

Opdateret 10.09.2019

# **Standard Operation Procedurer (SOP)** ved **Medicin Relateret Osteonekrose i kæberne** (Internationalt: MRONJ, populært: ONJ)

## **Vejledning for Kæbekirurger ved Tand-Mund- Kæbekirurgiske afdelinger/klinikker, samt øvrigt sundhedsfagligt personale**

### **Introduktion:**

Antiresorptive (knoglestyrkende) medikamenter (AR), Bisfosfonater (BF) samt antistoffer (Denosumab), der hæmmer knogleresorption, anvendes til styrkelse af knoglerne ved en række cancertyper inklusive mammacancer, prostatacancer, myelomatose (knoglemarvscancer), visse typer lunge- og nyrecancer med metastaser til skellet samt ved knogleskørhed (osteoporose), og ved andre enkelte maligne og benigne knoglesygdomme.

Medicin-Relateret Osteonekrose af kæben (MRONJ) er en kendt bivirkning til AR behandling. Bisfosfonater har været anvendt mod osteoporose siden omkring 1990, og mod cancer spredt i skelettet efter 2000.

Denosumab har været anvendt siden 2010, dels mod osteoporose (Prolia), dels mod cancer med metastaser (Xgeva).

Både bisfosfonater og denosumab er de sidste år i stigende grad også anvendt til at forebygge osteoporose og udvikling af metastaser som adjuverende behandling (forebyggende) til patienter med brystcancer og prostatacancer uden knoglemetastaser.

- ONJ er beskrevet i 2003 i USA (Marx 2007) og i Danmark siden 2004. Siden er antallet af ONJ steget med nærmest eksplosiv fart over store dele af verden inklusive i Danmark, især siden 2010 (Schjødt et al. 2015). Copenhagen ONJ Cohort omfatter pr. 1.9.2019 470 konsekutive patienter med MRONJ modtaget siden 2004. De sidste år har vi modtaget ca 70 nye patienter om året. Hertil kommer modtagelse af 60-80 nye patienter årligt, som er i højdosis antiresorptiv behandling og skal have foretaget tandekstraktion med primær lukning i hospitalsregi. På landsplan har vi registreret 722 patienter i den nationale danske database over MRONJ (Nørholt et al. 2019).

De senere år er en ny gruppe stoffer blevet populære mod forskellige cancer typer: Gruppen af \*Tyrosin-kinase hæmmere (TKI) virker anti-angiogent og hæmmer væksten af en række cancertyper.

Vi har i 2018 rapporteret 7 tilfælde af ONJ i relation til Monotargeted therapy (målrettet behandling) af en række cancertyper (Mohamed, Nielsen, and Schiodt 2018)

Følgende TKI er kendt eller mistænkt for relation til ONJ:

- \***Bevacizumab (Avastin®)** (nyre-, lunge-, GI- og ovariecancer)
- \***Cetuximab(Erbitux®)** (colorektal cancer, planocellulært karcinom i hoved og hals i kombination med platin-baseret kemoterapi eller stråleterapi)
- \***Dasatinib(Sprycel)** (Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML), Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) akut lymfoblastær leukæmi (ALL))
- \* **Everolimus(Afinitor®)** (mamaecancer, nyrecancer (renal cell carcinoma), neuroendokrine tumorer udgået fra pancreas)
- \***Erlotinib hydroklorid (Tarceva®)** (lunge cancer (non-small cell lung cancer))
- \***Gefitinib (Iressa®)** (lungecancer (non-small cell lung cancer), adenocancer lunge, (mange andre cancer))
- \***Imatinib (Glivec®)**(Kronisk myeloid leukæmi, gastrointestinal intestinal stromal tumor)
- \* **Nilotinib(Tasigna)**(Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML))
- \***Pazopanib(Votrient)** (nyrecancer (renal cell cancer), fremskredent bløddelssarkom (STS))
- \***Sorafenib (Nexavar®)** (nyre-, lever- thyroideacancer)
- \***Sunitinib (Sutent®)** (nyrecancer (renal cell cancer), imatinib-resistent gastro-intestinal stromal tumor), pancreatisk neuro-endocrin tumor)
- \***Tesmorolimus(Torisel®)** (nyrecancer (renal cell cancer), mantlecellelymfom)

Inden for samme medicingruppe (TKI) findes desuden følgende præparater som endnu ikke er rapporteret med ONJ, men må forventes at kunne have samme bivirkning:

- **Afatinib (Giotrif)** (lungecancer(non-small cell lung cancer))
- **Axitinib (Inlyta®)** (nyrecancer (renal cell carcinoma) efter behandlingssvigt med sunitinib eller cytokiner)
- **Bosutinib (Bosulif)** (kronisk myeloid leukæmi)
- **Cabozantinib(Cometriq)** (thyroideacancer)
- **Ceritinib(Zykadia)** (lungecancer(non-small cell lung cancer), der tidligere har været behandlet med crizotinib)

