdannelse og fistler. Radiologisk vurdering er et vigtigt supplement til den kliniske undersøgelse for at diagnosticere og bestemme omfanget af sygdommen. Osteomyelitis kan være forårsaget af en bakteriel infektion, et kirurgisk trauma eller med ukendt ætiologi og forårsager en hypovaskulariseret knogle. Sygdommen er ofte associeret med kronisk systemisk sygdom, immunsuppression og fejlernæring. Behandling af osteomyelitis foretages i sygehusregi og omfatter medicinsk og kirurgisk behandling. Antibiotisk behandling bør være styret af mikrobiologisk dyrkning og resistensbestemmelse. Grundet den reducerede blodforsyning i det afficerede område kræves der ofte antibiotisk behandling i lang tid.

## TAK

Caroline Olsen, overlæge, Afdelingen for Patologi, Rigshospitalet, og Thomas Kofod, overtandlæge, Afdelingen for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, takkes for hjælp. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### OSTEOMYELITIS

Osteomyelitis is characterised by an inflammatory process in the jawbone, which is most often initiated by infection. Osteomyelitis can be seen in both adults and children. The disease is becoming a relatively rare diagnosis due to better oral hygiene, improved health, and the widespread use of

antibiotics. Osteomyelitis is a serious condition that is difficult to treat. It is characterized by pain, swelling and in some cases also sequestration and pathological fracture of the jawbone. The purpose of this article is to provide an overview of the disease and to provide general dentists with a knowledge of the treatment strategies in a hospital setting.

## LITTERATUR

1. Bernier S, Clermont S, Maranda G et al. Osteomyelitis of the jaws. *J Can Dent Assoc* 1995;61:441-2, 445-8.
2. Hudson JW. Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:1294-301.
3. Baltensperger M, Eyrich G. Osteomyelitis of the jaws. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag GmbH & Co, 2009.
4. Baltensperger M, Grätz K, Bruder E et al. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32: 43-50.
5. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:542-54.
6. Andre CV, Khonsari RH, Ernenwein D et al. Osteomyelitis of the jaws: a retrospective series of 40 patients. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2017;118:261-264.
7. Padwa BL, Dentino K, Robson CD et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the jaw: clinical, radiographic, and histopathologic features. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:2393-2402.
8. Gudmundsson T, Torkov P, Thygesen T. Diagnosis and treatment of osteomyelitis of the jaw – a systematic review (2002-2015) of the literature. *J Dent Oral Disorders* 2017;3:1-12.
9. Li X, Jia K, An J et al. Application of pamidronate disodium for the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020;130:616-24.
10. Otto S, Troeltzsch M, Burian E et al. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: pain relief and insight into pathogenesis. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:1837-42.
11. Otto S, Burian E, Troeltzsch M et al. Denosumab as a potential treatment alternative for patients suffering from diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible – a rapid communication. *J Craniomaxillofac Surg* 2018;46:534-7.
12. Jansen RB, Nilsson J, Buch-Larsen K et al. Treatment effect of zoledronic acid in chronic non-bacterial osteomyelitis of the jaw: a case series. *Calcif Tissue Int* 2024;114:129-36.
13. van de Meent MM, Pichardo SEC, Appelman-Dijkstra NM et al. Outcome of different treatments for chronic diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: a systematic review of published papers. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020;58:385-95.