

## ABSTRACT

**INTRODUKTION OG FORMÅL** - Medicinsk induceret osteonekrose i kæberne (MRONJ) grundet lavdosis knoglestyrkende behandling (LKB) er et velkendt problem i primær- og sekundærsektoren. Risikoen for udvikling af MRONJ er afhængig af dosis, behandlingsperiode, præparat samt lokale og generelle risikofaktorer. Formålet med artiklen er at informere om risikoen for udvikling af MRONJ, behandling af MRONJ, samt hvorledes risikoen for MRONJ kan minimeres hos patienter i LKB. I artiklen præsenteres kohorten af patienter med MRONJ i LKB, der er behandlet på Rigshospitalet over en 15-årig periode, herunder gennemgang af fire patienttilfælde.

**MATERIALE OG METODER** - Studiet tager udgangspunkt i retrospektive data fra Copenhagen ONJ Cohort i en 15-årig periode 2005-2020. Inklusionskriterier, patienter med MRONJ grundet LKB. Demografisk data, almen tilstand, medicin og behandling af MRONJ blev registreret.

**RESULTATER** - Antallet af osteoporosepatienter er stigende, ligeledes ses en stigning i antallet af patienter i LKB. Hyppigste årsag til MRONJ er tandekstraktioner (53,2 %). I gennemsnit gik 7,8 måneder fra tandekstraktion til henvisning. 71 % af patienterne gennemgik kirurgisk behandling i kæbekirurgisk regi.

**KONKLUSION** - Patienter med osteoporose udfordrer ikke alene den alment praktiserende tandlæge, men ligeledes hospitalernes kæbekirurgiske afdelinger. Det er afgørende, at der udvises agtpågivenhed ved behandling af patienter i LKB for at minimere risikoen for MRONJ.

**EMNEORD** Osteonecrosis | antiresorptive drugs | osteoporosis | bisphosphonat | denosumab



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

## Osteonekrose i relation til lavdosis knoglestyrkende behandling

**SANNE WERNER MØLLER ANDERSEN**, uddannelsestidslæge i kæbekirurgi, Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

**DITTE MOGENSEN**, forskningssygeplejerske, Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

**MORTEN SCHIØDT**, dr.odont., overtdlæge, specialtdlæge. Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital, og Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitet.

**THOMAS KOFOD**, ledende overtdlæge, ph.d., specialtdlæge, Afdeling for Kæbekirurgi, Rigshospitalet, Københavns Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 5. januar 2021

Tandlægebladet 2021;125:440-51

# M

**EDICINSK INDUCERET OSTEONEKROSE** i kæberne (MRONJ) grundet lavdosis knoglestyrkende behandling (LKB) er et velkendt problem i både primær- og sekundærsektoren. Til behandling af patienter med osteoporose kategoriserer Sundhedsstyrelsen behandlingen i tre grupper af præparater: 1) bisfosfonater (Alendronat, Zolendronat, Etidronsyre,

Ibandronat, Pamidronat, Risedronat), 2) bisfosfonatkombinationer (Alendronat+coleciferol og Risedronatnatrium) samt 3) andre lægemidler (Srøntiumranelat, Denosumab, Teriparatid, Raloxifen, Parathyroidhormon) (1). Brugen af bisfosfonat til behandling af osteoporose er anvendt i Danmark siden 1995 (2), Teriparatid siden 2003 (3) og Denosumab siden 2010 (4). I Tabel 1 findes en oversigt over præparatnavn, dosis og administrationsvej for præparater, der anvendes til behandling af patienter med osteoporose. Alle præparater reducerer risikoen for skeletale komplikationer ved påvirkning af knoglemetabolismen (3,5,6). Det er kendt, at risikoen for udvikling af MRONJ er afhængig med dosis, behandlingsperiode og præparat (7). Ligeledes påvirker lokale og generelle risikofaktorer risikoen for udvikling af MRONJ. De lokale faktorer er infektion (dårlig mundhygiejne, pericoronitis, parodontitis

## Antiresorptive medikamenter

	Generisk navn	Handelsnavn	Dosis	Administration	Interval	Associeret med MRONJ
Bisfosfonater	Alendronat	Alendronat	70 mg	tbl	Ugentlig	X
		Fosamax	70 mg	tbl	Ugentlig	X
		Binosto	70 mg	brusetabletter	Ugentlig	X
	Zolendronat	Aclasta	5 mg	i.v.	Årlig	X
	Etidronat	Didronate	400 mg	tbl	Dagligt 14 dage	X
		Ibandronat	3 mg	i.v.	3. mdr	X
		Ibandronsyre	3 mg	i.v.	3. mdr	X
		Ibamyf	150 mg	tbl	Månedlig	X
		Ibandronsyre	150 mg	tbl	Månedlig	X
		Ibandronat	150 mg	tbl	Månedlig	X
		Bonviva	150 mg	tbl	Månedlig	X
Pamidronat	Pamifos	5 mg	i.v.	Årlig	X	
Risedronat	Optinate Septimum	35 mg	tbl	Ugentlig	X	
		35 mg	tbl	Ugentlig	X	
	Riseostad	35 mg	tbl	Ugentlig	X	
Bisfosfonater	Alendronsyre og cholecalciferol	Alendronate/cholecalciferol	70 mg + 70 µg	tbl	Ugentlig	X
		Fosavance	70 mg + 70 µg	tbl	Ugentlig	X
		Fosastad	70 mg + 70 µg	tbl	Ugentlig	X
	Risedronatnatrium	Primadronat	35 mg	tbl	Ugentlig	X
Andre lægemidler	Strontiumranelat	Protelos	2 g	Granulat oral suspension	Dagligt	
	Denosumab	Prolia	60 mg	s.c.	6 mdr.	X
	Teriparatid	Forsteo	20 µg	s.c.	Dagligt	
		Movymia	20 µg	s.c.	Dagligt	
		Terrosa	20 µg	s.c.	Dagligt	
		Tetridar	20 µg	s.c.	Dagligt	
	Raloxifen	Raloxifen	60 mg	tbl	Dagligt	X
		Evista	60 mg	tbl	Dagligt	X
Parathyroidhormon	Preotact	100 µg	s.c.	Dagligt		

**Tabel 1.** Oversigt over medicinsk behandling af osteoporosepatienter.

**Table 1.** Overview of medications to treatment of osteoporotic patients.

eller apikal parodontitis) eller traume mod blødt- eller knoglevæv (kirurgiske indgreb, tandekstraktioner, dårligt tilpasset protese og tori) (7,8). Generelle risikofaktorer er rygning, diabetes og steroidbehandling (9). Risikoen for MRONJ grundet

LKB beskrives i litteraturen som værende 0,001-0,01 %, dette er lidt højere end den generelle population, som angives at være mindre end 0,001% (10). I en meta-analyse omfattende 12 studier var risikoen for udvikling af MRONJ grundet LKB ►

mere end to gange (OR 2,32 [95 % CI 1,38-3,91]) større sammenlignet med placebo (11). I en anden oversigtsartikel er den gennemsnitlige risiko beskrevet at være ca. 0,12 %, hvor hyppigheden dog varierer mellem 0,0 til 4,3 % (12).