- **Cobimetinib(Cotellic)** (melanom, gives i kombination med vemurafenib)
- **Crizotinib (Xalkori)** (lungecancer(non-small cell lung cancer))
- **Dabrafenib (Tafinlar)** (melanom, som monoterapi eller i kombination med Trametinib)
- **Ibrutinib (Imbruvica)** (Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), mantlecellelymfom (MCL), Waldenströms makroglobulinæmi)
- **Idelalisib (Zydelig)** (Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), Follikulært lymfom)
- **Lapatinib (Tyverb)** (mamaecancer)
- **Lenvatinib(Lenvima)** (thyroideacancer)
- **Nintedanib(Vargatef®)** (lungecancer(non-small cell lung cancer))
- **Ponatinib (Iclusig)** (Kronisk myeloid leukæmi (CML), akut lymfoblastær leukæmi (ALL))
- **Regorafenib(Stivarga)** (Metastaserende colorektal cancer, gastro-intestinale bindevævstumorer (GIST))
- **Ruxolitinib(Jakavi)** ( Myelofibrose, Polycythaemia vera)
- **Trametinib (Mekinist)** (melanom som monoterapi eller i kombination med Dabrafenib)
- **Vandetanib (Caprelsa)** (medullær thyroideacancer (MTC))
- **Vemurafenib (Zelboraf)** (melanom)

### Definition af ONJ:

ONJ defineres som tilstedeværelse af blottet kæbeknogle  $\geq 8$  uger hos en patient i antiresorptiv behandling, som ikke har modtaget strålebehandling på kæberne. Se endvidere klassifikation af ONJ. ONJ kan forekomme tillige i en non-exposed version, som kræver særlig opmærksomhed. Se senere.

Prævalens af ONJ er 0,8-20 % hos cancerpatienter i højdosis antiresorptiv-behandling.

Prævalens af ONJ er 0,01-0,4 % hos osteoporosepatienter i lavdosis antiresorptiv behandling.

### Risikofaktorer for ONJ:

#### Overordnet:

**1-Cancerpatienter med metastaser i højdosis antiresorptiv behandling:Høj risiko**

**2-Cancerpatienter uden metastaser i moderat/lavdosis antiresorptiv adjuverende (forebyggende) behandling:**

**Risiko  
endnu ukendt.**

### 3- Osteoporosepatienter i lavdosis antiresorptiv behandling: Lav risiko

#### Generelle risikofaktorer:

Bisfosfonat type: Nitrogenholdige BF har højere risiko end nitrogenfrie, f.eks har zolendronsyre højere risiko end ibandronat.

Varighed af antiresorptiv behandling: lang varighed = større risiko. Efter ca. 3 måneder stiger risikoen ved højdosis antiresorptiv behandling. Efter 3 år med lavdosis stiger risiko.

Ostoporosepatienter i lavdosisbehandling har lav risiko ved ≤ 4års behandling.

Ostoporosepatienter i lavdosisbehandling >4 år har antagelig højere, men endnu ukendt risiko for ONJ (sept 2019).

Højdosis antiresorptiv medicin gives til cancerpatienter med metastaser = højere risiko.

Højdosis kan administreres både intravenøst (Zometa), subcutant (XGEVA), eller som tabletter (Bondronat).

Moderat/lavdosis antiresorptiv medicin gives som adjuverende (= forebyggende) til brystcancer og prostatacancer patienter, enten intraveøst (Zolendronsyre) eller subcutant (Denosumab).

Anden medicin som kemoterapi eller steroidbehandling kan øge risikoen for ONJ.

TKI synes at øge risikoen for ONJ.

Høj alder.

#### Lokale risikofaktorer:

**Tandekstraktion** vigtigste lokale risikofaktor. (Yazdi and Schiodt 2015).

Nye studier tyder på at det snarere er **infektionen** omkring tanden, der skal trækkes ud, som er den vigtigste risikofaktor, end selve tandekstraktionen (Otto et al. 2012; Otto et al. 2015; Otto et al. 2018).

**Tryksår** fra dårlige proteser. Tryksår kan starte ONJ.

Øvrig oral kirurgi inkl. rodspidsoperationer og parodontosekirurgi er mulige risikofaktorer, men igen synes risikoen at være knyttet til infektionen snarere end indgrebet (Otto et al. 2012; Otto et al. 2015).

Anatomi: tilstedeværelse af **exostoser** i kæben (torus mandibularis, palatinus, og andre exostoser).

**Traumer**, f.eks fra aftrykstagning, intubation, tygning af hårde fødeemner, synes også en risikofaktor i kombination med exostoser (Schiodt 2019).

Samtidig **orale infektionstilstande** (abscesdannelse fra apikal parodontitis, caries, og parodontose).

**Dårlig mundhygiejne.**

**Det følger af ovennævnte, at risikoen for ONJ kan reduceres ved at sørge for, at behovet for oral kirurgi, inklusiv tandekstraktioner, efter start af antiresorptiv behandling er fjernet, og at tænder/proteser kontinuerligt vedligeholdes.**



## Klassifikation af Osteonekrose (ONJ):

### Klinisk definition:

ONJ defineres som tilstedeværelse af blottet knogle i mere end 8 uger hos en patient, der har modtaget bisfosfonatbehandling eller anden antiresorptiv behandling, og som ikke har været bestrålet i hoved-halsområdet for cancer (Ruggiero, Fantasia, and Carlson 2006).

Det er med Juni 2014-revisionen af klassifikationen (Ruggiero et al. 2014) accepteret at en fistel til hus eller mundslimhinde accepteres som ”blottet knogle” idet man via fistlen kan sonde den ”blottede” knogle.

