



Nordisk sampublicering. Accepterad  
för publicering 1 oktober 2015.

## Läkemedelsrelaterad osteonekros i käkarna, del 2:

# Skandinavisk kohort ska öka kunskapen

**Ett skandinaviskt samarbete har etablerats för att möjliggöra identifiering av individer med kliniskt verifierad osteonekros i käkarna (ONJ) kopplat till antiresorptiv behandling. Resultatet av denna kohortstudie förväntas klarlägga riskfaktorer för utveckling av ONJ och öka kunskapen bland tandvårds- och sjukvårdspersonal för att bidra till ett vetenskapligt underbyggt omhändertagande.**

### SAMMANFATTNING

Osteonekros i käkarna (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ) är en allvarlig biverkning som är relaterad till behandling med antiresorptiva läkemedel. Det är angeläget att kartlägga förekomsten av drabbade patienter i Skandinavien, dels för att biverkningsrapporteringen till Läkemedelsverket är ofullständig, men också för att öka vår kunskap för bättre patientbehandling och omhändertagande.

Syftet med artikeln är att beskriva etableringen av en skandinavisk kohortstudie som syftar till att omfatta alla patienter med ONJ relaterat till antiresorptiv behandling i Sverige, Norge och Danmark 2011–2019. Startpunkten för studien var att stödja en pågående läkemedels säkerhetsstudie av denosumab (XGEVA®) och zoledronsyra (Zometa®) vid behandling av cancer med skelettmetastaser. Med hjälp av den fastställda infrastrukturen utvecklades skandinaviska kohorten, som inkluderar alla patienter som drabbats av ONJ relaterat till antiresorptiv behandling.

Det totala antalet avdelningar och kliniker för oral och maxillofacial kirurgi och sjukhustandvård i Danmark, Norge och Sverige är 199. Sättet att behandla och remittera ONJ-patienter skiljer sig något åt mellan de tre länderna. I varje land har det gjorts ansträngningar att förmedla information till ämnesföreningarna inklusive framtagning av en



### Författare

**Cecilia Larsson Wexell** (bild), ötdl, specialist i käkkirurgi, odont dr, Avd för käkkirurgi, Folktandvården Västra Götaland, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås; Avd för biomaterialvetenskap, Inst för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg.

E-post: [cecilia.larsson@vgregion.se](mailto:cecilia.larsson@vgregion.se)

**Sven Erik Nørholt**, ötdl, prof, ph d, Afd for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Aarhus Universitetshospital; Sektion for Kæbekirurgi og Oral Patologi, Inst for Odontologi, Health, Aarhus Universitet, Danmark.

**Bente Brokstad Herlofson**, førsteamanuensis, dr odont, specia-

webbplats. Datasamling pågår för närvarande. Det förväntas att den här relativt omfattande, systematiska insamlingen av data om patienter som drabbats av ONJ från ett befolkningsunderlag på mer än 20 miljoner människor, kan vara en bas för en mängd forskningsprojekt och bidra till ökad kunskap om tillståndet och därmed bättre patientomhändertagande.

### INTRODUKTION

ONJ kan vara en allvarlig biverkning till antiresorptiv behandling [1–4]. Kunskapen om epidemiologi, patogener, riskfaktorer, behandling och prognos är ofullständig i dagsläget [5–8]. Det finns ett behov av epidemiologiska studier för att kartlägga förekomsten och analysera samband mellan antiresorptiv behandling och ONJ.

En farmakovigilansstudie är en säkerhetsstudie som innebär övervakning av allvarliga biverkningar, som av till exempel denosumab och bisfosfonater, ur ett enhetligt populationsbaserat perspektiv med systematisk uppföljning av alla kliniskt bekräftade ONJ-fall. Det finns inget annat sätt att göra detta på än att manuellt gå igenom misstänkta fall och bekräfta dem i journaldata.