Halveringstiden på bisfosfonat er estimeret til 10-12 år, muligvis livslang (13-16), hvorimod Denosumab har en halveringstid på 25,4 dage (14) og formentlig er helt udskilt efter seks måneder (17). Dog er det beskrevet, at akkumuleringen af Denosumab og dermed risikoen for udvikling af MRONJ er relateret til varigheden af behandlingen: 0,04 % risiko ved tre års behandling, 0,06 % risiko ved fem års behandling og 0,44 % risiko ved 10 års behandling (18,19). Formålet med artiklen er at informere om ossøse komplikationer til LKB, om behandling af patienter med MRONJ grundet LKB, samt om hvordan risikoen for MRONJ kan minimeres hos patienter i LKB. I artiklen præsenteres kohorten af patienter i LKB, som er behandlet på Rigshospitalet over en 15-årig periode grundet MRONJ, herunder gennemgang af fire patienttilfælde.

## MATERIALE OG METODE

Dette studie tager udgangspunkt i retrospektive data fra Copenhagen ONJ Cohort. Registreringen startede januar 2005, hvor Morten Schjødt på Rigshospitalet påbegyndte registrering af patienter i såvel lav- som højdosis knoglestyrkende behandling, som var henvist med MRONJ (Copenhagen ONJ Cohort). Dette retrospektive studie er baseret på patientdata fra perioden januar 2005 til september 2020, hvor inklusionskriteriet var patienter med MRONJ i LKB. Der er registreret demografisk information omkring patienterne: køn, alder, rygning og diabetes. Medicinering: præparat, administrationsvej, dosis, varighed af behandling og årsag til behandling. Årsagen til udvikling og behandling af MRONJ, tid fra behandling til henvisning, behandlingsmetode og efterfølgende opfølgingsperiode. Resultaterne er sammenlignet og beskrevet som en deskriptiv analyse. Det har ej været muligt at foretage statistiske beregninger på denne gruppe af uhomogene patienter grundet stor forskellighed i medikamenter, behandlingsperiode samt årsagen til og behandling af MRONJ. Alle patienter i kohorten har underskrevet en samtykkeerklæring og givet skriftligt samtykke til publicering af data og billedmateriale. Der foreligger godkendelse fra Datatilsynet: 2012-41-0045.

## RESULTATER

I den angivne periode blev der henvist 169 patienter med MRONJ grundet LKB til Rigshospitalet. I Tabel 2 ses en beskrivelse af alder, køn, primær diagnose, knoglestyrkende behandling og behandlingsvarighed, årsagen til udviklingen af MRONJ samt behandling af MRONJ. Det er ikke kun osteoporosepatienter, som modtager LKB. Som det fremgår af Tabel 2, får nogle prostatacancerpatienter (fire ud af 169) forebyggende Denosumab-behandling. Gennemsnitsalderen på henviste patienter var 76 år (SD  $\pm$  10,2 range 48-100), og 87 % af alle henviste patienter var kvinder. Forudgående tandekstraktioner var den overvejende årsag til MRONJ (53,2 %, 90 ud af 169) efterfulgt af ukendt årsag (30,8 %, 52 ud af 169). Der gik i gennemsnit 7,8 måneder (SD  $\pm$  7,31 range 1-48 måneder) fra tandekstraktion hos privatpraktiserende tandlæge til hen-

## Patientdata

	Antal	Andel	Mean	SD	Range
<b>Alder - år</b>	-	-	75,8	$\pm$ 10,2	48-100
<b>Køn</b>					
Kvinder	147	87,0%	-	-	-
Mænd	22	13,0%	-	-	-
<b>Diagnose</b>					
Osteoporose	165	97,6%	-	-	-
Prostatacancer	4	2,4%	-	-	-
<b>Knoglestyrkende medicin</b>					
Bisfosfonat	126	74,6%	-	-	-
Denosumab	21	12,4%	-	-	-
Kombination	22	13,0%	-	-	-
<b>Præparat - Generisk navn</b>					
Alendronat	127	75,1%	-	-	-
Zoledronsyre	25	8,9%	-	-	-
Ibandronsyre	7	4,1%	-	-	-
Denosumab	43	25,4%	-	-	-
Teriparatid*	3	1,8%	-	-	-
<b>Varighed af behandling - måneder</b>					
Alendronat	-	-	90,7	$\pm$ 45,3	6-348
Zoledronsyre	-	-	38,5	$\pm$ 23,9	1-108
Ibandronsyre	-	-	36,9	$\pm$ 18,5	12-60
Denosumab	-	-	44,7	$\pm$ 34,7	3-144
Teriparatid*	-	-	24,7	$\pm$ 1,2	24-26
<b>Årsag til udvikling af MRONJ</b>					
Tandekstraktion	90	53,2%	-	-	-
Tryksår fra protese	21	12,4%	-	-	-
Rodbehandling	1	0,6%	-	-	-
Spontan tandtab	2	1,2%	-	-	-
Intubation	1	0,6%	-	-	-
Absces	2	1,2%	-	-	-
Ukendt årsag	52	30,8%	-	-	-
<b>Behandling af MRONJ</b>					
Kirurgisk behandling	120	71,0%	-	-	-
Knogleafglatning	24	20,0%	-	-	-
Blokresektion	85	70,8%	-	-	-
Kontinuitetsresektion	8	6,7%	-	-	-
Buccal Fat Pad	13	10,8%	-	-	-
Rekonstruktionskinne	11	9,2%	-	-	-
Temporalis lap	2	1,7%	-	-	-
Konservativ behandling	49	29,0%	-	-	-

\*Patienterne i Teriparatid-behandling, havde alle tidligere været i denosumab- og/eller bisfosfonat-behandling.

**Table 2.** Data i perioden 2005 til september 2020, patienter, der har udviklet MRONJ på baggrund af lavdosis knoglestyrkende behandling, tal fra Copenhagen ONJ Cohort.

**Table 2.** Data from Copenhagen ONJ Cohort - patients with MRONJ due to treatment with low dose antiresorptive treatment. \*Patients who received Teriparatid, were all formerly treated with either denosumab and/or bisphosphonate.

visning til hospitalsafdeling. Størstedelen af patienterne, som udviklede MRONJ, var i Alendronat-behandling (75,1 %, 127 ud af 169) efterfulgt af Denosumab-behandling (25,4 %, 43 ud af 169). Den gennemsnitlige behandlingstid før udvikling af MRONJ på patienter i Alendronat-behandling var 90,7 måneder (SD  $\pm$  45,3 range 6-348 måneder). Patienterne behandlet med Denosumab udviklede derimod MRONJ efter en kortere gennemsnitlig behandlingsperiode på 44,7 måneder (SD  $\pm$  34,7 range 3-144 måneder). De fleste patienter blev henvist med MRONJ stadie 2 (40,2 %) (Tabel 2). 71 % af alle henviste patienter modtog kirurgisk behandling på Afdeling for Kæbekirurgi, mens 29 % blev konservativt behandlet. Patienter, der modtog kirurgisk behandling, fik ofte udført en kombination af de behandlinger, som er beskrevet i tabellen. Ofte blev der foretaget blokresektioner, udgørende 70,8 % (85 ud af 120) af alle kirurgiske behandlinger. Alle patienterne er helet efter behandling, og der er ikke beskrevet nyttilkomne osteonekroser.

## Præsentation af fire patienttilfælde

### Patienttilfælde 1

Fig. 1 viser en 69-årig kvinde behandlet med Alendronat 70 mg/uge i 80 måneder. Seks måneder inden henvisning blev der foretaget rodbehandling af -7 grundet apikal infektion. Efterfølgende udviklede patienten MRONJ regio -6,7 med blottet knogle facialt regio -6. MRONJ stadie 2 ved henvisning.