Denne definition er dog stadig ikke tilstrækkelig (ref. Schiodt et al. 2014, samt Workshop paper 2019), idet der forekommer en *non-exposed* variant af ONJ, hvor der er hf.eks hævelse og smerte, men ikke blottet knogle, og ingen fistel, men der er billeddiagnostisk evidens for osteonekrose, f.eks sekvester (Bagan et al. 2009; Patel et al. 2012; Schiodt et al. 2014; Fedele et al. 2015). Non-exposed ONJ bør skelnes fra f. eks. fistel fra en apikal parodontitis, som ikke skal regnes til ONJ.

Desuden medregnes også ONJ forårsaget af andre af de nyere antiresorptive stoffer.

Forskellige forfatter har opstillet forslag til kriterier for non-exposed ONJ, men der er endnu ikke global consensus om kriterier for non-exposed ONJ.

### Et publiceret sæt kriterier for NON-exposed ONJ (Schiodt et al. 2014):

1. Patient i antiresorptiv behandling *og*
2. Ingen tidligere strålebehandling for hoved-hals cancer *og*
3. **Ikke** eksponeret knogle *og*
4. En af følgende:
  1. Intraoral eller ekstraoral fistel (ikke fra apikal parodontit)\*
  2. Smerte i kæben
  3. Hævelse (uden anden forklaring)
  4. Billeddiagnostisk påvist sekvester
  5. Nekrotisk knogle påvist ved histopatologisk undersøgelse.  
Kun et krav ved biopsi eller fjernelse af formodet sekvester.

\*Punkt 1 kan udgå idet Ruggiero opdaterede kriterier fra juni 2014 har medtaget fistel.

NB. Delvis overlappende kriterier for Stadie 0 efter Ruggiero et al. 2009 (Ruggiero SL; 2009) (Se nedenfor).

### Visitation:

De Tand-Mund- Kæbekirurgisk hospitalsafdelinger i DK modtager henvisninger fra onkologiske afdelinger, urologiske afdelinger, hæmatologiske afdelinger, endokrinologiske klinikker, privatpraktiserende læger og tandlæger under henvisningsdiagnosen:

Medicin-relateret osteonekrose, bisfosfonat osteonekrose, anti-resorptiv osteonekrose, blottet knogle, smerter i kæben hos bisfosfonat/denosumab/kemoterapi behandlede patienter. Endvidere modtages henvisninger på fjernelse af tænder i højdosis AR behandling (cancerpatienter med metastaser).

### Modtages i TMK-hospitalsafdelinger

\*Alle patienter med mistanke om eller påvist MRONJ.

\*Tandekstraktion på cancerpatienter med metastaser i højdosis antiresorptiv behandling.

### Undersøgelse/udredning (alle patienter):

Klinisk undersøgelse

Røntgen OP (Ortopan røntgenundersøgelse af kæberne)

Udfyldelse af osteonekrose skema (VAS samt ONJ-stadie, skema vedlagt)

Klinisk foto af knogleblottelse/hævelse/fistel

Podning mhp dyrkning og resistensbestemmelse, hvis der er pusdannelse eller fistel med pus.

Alle ONJ patienter: Cone-beam-optagelse

Ved ONJ stadie 2 og 3 (se definition af ONJ stadier nedenfor) samt efter individuel vurdering:

Henvisning til Klinisk-fysiologisk-nuklearmedicinsk afdeling for SPECT-CT scanning (kombination af CT og knoglescintigrafi).

### Diagnoseregistrering:

- A. K10.2 Osteonecrosis mandibulae/maxillae, **samt**
- B. M87.1 Osteonecrosis medicamentalis (bisfosfonat/denosumab)
- C. Øvrige relevante diagnoser f.ex parodontitis apicalis/marginalis/abscessus
- D. Husk registrering af evt exostoser /torus
  - DK100G Torus Mandibularis
  - DK100F Torus Palatinus
  - DK108E Exostosis Maxillae
  - DK108F Exostosis Mandibulae

Hvis en patient diagnosticeres med osteonekrose i kæben **uden** medicin (forekommer sjældent efter traume eller ved diabetes m.v.), registrer K10.2 samt evt almendiagnose (diabetes).

### Behandlingsregistrering:

Knogleafglatning: Osteoplastik på proc. alv.	KECB60 A/B
Sequestrectomi: Mandibel:	KEFA60A
Maxil:	KEFA60B
Blokresektion proc. alv.: Resectio proc. alv.	KECA80 A/B
Blokresektion mandibel:	KEDB00A
Blokresektion maxil:	KEEB00A
Hemimaxillectomi	KEBB20

Kontinuitets resektion, mandibel		KEDB00B
Hemimandibulectomi		KEDB20
Mandibulectomi		KEDB10
Lukning af defekt med corpus adiposum buccae.		KEFW99 anden opr. på kæber og ansigtsknogler
Rekonstruktion med stillet m. temporalislap		KEHC32 +KZZ30
Rekonstruktion med stillet lap (muskel)	KZZ30	
Virtuel planlagt rekonstruktionsskinne	KEDC42	

### Stadieinddeling af ONJ (klassifikation)(Ruggiero SL; 2009, 2014):

**Stadie 0:** Patient uden klinisk evidens for nekrotisk knogle, men med non-specifikke symptomer **eller** kliniske **eller** radiologiske fund (Ruggiero SL; 2009).