I epidemiologiska studier kan det vara komplicerat att identifiera ONJ-drabbade patienter som inte ingår i kliniska studier eftersom det kan vara svårt att påvisa diagnoskoderna retrospektivt [9–11] samt att det ofta saknas en klinisk verifiering av diagnosen [12, 13]. Eftersom huvudsyftet är att rapportera förekomsten av ONJ i populationen och bland patienter som behandlas med dessa läkemedel, är täckningsgraden avgörande för kvaliteten på rapporten. Vi är därför mycket angelägna om att maximera täckningsgraden. Uppföljningen förväntas att bidra till ökad kunskap om tillståndet

**Tabell 1. Officiellt rapporterade ONJ-fall i Skandinavien och kända ONJ-fall fram till slutet av 2013.**

Land	Månad och år för avstämning	Myndighet	Rapporterade ONJ-fall	Alla dokumenterade ONJ-fall	Dokumenterade ONJ-fall 2014-09-01
Danmark	November 2013	Lægemedelstyrelsen Sundhedsstyrelsen	95	300	195
Norge	Juli 2013	Norske lægemiddelstyrelse	119*	119*	110
Sverige	December 2013	Läkemedelsverket i Sverige	156	156	100
Totalt			370	575	405

\*Den norska "lægemiddelstyrelse" og RELIS understreker att spontana läkemedelsbiverkningar inrapporteras vid misstanke men kräver inte ett orsakssamband mellan läkemedel och biverkning.

och en förbättrad behandling av patienterna. Den här sammanfattningsartikeln beskriver ett tillvägagångssätt och försök att etablera en skandinavisk ONJ-kohort med inkludering av ONJ-patienter i Sverige, Danmark och Norge mellan 2011 och 2019.

#### KÄKBENSOSTEONEKROS: DEFINITION, EPIDEMIOLOGI OCH RISKFAKTORER

ONJ är en klinisk diagnos som har definierats enligt följande; förekomst av exponerat käkben i mer än åtta veckor på en patient som behandlas eller behandlats med läkemedel mot benresorption eller med anti-angiogena preparat och inte har blivit behandlad med strålning mot käkarna eller huvudhalsområdet [14]. Karaktärisering av ONJ har utvecklats och tillståndet delas nu in i stadium 0-3 [14] i stället för som tidigare 1-3. Stadium 0 har tillkommit för att beskriva ett tillstånd med symtom men utan exponerat ben [15]. Terminologin ändras successivt som ett uttryck för ökad kunskap om sjukdomsbilden. Non-exposed ONJ har uppmärksammas [16-18] och utgör upp till 29-45 procent av fallen i publicerade studier [16]. ONJ är primärt förknippat med anti-resorptiv behandling med bisfosfonater och denosumab, som båda genom en osteoklasthämmande effekt används vid behandling av tumörassocierad bensjukdom [19, 20], postmenopausal osteoporos [21], Paget's sjukdom [22] och hypercalcemi [23]. Därutöver har man funnit att ONJ även kan relateras som biverkning till cancerbehandling med sunitinib (proteinkinashämmare) [24, 25] och bevacizumab (angiogeneshämmare) [26, 27].

Risken för att utveckla ONJ ökar med den kumulativa dosen av läkemedlet samt med tiden för läkemedelsbehandling; ju längre tid, desto högre risk oavsett dos [28, 29]. Den uppskattade incidensen för cancerpatienter varierar mellan 0,2 och 20 procent [28-32] och för osteoporospatienter från 0,01

#### Författare (forts)

list i oral kirurgi och oral medicin, Inst for klinisk odontologi, Det odontologiske fak, Universitet i Oslo; Avd for øre-nese-hals, Tannhelseteamet, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus, Norge.

**Karen Marie Giltvedt**, tdl, Avd for oral kirurgi og oral medicin, Odontologisk fakultet, Oslo universitet, Oslo, Norge.