#### Anamnesticke oplysninger

Patienten ryger 20 cigaretter dagligt. Angav smerter initialt, VAS 4. Smerter både før og efter rodbehandlingen.

#### Objektiv undersøgelse

Klinisk blottet knogle 10 x 10 mm facialt for -6 samt retraktion af faciale gingiva. Ingen hævelse eller tegn på akut infektion. -6,7 forekommer løse af 1. grad.

#### Røntgenundersøgelse

Ortopantomografi viser osteolytisk proces regio -6,7. Skleroseret knoglestruktur mellem apices af -6,7. Knoglenekrosen afgrænses koronalt for c. mandibularis. CT-scanning viser osteolytisk proces regio -6,7 samt mindre sekvester.

#### Behandling

Blokresektion samt fjernelse af -5,6,7 i generel anæstesi. Postoperative kontrol viser komplet heling af mucosa.

### Patienttilfælde 2

Fig. 2 viser en 66-årig kvinde behandlet med Alendronat 70 mg /uge i 60 måneder. Kendt med diabetes og morbus Chron. Fem måneder forud for henvisning foretages multiple tandekstraktioner og immediat indsættelse af OK-protese. MRONJ stadie 3 ved henvisning. Vedvarende konstante smerter efter tandekstraktion.

#### Anamnesticke oplysninger

Angav smerter initialt, VAS 10. Har grundet smerter ikke kunnet indtage tilstrækkelig kost, vejer ved første besøg 35 kg.

## Klinisk relevans

Mange osteoporosepatienter modtager årelang lavdosis knoglestyrkende behandling for at minimere risikoen for skeletale komplikationer. Udvikling af osteonekrose er en kendt bivirkning, der kan opstå hos patienterne efter kirurgi eller som følge af infektion. Risikoen er lille, men med potentielt omfattende komplikationer, der kan efterlade patienterne oralt invaliderede, idet dental rehabilitering er vanskelig, hvis overhovedet mulig. Styrelsen for Patientsikkerhed har udarbejdet nye anbefalinger vedrørende denne patientgruppe. Det anbefales, at der ved patienter, som har modtaget behandling over fire år, foretages en individuel vurdering af om behandlingen kan foretages af en specialtandlæger i primærsektoren, eller om patienten skal henvises til en tand-, mund- og kæbekirurgisk afdeling på et sygehus, såfremt der skal foretages tandekstraktion eller anden oral kirurgi.

#### Objektiv undersøgelse

Akut infektion i form af rødme, hævelse og pusafløb svarende til hele overkæben, samt mindre områder med synligt blottet knogle regio 6+, +5. Efter to måneders antibiotisk behandling (amoxicillin/clavulansyre 500/125 mg 3 gange daglig) ses klar bedring af infektionen, dog let forøgelse af områder med blottet knogle.

#### Røntgenundersøgelse

Ortopantomografi viste ingen tydelige tegn på sekvesterdannelse, hvorimod CT-scanning tydeligt viste sekvestrering svarende til hele processus alveolaris i maksillen. På scanningen sås ligeledes nekrose i bunden af cavum nasi og bilateralt i sinus maxillaris. Begge kæbehuler ses udfyldte.

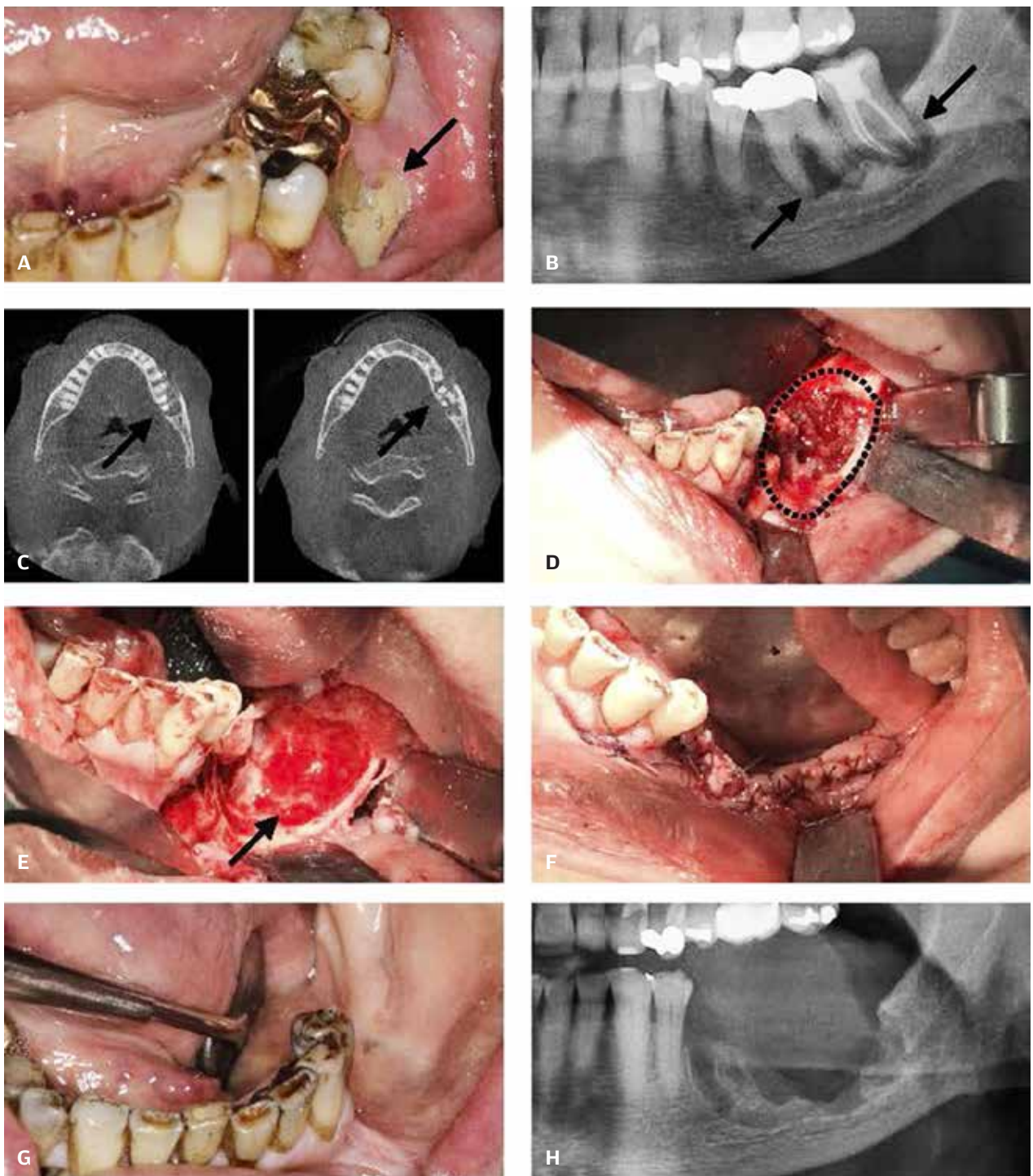
#### Behandling

Initialt konservativ langvarig behandling med antibiotika med det formål at behandle den akutte infektion samt at øge patientens vægt forud for generel anæstesi. Efter to måneder antibiotisk behandling var der opnået tilfredsstillende kliniske forhold for operation samt en mindre vægtøgning, hvilket muliggjorde det operative indgreb i generel anæstesi. Der blev planlagt blokresektion svarende til processus alveolaris medinddragende bunden i sinus maxillaris. Lukning bilateralt til sinus maxillaris med stilket corpus adiposum samt lukning mod cavum nasi med frit slimhindetransplantat fra kinden. Ved afsluttende toårs kontrol havde patienten opnået idealvægt på 65 kg samt havde en velfungerende protese.