- *Symptomer:*
- Odontalgi ikke forklaret ved odontogen årsag
- Smerter i knoglen i corpus mandibula
- Sinus smerter, evt associeret med inflammation og fortykkelse af sinus væg.
- Ændret neurosensorisk funktion
- *Kliniske fund:*
- Løsning af tænder ikke forklaret ved kronisk parodontal sygdom
- Periapical/parodontal fistel ikke associeret med pulpanekrose pga. af caries
- *Radiologiske fund:*
- Alveolært knogletab eller resorption der ikke kan tilskrives kronisk parodontal sygdom.
- Forandringer i trabekulært mønster – tæt ”woven” knogle og persistens af u-remodelleret knogle i ekstraktionsalveoler
- Fortykkelse/udviskning af periodontal ligament (fortykket lamina dura nedsat bredde af periodontal ligament)
- Afsmalning af alveolær kanal

Stadie 0 er således en tilstand uden blottet knogle og med eller uden billeddiagnostisk evidens for osteonekrose hos patient i risiko for ONJ, men med overlappende symptomer/fund til non-exposed ONJ.



Det foreslås at stadie 0 kun anvendes til de patienter, der ikke opfylder kriterier til non-exposed ONJ, og ikke kan klassificeres anderledes (Schiodt et al. 2014). Patienter med non-exposed ONJ kombineret med stadie 2 eller 3 er under alle omstændigheder *behandlingskrævende*, se nedenfor.

- Stadie 1: Blottet knogle  
Minus symptomer  
Ingen infektionstegn
- Stadie 2.: Blottet knogle  
Plus symptomer og/eller  
Plus hævelse (plus infektionstegn)
- Stadie 3: Blottet knogle  
Plus symptomer og/eller hævelse (plus infektionstegn)  
Udbredt sygdom og/eller multiple sites og/eller fistel til huden og/eller spontan fraktur og/eller  
I mandiblen: udbredning til niveau af canalis alveolaris og herunder og/eller  
I maxillen: udbredning til sinus maxillaris og/eller zygoma og/eller tilgrænsende knogler.

#### **Non-exposed ONJ (Schiodt et al. 2014)**

Hver patient med non-exposed ONJ skal også klassificeres efter stadie. Skrives f.eks. ”NE-ONJ, stadie 2”, i modsætning til konventionel eksponeret ONJ, der skrives: ”E-ONJ, stadie 2”.

#### **Behandling af ONJ:**

- Stadie 0: Ingen
- Stadie 1: Individuel vurdering:  
Førhen behandlede man dette stadie non-kirurgisk (konservativt). Nu tilbydes alle operativ behandling, afhængig af udbredelse, lokalisation, risiko for forværring og patientens almentilstand og Kooperation. Alternativt non-kirurgisk konservativ behandling.  
Sikring af Mundhygiejne og skylning med klorhexidin. Prognosen er bedre for patienter der opereres end for de, der får non-kirurgisk behandling (Ristow et al. 2018).
- Stadie 2: Antibiotika  
Knogleafglatning symptomatisk indtil operation  
Seqvestrektomi, hvis der er et afgrænset sekvester i grydeformet defekt, som kan excochleeres. De fleste patienter har behov for blokresektion.

Hvis der præoperativt skønnes risiko for fraktur, bør der planlægges virtuel rekonstruktionsskinne.

Stadie 3: Antibiotika  
 Blokresektion eller kontinuitetsresektion  
 Kontinuitetsresektion planlægges virtuelt, se nedenfor.

#### **Antibiotika:**

Der foreligger ikke konsensus. De fleste patienter med infektionssymptomer (stadie 2 og 3) har god effekt af Penicillin V 1-2 mill x 3 dgl. eller

Bioclavid/clavulansyre (500 mg amoxicillin/125 mg Clavulansyre) x 3  
 og evt suppleret med Metronidazol 500 mg x 3 dgl.

Behandling skal ofte udstrækkes til 2-3 uger.

Ved penicillin allergi:

Capsl. Dalacin 300-600 mg x 3 dgl. (Check patientens vægt).

Tilføj Tbl. Fusidin 500 mg x 3 ved langvarig Dalacin-behandling (>2 uger).

#### **Planlægning af behandling:**

Når patienter er udredt i henhold til ovennævnte og diagnosen ONJ er stillet, planlægges og besluttes behandling.

Alle behandlingsbeslutninger baseres på en samlet vurdering af symptomer, objektive fund og på en individuel vurdering af patientens almenstatus, Kooperation og ønsker til behandlingen.

Beslutning om non-kirurgisk (konservativ) behandling er relevant i en række tilfælde.

Patienten informeres om diagnosen og den planlagte behandling.

Ved første konsultation, hvor diagnosen MRONJ er sikker, **udleveres patientinformation om MRONJ**. Der udleveres evt. samtykke til brug af journaldata til forskning (Bilag).

Ved planlagt kirurgisk indgreb indhentes informeret samtykke efter gældende regler.

Sekvestrektomi af løst sekvester kan foretages umiddelbart.

Oftest kræves blokresektion med fjernelse af omgivende knogle indtil frisk blødende knogle. Ved operationen tages lille knoglebiopsi af klinisk normal (formodet vital) knogle, som sendes til patologisk undersøgelse.

Ved udtalt blokresektion/svækket kæbe indsættes i underkæben virtuelt planlagt rekonstruktionsskinne som frakturforebyggelse.

Ved resektion i maxillen, der medfører defekt til sinus maxillaris >10 x 10 mm udføres lukning med to lag: Stilet lap af corpus adiposum buccae som nederste lag. Defekten lukkes tæt med vicrylsuturer hvor fedtlegemet sutureres til borehuller i kanten af knoglen og i ganeslimhinden uden at suturnålen perforerer ganeslimhinden (for at undgå evt efterfølgende infektion via suturerne).