**Vera Ehrenstein**, Associate prof, Klinisk epidemiologisk afd, Aarhus universitetshospital, Aarhus, Danmark.

**Morten Schiødt**, ötdl, dr odont, Tand-, mund- og kæbekirurgisk klinik, Rigshospitalet, København, Danmark.

**Detta är en** sammanfattning av en tidigare publicerad artikel: Schiødt M, Larsson Wexell C, Herlofson BB, Giltvedt KM, Norholt SE, Ehrenstein V. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw – work in progress and challenges. Clin Epidemiol 2015 Jan 30; 7: 107-16.

till 0,4 procent [10, 13, 29]. Data saknas för patienter med autoimmuna sjukdomar och förekomsten av ONJ. Den relativt stora spridningen kan tillskrivas skillnader vid diagnostisering och klinisk verifiering av ONJ. Risken att en individ drabbas av ONJ bedöms vara större vid behandling av cancersjukdom och vid autoimmun sjukdom jämfört med primär osteoporosjukdom. Andra riskfaktorer, som dock ännu inte är helt fastställda, är hög ålder, långtidsbehandling med glukokortikoider, cytostatika samt dålig oral hälsa [31, 33, 34].

#### RAPPORTERING AV ONJ I SVERIGE, DANMARK OCH NORGE

Övervägande antal ONJ-fall i Sverige och Skandinavien har fram till för något år sedan identifierats via inrapportering till Läkemedelsverket, som är den enhet i Sverige som tar emot rapporter om läkemedelsbiverkningar (www.lakemedelsverket.se). Det finns en tydlig underrapportering av ONJ-fall eftersom inte alla som arbetar inom hälso- och sjukvården rapporterar biverkningar [35, 36]. Som exempel hade Danmark 95 fall rapporterade den 28 november 2013. En telefonrundringning till de sex käkkirurgiska klinikerna i Danmark resulterade i sammanlagt över 300 ONJ-fall (opublicerade data, Danmark). Det finns starka indikationer på att en motsvarande underrapportering även gäller Sverige och Norge. I tabell 1 finns en sammanställning av det officiella antalet rapporterade fall av ONJ till respektive läkemedelsverk i Skandinavien.