### Patienttilfælde 3

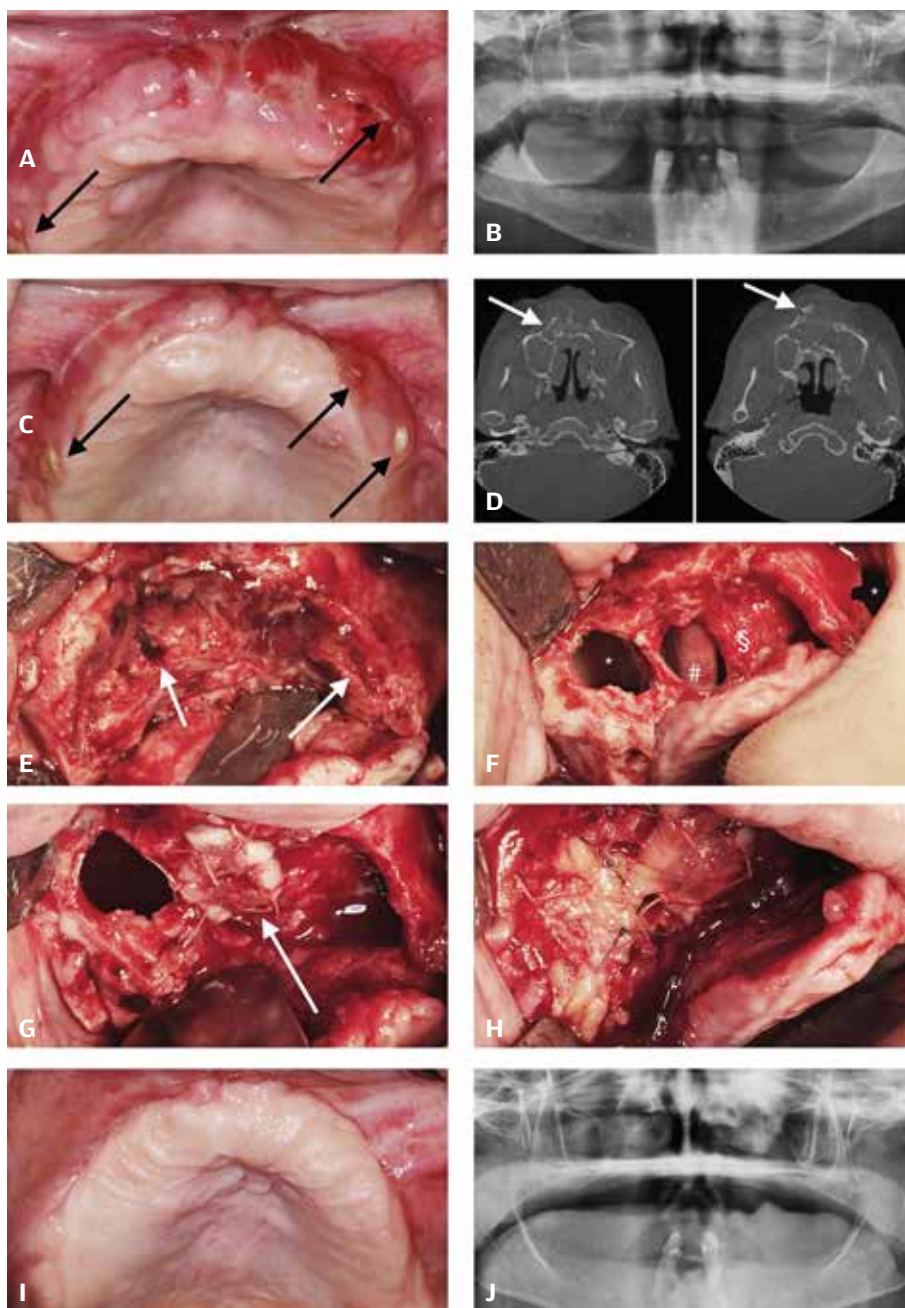
Fig. 3 viser en 73-årig kvinde, behandlet med Alendronat 70 mg/uge i 36 måneder. MRONJ udviklet på grund af tryksår fra protese i UK. Patienten havde udtalte tori bilateralt. MRONJ stadie 1 ved henvisning.

80 måneder Alendronat 70 mg/uge



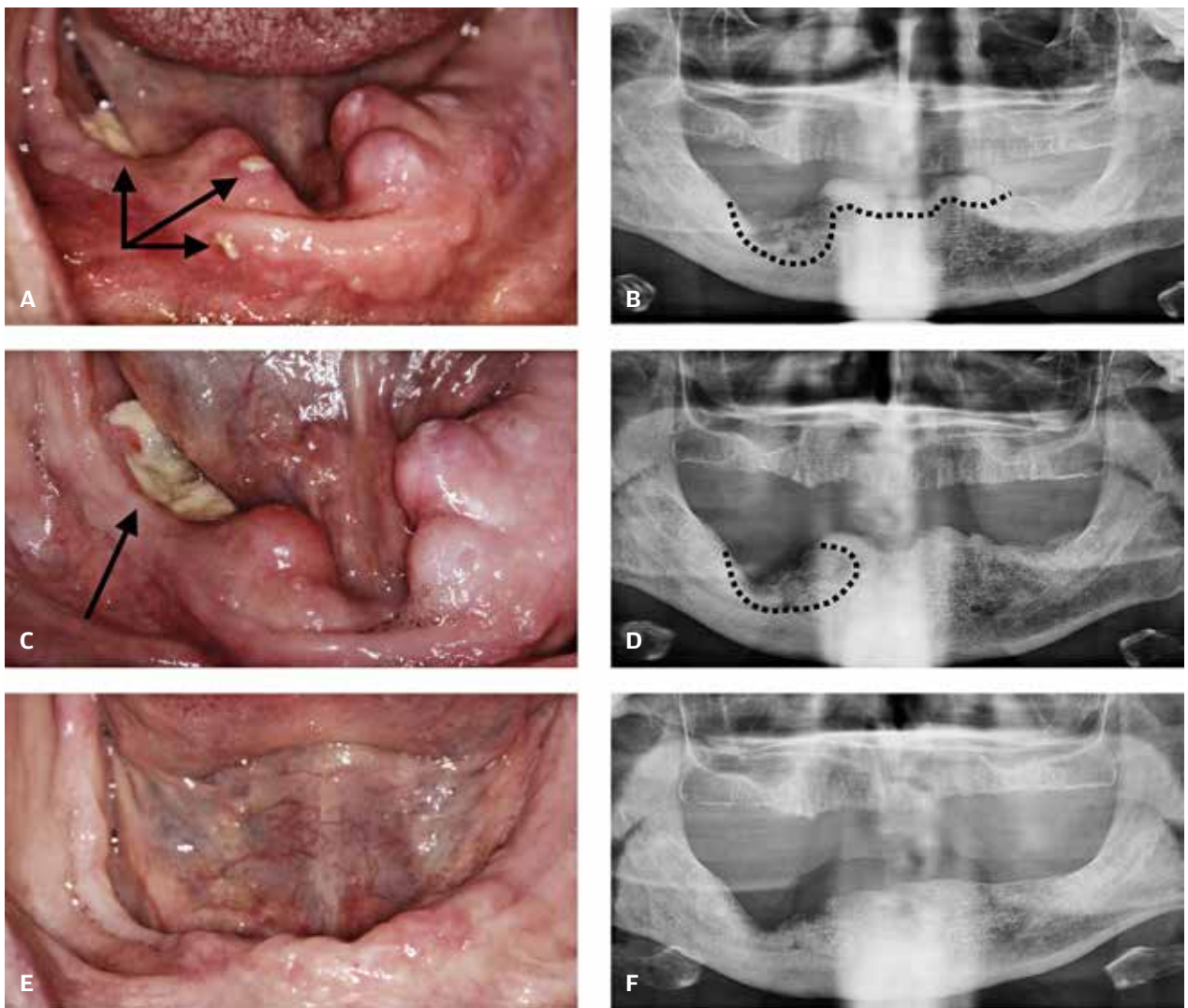
**Fig. 1.** 69-årig kvinde, 20 cigaretter dagligt. Seks måneder før henvisning rodbehandling -7, efterfølgende udvikling af MRONJ, VAS 4. Uproblematisk heling efter blokresektion regio -5 ad -8. **A.** Blottet knogle 10 x 10 mm (pil). **B.** Osteolytisk og skleroseret knogle. **C.** Osteolytisk forandring samt mindre sekvester. **D.** Nekrotisk knogle og granulationsvæv. **E.** Vital knogle med frisk blødning. **F.** Tensionsfri primær lukning. **G-H.** Tomåneders postoperativ kontrol.  
**Fig. 1.** Woman 69-year-old, 20 cigarettes per day. Six months prior to referral root canal treatment, tooth 37. Pain developed after initial root canal treatment, VAS 4. Healed uneventfully after block resection, region 35-38 **A.** Exposed bone 10 x 10 mm **B.** Osteolytic and sclerotic bone. **C.** Osteolytic process and a minor sequester. **D.** Necrotic bone and granulation tissue. **E.** Vital bone with bleeding. **F.** Primary tension free closure. **G-H.** 2-months postoperative control.