Mundslimhinden mobiliseres og lukkes henover fedtlegemet som andet lag med madras og enkeltsuturer, så der opstår tæt og tensionsfri lukning. Brug farvet vicryl 4.0, fremfor rapid, der opløses for hurtigt.

Ved planlagt resektion af maxil der medfører forventet defekt til sinus maxillaris/cavum nasi på >50 mm på største dimension planlægges temporal lap til lukning af defekten i maxillen.

Kontinuitetsresektion i mandiblen udføres kun på stadie 3 ONJ, hvor der ikke skønnes succes med blokresektion.

Kontinuitetsresektion udføres efter virtuel planlægning på grundlag af enten CT- scanning.

Scanningen gennemføres med 1mm snittykkelse og udføres på radiologisk afd/klinik, alternativt anvendes cone-beam optagelse. Datasættet bestilles i DICOM-format.

Datasættet uploades til mhp kirurgisk simulering og fremstilling af individuel rekonstruktionsskinne, jvnf. den enkelte afdelings retningslinjer.

### **Samtykke til forskning:**

Ved behov for adgang til patientdata i journal og billedmateriale til forskning informeres om dette og der opnås om muligt **mundtligt og skriftligt samtykke** til brug af journaldata i anonymiseret form til forskning og publikation.

### **Kontrolbesøg og monitorering af behandlingsresultat og forløb:**

**Kirurgisk behandling:** kontrol og suturfjernelse efter 1-2 uger efter sædvanlige retningslinjer

**Kontrol herefter:** (gælder både kirurgisk behandlede og non-kirurgisk behandlede):

- 3 måneder
- 6 måneder
- 12 måneder
- Pt kan ved normalt, ukompliceret forløb afsluttes efter 1 år.
- Kontrol herefter afhængig af individuel vurdering.
- Patienten kan til en hver tid ønske sig afsluttet.



## Medication-related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) CLASSIFICATION FORM

Patient name: .....  
CPR No. ....

**Examination date:** \_\_\_\_\_ Symptoms: Visual Analogue Scale **VAS (0-10)** \_\_\_\_\_  
Examiner: \_\_\_\_\_  
Institution: \_\_\_\_\_ Clinic no. \_\_\_\_\_

ONJ, definition: Exposed bone for at least 8 weeks in a patient treated earlier with bisphosphonate/  
Denosumab or under treatment, where there is no previous irradiation to the jaws for head & neck cancer.  
The diagnosis is based on the clinical picture. Note also if non-exposed variant.

**Non-exposed ONJ: yes no (circle) Fill in for all patients**

**Stage 1: Clinical osteonecrosis. Exposed bone but free of symptoms** \_\_\_\_\_

**Stage 2: Clinical osteonecrosis. Exposed bone and symptoms/clinical signs of infection** \_\_\_\_\_

**Stage 3: Clinical osteonecrosis. Extensive exposed bone and/or complications** \_\_\_\_\_

**Stage 0: Subclinical osteonecrosis, i.e. non specific symptoms and no exposed bone or clinical manifestation.** \_\_\_\_\_

**At Risk: Includes all patients with antiresorptive treatment, who do not fulfil any of the criteria for stage 0,1,2 or 3 or Non-exposed ONJ.** \_\_\_\_\_

**Cured:** \_\_\_\_\_ Used for patients where ONJ has regressed and healed (=no symptoms and no exposed bone and no sign of active ONJ on radiograph or bone scan), spontaneously or as a result of surgical or other intervention. Similarly, if ONJ stage 2 becomes free of symptoms and signs of infection, it will turn into stage 1.

The classification system is used for monitoring and evaluation of effect of treatment.

**ECOG performance.** \_\_\_\_\_  
(Oken et al. 1982)

**Patient weight** \_\_\_\_\_

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair

The forms are to be **filled in at every clinical examination.**  
*Form updated January 16, 2019 Morten Schiødt.*

## 1. Forholdsregler før antiresorptiv-behandling:

Alle patienter anbefales tandlægetilsyn før start af antiresorptiv behandling (bisfosfonater/denosumab).

Cancerpatienter, der skal påbegynde monotargetet behandling (tyrosin-kinase-hæmmere op.lign.) behandling bør også få tandlægeundersøgelse før start af behandling.

Alle patienter kan som udgangspunkt undersøges for odontogene foci og behandles i primærsektoren.

Princippet er: **Alle patienter bør være tandlægemæssigt i orden, dvs uden infektioner i eller omkring tænderne før start af antiresorptiv behandling.**

Patienter, der undersøges på en kæbekirurgisk afdeling, kan efterfølgende ofte saneres hos egen tandlæge. Hvis særlige forhold taler for det, kan sanering ske på Tand-Mund-Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet.

Patienter, der ikke har en tandlæge, bør opfordres til at få en. Der anbefales regelmæssigt tandlægetilsyn og relevant tandbehandling livslangt under antiresorptiv behandling.

Patienter, der sættes i antiresorptiv behandling bør informeres om risiko for udvikling af ONJ samt hvad de kan gøre for at nedbringe risikoen. Patientinformation (ONJ patient vejledning) udleveres.