## 60 måneder Alendronat 70 mg/uge



**Fig. 2.** 66-årig kvinde, kendt med diabetes og morbus Chron. Fem måneder forud for henvisning, multiple tandekstraktioner samt immediat indsættelse af protese. MRONJ, stadie 3 ved henvisning. Initialt behandlet med to måneders antibiotika, herefter kirurgisk behandling. Uproblematisk healing efter blokresektion af processus alveolaris. Kommunikation til kæbehulerne lukket med corpus adiposum og cavum nasi lukket med frit slimhindetransplantat fra kinden. **A.** Akut infektion og blottet knogle (pile), før antibiotisk behandling. **B.** Ingen tydelig sekvesterdannelse. **C.** Kronisk infektion og blottet knogle (pile) efter antibiotisk behandling. **D.** Sekvestre og osteolytiske forandringer (pile). Ingen luft bilateralt i maksillære bihuler. **E.** Processus alveolaris, nekrotisk knogle og granulationsvæv. Ekstraktionsalveoler (pile). **F.** Vital knogle med blødning. Sinus maxillaris (\*). Cavum nasi (§). Højre conchae inferior (#). **G.** Slimhindetransplantat fra kinden (pil). **H.** Corpus adiposum. **I-J.** Toårs postoperativ kontrol. **Fig. 2.** Woman 66-year-old. Diagnosed with Diabetics and Morbus Chron. Five months prior to referral, multiple tooth extractions in the upper jaw and immediate use of a removable denture. MRONJ, stage 3, at referral. Initial antibiotic treatment for two months, thereafter surgical treatment. Healed uneventfully after block resection of the alveolar process. Buccal fat pads were used for closure towards the maxillary sinuses. A free mucosal graft from the cheek was used for closure towards the nasal cavity **A.** Acute infection and exposed bone (arrows) prior to antibiotic treatment. **B.** No sign of sequester. **C.** Chronic infection and exposed bone (arrows), after antibiotic treatment. **D.** Sequestre and osteolytic processes (arrows). Lack of air bilaterally in the maxillary sinuses. **E.** Alveolar process, necrotic bone and granulation tissue. Extraction alveoli (arrows). **F.** Vital bone with bleeding. Maxillary sinuses (\*). Cavum nasi (§). Inferior conchae (#). **G.** Free mucosal graft from the cheek (arrow). **H.** Buccal fat pad. **I-J.** 2-years postoperative control.

### 36 måneder Alendronat 70 mg/uge



**Fig. 3.** 73-årig kvinde. MRONJ udviklet grundet tryksår fra protese i underkæben. Udtalte bilaterale tori. MRONJ, stadium 1 ved henvisning. VAS 0. Initial delvis healing af slimhinde ved seponering af protese i fire måneder, derefter operation. Ukompliceret healing efter blokresektion samt fjernelse af bilaterale tori. **A.** Blottet knogle (pile). **B.** Osteolytisk og skleroseret knogle. **C.** Efter konservativ behandling, delvis healing, blottet knogle (pil). **D.** Sekvester. **E-F.** Etårs postoperativ kontrol.  
**Fig. 3.** Woman 73-year-old. Traumatic ulceration and MRONJ due to removable denture in the lower jaw and bilateral tori. Initial partly healing due to discontinued use of the prosthesis for 4 months, thereafter surgically treatment. Healed uneventfully after block resection and removal of tori. **A.** Exposed bone (arrows). **B.** Osteolytic and sclerotic bone. **C.** After conservative treatment, partially mucosal healing, exposed bone (arrows). **D.** Sequestre. **E-F.** 1-year postoperative control.

#### Anamnesticke oplysninger

Angiver ingen smerter fra området og ingen problemer efter udlevering af protese.

#### Objektiv undersøgelse

Nekrotisk knogle svarende til tori mandibularis venstre side regio 3-. Ligeledes nekrotisk knogle lingvalt regio 8,7- samt facielt regio 3- svarende til tryksår fra protesen. Ingen tegn på akut infektion.