### Sanering af infektionsfoci før start af antiresorptiv behandling omfatter:

Fjernelse af tænder der har:

Caries der ikke kan repareres

Tænder med svær marginal parodontitis

Efterladte rødder med caries, marginal eller apikal parodontitis. Tænder med sygdom på rodspidser eller cyster

Halv-frembrudte visdomstænder med forbindelse til overfladen med patologi (pericoronitis)

Rodbehandlede tænder eller rødder uden parodontose og uden rodspidsbetændelse og uden caries kan lades sidde, hvis de kan holdes rene.

OBS: patienterne er ikke berettiget til erstatning og må selv afholde udgift til relevant tandbehandling hos privat tandlæge. Undersøgelser og behandling på hospital relateret til ONJ og medicinsk behandling er uden udgift for patienten.

---

## 2. Forholdsregler ved oral kirurgi ved højdosis antiresorptiv behandling (cancer i knogler)

Ved igangværende højdosis antiresorptiv behandling:

Privat tandlæge bør behandle konservativt, dvs tandbevarende behandling med rodbehandlinger, evt. rodkapper, fyldning, kronebehandlinger så tandekstraktioner kan undgås i videst muligt omfang.

Hvis tandekstraktion er uundgåelig:  
Henvis til kæbekirurgisk afdeling.

Her foretages kirurgisk fjernelse af tanden (amotio) under antibiotikadække, alveolektomi, mobilisering af slimhinden og med primær lukning af slimhinden.

Patienten kontrolleres indtil heling af alveolen.

Dette kan sikre heling af alveolerne næsten uden risiko for udvikling af MRONJ.

### **Standard operation procedures for kirurgi ved tandekstrationer på højdosis AR patienter:**

Patientens onkolog har ofte sat antiresorptiv behandling på pause, så snart der opstår et tandproblem, der fører til tandekstraktion.

Amotio af relevante tænder under dække af antibiotika, f.eks. bioclavid/clavulansyre 500 mg/125 mg startende 1 dag før operation og fortsættende 10 dage postoperativt, 1 x 3 dgl.

Amotio foregår med incision facielt og aflastning mesialt og distalt, med rouginering. Der foretages alveolektomi med fjernelse af 3-4 mm af faciale knogle, der sendes til histologisk undersøgelse mhp evt histologisk nekrose. Herefter fjernelse af tanden, knogleafglatning, mobilisering af slimhindelappen og primær suturering til linguale/palatinale sårrand, hvor epitelet er shavet af først, med madrassuturer og enkeltsuturer, til tæt primær og tensionsfri lukning.

Kontrol og suturfjernelse ca 10 dage postoperativt.

Vær venligst opmærksom på at vi aktuelt får mange henvisninger på tandekstraktioner på cancerpatienter, som tilsyneladende er højdosis, men rent faktisk er cancer **uden** metastaser i adjuverende behandling.

Retningslinjer:

Cancerpatienter **med** metastaser (højdosis) (typisk månedlig antiresorptiva) modtages til tandekstraktion i TMK hospitalsafdelinger.

### **3. Forholdsregler ved oral kirurgi hos cancerpatienter uden metastaser i adjuverende (forebyggende) antiresorptiv behandling.**

Cancerpatienter **uden** metastaser (moderat/lavdosis) (typisk antiresorptiva hver 3-6 md) kan henvises til tandekstraktion hos privatpraktiserende specialtandlæger i TMK.

NB: Det fremgår ofte ikke af henvisningerne, om en cancerpatient er i højdosis eller adjuverende behandling, men må slås op i patientens jr.

Tandfjernelse foregår efter samme principper som ovenfor anført med primær lukning.

#### **4. Forholdsregler ved oral kirurgi hos lavdosis antiresorptiv behandling (osteoporose)**

Risiko for ONJ er meget lille ved antiresorptiv behandling < 4 år. Både peroral tabletbehandling (f.eks Alendronat 70 mg/uge), subcutan injektion (Prolia (Denosumab)) og intravenøs behandling f.eks Aclasta (Zolendronsyre 5 mg i.v./årligt) betragtes i denne sammenhæng som lavdosis behandling.

Efter behandling med lavdosis antiresorptiv medicin i mere end 4 år stiger risikoen antagelig for udvikling af ONJ, men den er endnu ukendt.

Retningslinjer:

Osteoporosepatienter i lavdosis behandling, uanset varighed af behandling:

Tandekstraktioner i kan foregå primærsektor hos egen tandlæge.

Egen tandlæge bør kontrollere helingen. Ved evt. blottet knogle efter 4 uger bør patienten henvises til Kæbekirurgisk hospitalsafdeling.

Patienten bør informeres om sjælden risiko for udvikling af ONJ.

Hvis patienten efterfølgende skulle udvikle ONJ, skal pt. henvises til Kæbekirurgisk Afdeling. Jvf. oversigtsartikel Tandlægebladet (Schjødt et al. 2015).

Patienter i langvarig AR behandling over 4 år kan også behandles i primærsektoren, enten e.tdl. eller hos privatpraktiserende specialtandlæge i TMK. OBS opfølgning af heling, og ved udebleven heling efter 4 uger kan pt. henvises til TMK hospitalsafdeling.



## 5. Patienter med udviklet ONJ eller ved mistanke om ONJ

Disse patienter henvises til kæbekirurgisk afdeling.