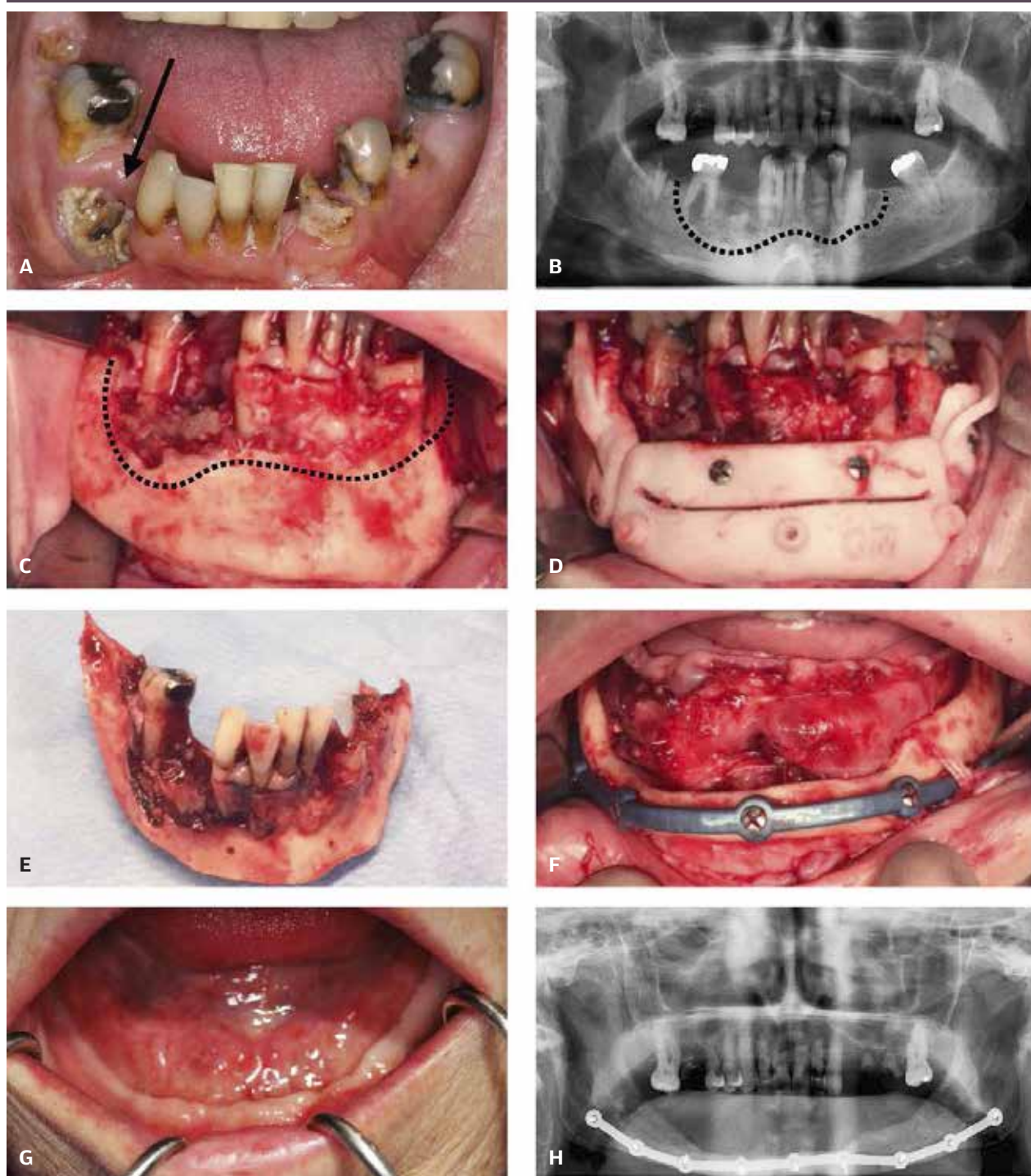
#### Røntgenundersøgelse

Initiale røntgen viste osteolytisk og skleroseret knogle, foreneligt med osteonekrose, regio 6,5,4,3-. Ligeledes skleroseret knogle svarende til tori mandibularis bilateralt.

#### Behandling

Ved initial undersøgelse og diagnosticering blev protesen seponeret. Initialt ønskede patienten ikke operation, men da der ved fire måneders kontrol fortsat fandtes nekrotisk knogle re-

## Femårige behandlinger Aclasta 5 mg/år



**Fig. 4.** 63-årig kvinde, 20 cigaretter dagligt. Dårlig tandstatus, ingen forudgående tandbehandling. MRONJ, stadie 2 ved henvisning. Ukomliceret healing efter blokresektion svarende til processus alveolaris. Peroperativt anvendes resektionsguide, samt der isættes patientspecifikt implantat for at minimere risiko for fraktur. **A.** Blottet knogle (pil). **B.** Sekvester. **C.** Nekrotisk knogle, sekvestre og granulationsvæv. **D.** Resektionsguide. **E.** Blokresektion. **F.** Patientspecifikt fremstillet osteosyntese. **G-H.** Etårs postoperativ kontrol.

**Fig. 4.** Woman 63-year-old, 20 cigarettes per day, poor dental status, no former dental treatment. **A.** Exposed bone (arrow). **B.** Sequester. **C.** Necrotic bone, sequestra and granulation tissue. **D.** Resection guide. **E.** Resection of the alveolar process. **F.** Patient specific titanium osteosyntheses. **G-H.** 1-year postoperative control.



gio 8,7,6,5-, var patienten motiveret for behandling. Der blev planlagt blokresektion 7- ad 2- samt fjernelse af tori bilateralt. Ved etårs afsluttende kontrol fortsat heling i regionen uden nytilkommet osteonekrose, og patienten havde en velfungerende protese.

#### Patienttilfælde 4

Fig. 4 viser en 63-årig kvinde behandlet med Aclasta 5 mg/år i fem år. Kendt med dårlig tandstatus gennem mange år, der blev ikke foretaget forudgående behandling ved egen tandlæge. MRONJ stadie 2 ved henvisning. Der ses bort fra forhold i overkæben, da patienten frabad sig behandling i dette område.

#### Anamnestiske oplysninger

Patienten ryger 20 cigaretter dagligt. Angav ingen smerter. Havde undgået tandlæge grundet odontofobi og kunne ikke huske, hvornår hun sidst havde været ved tandlæge. Ønskede behandling grundet dårlig smag og ubehag fra underkæben.

#### Objektiv undersøgelse

Initial undersøgelse viste blottet knogle regio 5,4. Ingen pusafløb eller hævelse, hverken intraoralt eller ekstraoralt. Elendig tandstatus, inklusive patologiske pocher, mobilitet samt profund caries.

#### Røntgenundersøgelse

Sekvester regio 6,5,4,3,2,1-1,2,3,4,5. Nekrose omkring foramen mentale i højre side.

#### Behandling

Der blev planlagt blokresektion med fjernelse af processus alveolaris mandibulae regio 8- ad -7, og dette under anvendelse af virtuelt fremstillet patientspecifikt guide fremstillet på baggrund af CT-scanning. Ligeledes indsættelse af patientspecifikt implantat (PSI) for at minimere risiko for efterfølgende fraktur af mandiblen. Behandling blev foretaget i generel anæstesi. Ved afsluttende etårs postoperativ kontrol fortsat tilfredsstillende heling.

#### DISKUSSION

Antallet af patienter i Danmark kendt med osteoporose er kraftigt stigende ifølge Sundhedsdatastyrelsen, seneste rapport fra 2018. I 2009 var 90.100 patienter diagnosticeret med osteoporose, dette tal er steget til 172.400 patienter i 2017 (1). I Fig. 5 ses et uddybende skema opdelt på køn. Ligeledes er patienter, som er i knoglestyrkende behandling, stigende, hvilket er illustreret i Fig. 6 (20). Over den seneste 10-årige periode er der sket en stigning i antallet af patienter, som modtager medicinsk behandling. I 2009 modtog 87.465 patienter behandling, og i 2019 modtog 111.780 patienter behandling; dette giver en stigning på 24.315 patienter (21,75 %) (20). På nuværende tidspunkt er der henvist 169 patienter over en 15-årig periode, alle henvist med MRONJ grundet LKB. Til sammenligning er 358 patienter henvist med MRONJ grundet højdosis eller adjuverende behandling, hvilket vil sige, at patienter med MRONJ grundet LKB udgør 31,1 % af de henviste patienter. Denne an-

## Prævalens af osteoporose

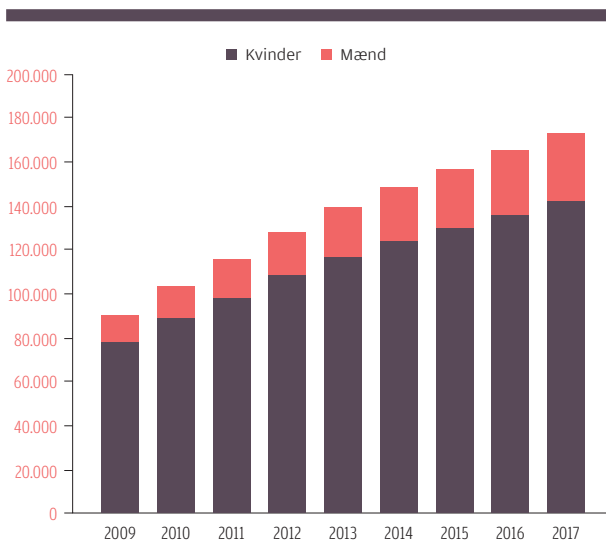


Fig. 5. Prævalens af osteoporose fordelt på køn (2009-2017) (1).

Fig. 5. Prevalence of osteoporosis distributed on gender (2009-2017) (1).

## Osteoporosepatienter i knoglestyrkende behandling

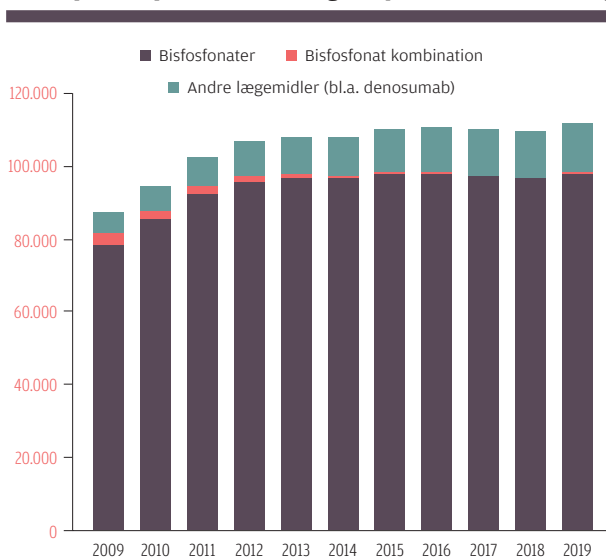


Fig. 6. Antal patienter i knoglestyrkende behandling grundet osteoporose i Danmark i perioden 2009-2019 (20).

Fig. 6. Number of patients treated with medication due to osteoporosis, in Denmark in the period 2009-2019 (20).

del findes svarende til tidligere publicerede data, hvor andelen af patienter henvist med MRONJ grundet LKB beskrives som værende 32,1 % (21). Halveringstiderne på bisfosfonat er i litteraturen estimeret til op mod 10-12 år og muligvis livslangt (13-16), halveringstiden for Denosumab er 25,4 dage (14), og stoffet er formentlig helt udskilt efter seks måneder (22). Dette

har stor betydning for behandlingsplanlægningen på denne patientgruppe på trods af, at der er tale om patienter i LKB. Sammenlignet kan det dog ses af Tabel 2, at patienter i Denosumab-behandling efter kortere tids behandling, gennemsnitligt 44,7 måneder, udvikler MRONJ hurtigere sammenlignet med Alendronat, hvor patienterne er i behandling gennemsnitligt 90,7 måneder. Vurderes hele gruppen af bisfosfonater (Alendronat, Zolendronat og Ibandronat) sammenlignet med Denosumab, ses stadig en gennemsnitlig behandlingsperiode med bisfosfonat på 55,4 måneder inden udvikling af MRONJ. Nogle patienter, som modtager Teriparatid-behandling, har tidligere modtaget bisfosfonat eller Denosumab-behandling, hvorfor man skal være opmærksom. Information om tidligere behandling står ikke nødvendigvis oplyst i patientens Fælles Medicin Kort (FMK). Teriparatid alene er ikke beskrevet som værende årsag til udvikling af MRONJ; et studie påviser tværtimod, at Teriparatid kan have positiv indvirkning på behandling af MRONJ (23). The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) position paper (24) finder, at risikoen for bisfosfonat-relateret osteonekrose stiger efter tre års behandling. Et japansk studie (25) finder en gennemsnitlig behandlingsperiode på 33,2 måneder (0,2-135 måneder) før udvikling af MRONJ. Barasch et al. (26) har rapporteret, at bisfosfonat-relateret osteonekrose kan initiere indenfor to år. Et andet studie angiver, at risikoen for bisfosfonat-relateret osteonekrose stiger markant efter fem års behandling (7). Den gennemsnitlige behandlingsperiode for osteoporosepatienter

behandlet for MRONJ i "Copenhagen ONJ Cohort" er 91 måneder for Alendronat/Fosamax, 39 måneder for Aclasta, 37 måneder for Bonviva og 45 måneder for Prolia. Ofte beskrives det oralt administrerede bisfosfonat, Alendronat, at være årsagen til udvikling af MRONJ (9,27), hvilket også viser sig i "Copenhagen ONJ Cohort", hvor patienter behandlet med Alendronat udgør 75,1 % af den samlede gruppe patienter, der har udviklet MRONJ grundet LKB. I Danmark er osteoporosepatienter i 2019 langt overvejende i behandling med bisfosfonat (87,9 %, 98.225 ud af 111.780 patienter). Heraf udgør Alendronat 95,3 % (93.650 ud af 98.225 patienter). Ud af den samlede gruppe behandlede patienter behandles 10,3 % (11.530 ud af 111.780 patienter) med Denosumab. I en international oversigtsartikel angives patienter, som har modtaget antiresorptiv behandling over tre år at være i højrisiko for udvikling af MRONJ (28), og forfatterne anbefaler, at patienter, der skal have foretaget tandekstraktion eller andre kirurgiske indgreb, skal henvises til specialtandlæger i kæbekirurgi. German Association of Oral and Maxillofacial Surgeons anbefaler, at patienter henvises, såfremt patienten får knoglestyrkende medicin (29). MRONJ inddeles i fire stadier, 0, 1, 2 og 3 (30,31) (Tabel 3). Ud fra stadietinddelingen findes guidelines for behandling (17,30). Patienter skal henvises til en kæbekirurgisk hospitalsafdeling ved manglende heling efter kirurgi eller manglende heling af spontant eller traumatisk opstået blottet knogle. Vi anbefaler, at patienter henvises, såfremt der efter fire uger fortsat ikke kan konstateres heling (30,32). Patienterne skal henvises for at minimere risiko for forværring af gener, udvikling af infektion og progression af osteonekrose. I "Copenhagen ONJ Cohort" var gennemsnittet forud for henvisning efter manglende heling ved tandekstraktion 7,8 måneder. Hvis patienter henvises tidligere, bliver de tidligere symptom- og infektionsfrie og kan derved påbegynde rehabiliterende behandling hurtigere. Da patienter, der er i behandling med LKB, har en lang forventet restlevetid, er det vigtigt, at der foretages omhyggelig og omsorgsfuld behandling, da det ellers kan have store konsekvenser for livskvaliteten. Forud for kirurgi på osteoporosepatienter, som har modtaget LKB mindre end fire år, skal risikofaktorer vurderes. Det anbefales, at varighed og dosis klarlægges, samt at der foretages en vurdering af lokale og generelle risikofaktorer. Vurderes der øget risiko ved kirurgi, bør det overvejes, om patienten skal henvises til privatpraktiserende kæbekirurg. Ved behandling af patienter uden øget risiko anbefales der ikke primær lukning efter simpel ekstraktion, men efterfølgende kontrol af heling. Ved manglende heling efter fire uger skal patienten henvises til kæbekirurgisk hospitalsafdeling (30). Der foreligger hverken evidens for eller imod brug af antibiotika, hver enkelt patient skal vurderes individuelt med udgangspunkt i de Nationale Kliniske Retningslinjer. Der mangler generelt evidens for pausering af knoglemodulerende medicin forud for kirurgiske indgreb i mundhulen (28). Dog viser et studie, at pausering af oral bisfosfonat forud for tandekstraktion ikke reducerede risiko for MRONJ (33). Det anbefales, at patienter, som modtager intravenøs LKB, ikke bør få foretaget tandekstraktion lige efter injektion, samt at helingen skal sikres inden næste ▶