**Tabel 1. Oversigt over højdosis antiresorptive mod cancer med metastaser.**

**Tabel 2.**

**Oversigt over antiresorptiva mod cancer uden metastaser (adjuverende behandling).  
Opdateret januar 2019.**

Handelsnavn	Generisk navn	Diagnose (højdosis)	Administrationsmåde IV, tbl., sc.	Interval	Dosis
<u>Zometa:</u> Zoledronsyre"Actavis" Zoledronsyre "SUN" Zoledronsyre "Hospira"	Zolendronsyre	Cancer	IV	3-6 måneder	4 mg
Xgeva	Denosumab	Cancer	S.C.	3-6 måneder	60 mg
Handelsnavn	Generisk navn	Diagnose (højdosis)	Administrationsmåde IV, tbl., sc.	Interval	Dosis

<u>Zometa:</u> Zoledronsyre "Actavis" Zoledronsyre "SUN" Zoledronsyre "Hospira"	Zolendronsyre	Cancer	IV	3-4 uger	4 mg
Pamifos Pamidronatnatrium "Hospira"	Pamidronat	Cancer	IV	3-4 uger	90 mg
Bonefos	Clodronat	Cancer	Tbl	Dgl	1600 mg
Bondronat	Ibandronsyre	Cancer	IV	3-4 uger	6 mg
Bondronat	Ibandronsyre	Cancer	Tbl	Dgl	50 mg
Xgeva	Denosumab	Cancer	S.C.	4 uger	120 mg

**Tabel 3. Oversigt over lavdosis antiresorptiva mod osteoporose. Opdateret januar 2019.**

<b>Handelsnavn</b>	<b>Generisk navn</b>	<b>Diagnose (højdos)</b>	<b>Administrationsmåde IV, tbl., sc.</b>	<b>Interval</b>	<b>Dosis</b>
Fosamax	Alendronat	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	70 mg
Alendronat	Alendronat	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	70 mg
Fosavance	Alendronat + cholecalciferol (vitamin D3)	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	70 mg + 70 mikrogram
Aclasta	Zolendronsyre	Osteoporose	IV	Årlig	5 mg
Pamidronatnatrium	Pamidronat	Osteoporose	IV	Årlig	5 mg
Bonviva	Ibandronsyre	Osteoporose	IV	Månedlig	1 mg/ml
Bonviva	Ibandronsyre	Osteoporose	Tbl	Månedlig	150 mg
Ibanyl	Ibandronsyre	Osteoporose	Tbl	Månedlig	150 mg
Ibandronat "Stada"	Ibandronsyre	Osteoporose	Tbl	Månedlig	150 mg
Ibandronsyre "medical valley"	Ibandronsyre	Osteoporose	Tbl	Månedlig	150 mg
Optinate Septimum	Risedronat	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	35 mg
Risedronatnatrium	Risedronat	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	35 mg
Riseostad	Risedronat	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	35 mg
Primadronat	Risedronat	Osteoporose	Tbl	Ugentlig	35 mg
Prolia	Denosumab	Osteoporose	SC	6 mdr	60 mg



Tabel 4.

**Nye cancer medikamenter, der evt kan give ONJ, in tyrosin kinase inhibitorer (TKI) (antiangiogenetiske kemoterapeutika):**

**Følgende TKI er kendt eller mistænkt for relativt on til ONJ:**

- **\*Bevacizumab (Avastin®)** (nyre-, lunge-, GI- og ovariecancer)
  - **\*Cetuximab(Erbitux®)** (colorektal cancer, planocellulært karcinom i hoved og hals i kombination med platin-baseret kemoterapi eller stråleterapi)
  - **\*Dasatinib(Sprycel)** (Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML), Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) akut lymfoblastær leukæmi (ALL))
  - **\* Everolimus(Afinitor®)** (mamaecancer, nyrecancer (renal cell carcinoma), neuroendokrine tumorer udgået fra adenocancer lunge, (mange andre cancere)
  - **\*Imatinib (Glivec®)**(Kronisk myeloid leukæmi, gastrointestinal intestinal stromal tumor)
  - **\* Nilotinib(Tasigna)**(Philadelphia-kromosompositiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML))
  - **\*Pazopanib(Votrient)** (nyrecancer (renal cell cancer), fremskredent bløddelssarkom (STS))
  - **\*Sorafenib (Nexavar®)** (nyre-, lever- thyroideacancer)
  - **\*Sunitinib (Sutent®)** (nyrecancer (renal cell cancer), imatinib-resistent gastro-intestinal stromal tumor), pancreatisk neuro-endocrin tumor)
  - **\*Tescmorolimus(Torisel®)** (nyrecancer (renal cell cancer), mantlecellelymfom)
- Inden for samme medicingruppe (TKI) findes desuden pancreas)
- **\*Erlotinib hydroklorid (Tarceva®)** (lunge cancer(non-small cell lung cancer))
  - **\*Gefitinib (Iressa®)** (lungecancer (non-small cell lung cancer))
  - **\*Infliximab (Inflectra, Remicade, Remsima, Zessly)** (Tumor necrosis factor (TNF)-hæmmer, immunsupprimerende. Anvendes ved Crohns sygdom, colitis ulcerosa. Rheumatoid arthritis)

**Følgende præparater som endnu ikke er rapporteret med ONJ, men må forventes at kunne have samme bivirkning:**

- **Afatinib (Giotrif)** (lungecancer(non-small cell lung cancer))
- **Axitinib (Inlyta®)** (nyrecancer (renal cell carcinoma) efter behandlingssvigt med sunitinib eller cytokiner)
- **Bosutinib (Bosulif)** (kronisk myeloid leukæmi)
- **Cabozantinib(Cometriq)** (thyroideacancer)

- **Ceritinib(Zykadia)** (lungecancer(non-small cell lung cancer), der tidligere har været behandlet med crizotinib)
- **Cobimetinib(Cotellic)** (melanom, gives i kombination med vemurafenib)
- **Crizotinib (Xalkori)** (lungecancer(non-small cell lung cancer))
- **Dabrafenib (Tafinlar)** (melanom, som monoterapi eller i kombination med Trametinib)
- **Ibrutinib (Imbruvica)** (Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), mantlecellelymfom (MCL), Waldenströms makroglobulinæmi)
- **Idelalisib (Zydelig)** (Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), Follikulært lymfom)
- **Lapatinib (Tyverb)** (mamaecancer)
- **Lenvatinib(Lenvima)** (thyroideacancer)
- **Nintedanib(Vargatef®)** (lungecancer(non-small cell lung cancer))
- **Ponatinib (Iclusig)** (Kronisk myeloid leukæmi (CML), akut lymfoblastær leukæmi (ALL))
- **Regorafenib(Stivarga)** (Metastaserende colorektal cancer, gastro-intestinale bindevævstumorer (GIST))
- **Ruxolitinib(Jakavi)** ( Myelofibrose, Polycythaemia vera)
- **Trametinib (Mekinist)** (melanom som monoterapi eller i kombination med Dabrafenib)
- **Vandetanib (Caprelsa)** (medullær thyroideacancer (MTC))
- **Vemurafenib (Zelboraf)** (melanom)

#### Forkortelser (alfabetisk):

<b>AR</b>	<b>Anti-Resorptiv</b>
<b>BF</b>	<b>Bisfosfonat</b>
<b>Dmab</b>	<b>Denosumab</b>
<b>MRONJ</b>	<b>Medication Related Osteonecrosis of the Jaws</b>
<b>ONJ</b>	<b>OsteoNecrosis of the Jaws</b>
<b>SOP</b>	<b>Standard Operation Procedure</b>
<b>TKI</b>	<b>Tyrosine Kinase Inhibitors</b>

*SOP-ansvarlig: Overtandlæge dr.odont Morten Schiødt, Rigshospitalet.*

## Referencer

- Bagan, J. V., Y. Jimenez, J. M. Diaz, J. Murillo, J. M. Sanchis, R. Poveda, E. Carbonell, C. Gavaldà, and C. Scully. 2009. 'Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification', *Oral Oncol*, 45: 645-6.
- Fedele, S., G. Bedogni, M. Scoletta, G. Favia, G. Colella, A. Agrillo, G. Bettini, O. Di Fede, G. Oteri, V. Fusco, M. Gabriele, L. Ottolenghi, S. Valsecchi, S. Porter, P. P. Fung, G. Saia, G. Campisi, and A. Bedogni. 2015. 'Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed', *Br J Oral Maxillofac Surg*, 53: 13-7.
- Marx, R. E. 2007. *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. History, etiology, prevention and treatment*. (Quintessence Publishing Co).
- Mohamed, H. A. M., C. E. N. Nielsen, and M. Schiodt. 2018. 'Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 125: 157-63.
- Oken, M. M., R. H. Creech, D. C. Tormey, J. Horton, T. E. Davis, E. T. McFadden, and P. P. Carbone. 1982. 'Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group', *Am J Clin Oncol*, 5: 649-55.
- Otto, S., C. Pautke, T. Van den Wyngaert, D. Niepel, and M. Schiødt. 2018. 'Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases', *Cancer Treat Rev*, 69: 177-87.
- Otto, S., C. Schreyer, S. Hafner, G. Mast, M. Ehrenfeld, S. Sturzenbaum, and C. Pautke. 2012. 'Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment', *J Craniomaxillofac Surg*, 40: 303-9.
- Otto, S., M. Troltsch, V. Jambrovic, S. Panya, F. Probst, O. Ristow, M. Ehrenfeld, and C. Pautke. 2015. 'Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?', *J Craniomaxillofac Surg*, 43: 847-54.
- Patel, S., S. Choyee, J. Uyanne, A. L. Nguyen, P. Lee, P. P. Sedghizadeh, S. K. Kumar, J. Lytle, S. Shi, and A. D. Le. 2012. 'Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines', *Oral Dis*, 18: 625-32.
- Ruggiero, S. L., J. Fantasia, and E. Carlson. 2006. 'Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102: 433-41.
- Ruggiero SL, Dodson T, Assael L A, et al. . 2009. 'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update', *Aust Endod J*, 35: 119-30.
- Ruggiero SL, Dodson T, Fantasia J, et al. . 2014. 'Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update', *AAOMS*.
- Schiodt, M., S. Otto, S. Fedele, A. Bedogni, O. Nicolatou-Galitis, R. Guggenberger, B. B. Herlofson, O. Ristow, and T. Kofod. 2019. 'Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges', *Oral Dis*.

- Schiødt, M., J. Reibel, P. Oturai, and T. Kofod. 2014. '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*, 117: 204-13.
- Schiødt, M, CL Wexell, B Herlofson, and et al. 2015. 'Medicin relateret osteonecrose i kæberne - oversigt og retningslinjer', *Tandlægebladet*, 119: 918-29.
- Yazdi, Pouya Masroori, and Morten Schiødt. 2015. 'Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort', *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 119: 416-22.