## Osteonekrosestadier

ONJ stadium	Beskrivelse
<b>I risiko</b>	Ingen synlig nekrotisk knogle hos patienter, som har været i behandling med antiresorptiv medicin
<b>Stadie 0</b>	Ingen klinisk evidens for nekrotisk knogle, men non-specifikke kliniske fund, røntgenforandringer og symptomer
<b>Stadie 1</b>	Eksponeret og nekrotisk knogle eller fistel, hvorigennem knogle kan sonderes, hos patienter, som er asymptomatiske og ikke har tegn på infektion
<b>Stadie 2</b>	Eksponeret og nekrotisk knogle eller fistel, hvorigennem knogle kan sonderes, associeret med infektion, kendetegnet ved smerter og rødme, omkring eksponeret knogle, og/eller pusdannelse
<b>Stadie 3</b>	Som stadie 2 samt en eller flere af følgende: eksponeret og nekrotisk knogle udover processus alveolaris, dvs. inferiore grænse af canalis mandibulae, ramus mandibulae, sinus maxillaris og zygoma, og/eller patologisk fraktur, ekstra-oral fistel, oro-antral/oro-nasal kommunikation

**Tabel 3.** Stadietinddeling af Medicinsk induceret osteonekrose i kæberne (MRONJ) (30).

**Table 3.** Staging of Medical related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) (30).

injektion (30). Pausering af LKB skal altid foretages i samråd med patientens egen læge.

### KONKLUSION

Antallet af patienter i behandling med LKB samt patienter med MRONJ er et stigende problem og udfordrer ikke alene den alment praktiserende tandlæge, men også hospitalerne, der oplever et stigende antal behandlingskrævende patienter med MRONJ. Det er afgørende, at patienter i LKB behandles velovervejet og omhyggeligt, så risikoen for udvikling af MRONJ nedsættes. Efter behandling med LKB mere end fire år stiger

risikoen antageligt for udvikling af MRONJ, risikoen er dog endnu ukendt. Styrelsen for Patientsikkerhed anbefaler, at der laves en individuel sundhedsfaglig vurdering af om patienter, som har modtaget LKB i over fire år, kan få foretaget behandling af en specialtandlæge i primærsektoren, eller om patienten skal henvises til en tand-, mund og kæbekirurgisk afdeling på et sygehus, såfremt der skal foretages tandekstraktion eller anden kirurgi. Dette for at minimere risikoen for udvikling af MRONJ på patienter i LKB. Generelt anbefales, at der sikres heling efter kirurgi ved alle patienter, der modtager LKB, uafhængigt af behandlingsvarighed. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

**INTRODUCTION AND AIM** - Medical related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) due to low dose antiresorptive treatment (LDAT) is a well-known complication in the primary and secondary sector. The risk of developing MRONJ is related to dose, treatment period, medication, and local and general risk factors. The aim of the study is to inform about risks and treatment of MRONJ, and how to minimize the risk of MRONJ in patients receiving LDAT. A cohort of patients treated at Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet over a 15-year period is presented, including four case stories.

**MATERIAL AND METHODS** - Retrospective data from Copenhagen ONJ Cohort was analysed and compared. Inclusion criteria,

patients with MRONJ due to LDAT. Demographic data, general condition, medication and treatment of MRONJ were noted.

**RESULTS** - The number of patients with osteoporosis treated with LDAT is increasing. Tooth extractions is the most frequent cause to MRONJ (53,2%), mean follow-up period before referral, 7.8 months. 71% of all patients underwent surgical treatment at Rigshospitalet.

**CONCLUSION** - The increasing number of patients in LDAT due to osteoporosis challenges the dentist in private practice as well in the Oral and Maxillofacial departments at the hospitals. Vigilance is essential when treating patients receiving LDAT, to reduce the risk of MRONJ.

## LITTERATUR

1. SUNDHEDSSTYRELSEN. Prævalens, incidens og behandling i sundhedsvæsenet for borgere med osteoporose. (Set 2021 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sst.dk/~media/73D2379F2BA24D98866A921E9D418900.ashx>
2. SUNDHEDSSTYRELSEN. Langtidsbehandling af osteoporosepatienter med bisfosfonater. (Set 2021 januar). Tilgængelig fra: URL: <http://instrukser.dk/wp-content/uploads/2016/06/Rapport-Langtidsbehandling-af-osteoporosepatienter-med-bisfosfonater.pdf>
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Forsteo. (Set 2021 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forsteo>
4. Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. Treatment of post-menopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. *J Endocrinol Invest* 2015;38:13-29.
5. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother* 2009;43:1445-55.
6. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings* 2008;83:1032-45.
7. Otto S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Berlin, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.
8. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M et al. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2015;42:922-32.
9. Di Fede O, Fusco V, Matranga D et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: a retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *Eur J Intern Med* 2013;24:784-90.
10. 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.
11. Lee SH, Chang SS, Lee M et al. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos* 2014;25:1131-9.
12. Kühl S, Walter C, Acham S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – a review. *Oral Oncol* 2012;48:938-47.
13. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
14. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013;61:33-8.
15. Marx RE. Risks, Prevention, and Management of Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis. In: Marx RE, eds. *Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment*. 2nd ed. UK: Quintessence, 2011.
16. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone ne-

- crisis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014;26:231-7.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
  18. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opinion Drug Metabol Toxicol.* 2015;11:461-70.
  19. AMGEN EUROPE. Prolia (denosumab) summary of product characteristics. (Set 2021 januar). Tilgængelig fra: URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf)
  20. SUNDHEDSSTYRELSEN. Sundhedsdatastyrelsen – Statistikker. (Set 2021 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://medstat.dk/>
  21. Fung PPL, Bedogni G, Bedogni A et al. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis* 2017;23:477-83.
  22. Ruggiero SL, Dodson T, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication – related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1938-56.
  23. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C et al. Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2971-80.
  24. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67 (Supp 5):2-12.
  25. Urade M, Tanaka N, Furusawa K et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:e364-71.
  26. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 2011;90:439-44.
  27. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:243-53.
  28. 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.
  29. Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10:287.
  30. Schiødt M, Wexell CL, Herlofson BB et al. Medicinrelateret osteonekrose i kæberne – oversigt og retningslinjer. *Tandlægebladet* 2015;119:184-97.
  31. Schiødt M, Reibel J, Oturai P et al. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:204-13.
  32. Yazdi PM, Schiødt M. Tandekstraktioner på patienter i bisfosfonatbehandling. *Tandlægebladet* 2013;117:386-93.
  33. Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporos Int* 2017;28:2465-2473.