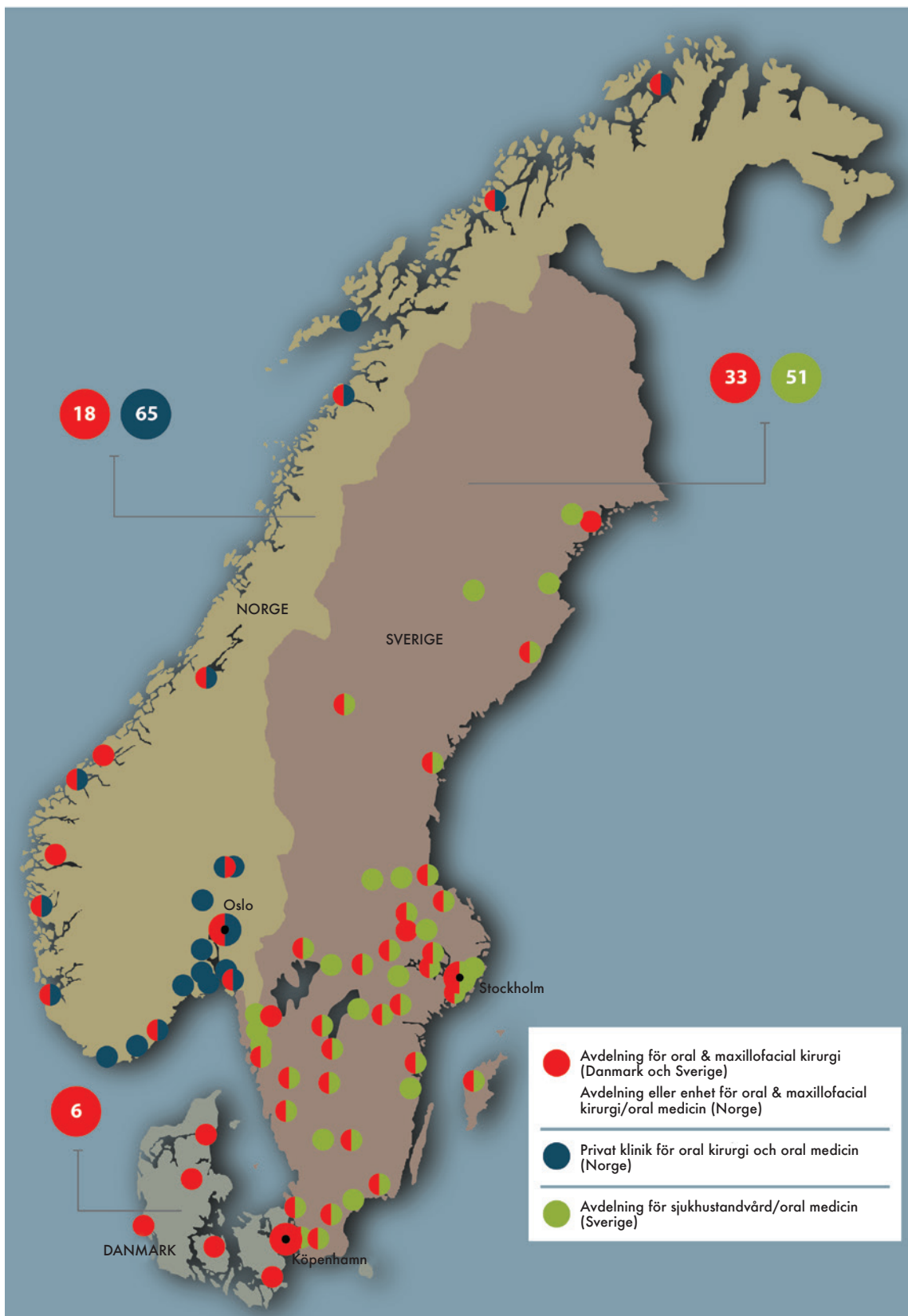
#### METODER

Etableringen av skandinaviska ONJ-kohorten var föranledd av Europeiska läkemedelsverket för att säkerställa genomförandet av en postauktoriseringssäkerhetsstudie (PASS) av denosumab (XGEVA®) i Danmark, Norge och Sverige med kliniskt verifierad ONJ som primär säkerhetsparameter. Eftersom det inte går att få säkra siffror utifrån diagnosökning eller inrapportering av ONJ som läkemedelsbiverkning är det nödvändigt att identifiera alla ONJ-patienter i kontakt med behandlande käkkirurg, sjukhustandläkare och allmäntandläkare. För att på ett så säkert sätt som möjligt

**”Det finns en tydlig underrapportering av ONJ-fall eftersom inte alla som arbetar inom hälso- och sjukvården rapporterar biverkningar.”**



**Figur 1.** Karta över potentiella ONJ-kliniker i Sverige, Norge och Danmark. I Sverige finns det 33 käkkirurgiska avdelningar/kliniker (privata mottagningar ej inkluderade) och 51 kliniker för sjukhustandvård och oral medicin. I Danmark finns det 6 oral- och maxillofacial kirurgiska avdelningar och i Norge finns det 18 avdelningar/större kliniker för oral- och maxillofacialkirurgi och 65 privata mottagningar för oral kirurgi och oral medicin.



fånga upp alla patienter med ONJ i säkerhetsstudien registreras alla patienter.

På längre sikt är målet med kohorten, utöver att samla in data till studierna, att databasen blir ett forskningsredskap för att identifiera riskfaktorer, behandlingsresultat och prognos för dessa patienter. Missionen med den skandinaviska ONJ-kohorten är således att kunna möjliggöra evidensbaserade riktlinjer och praxis för bästa behandling av ONJ-patienter i Skandinavien men även i andra länder.

### ORGANISATION

Säkerhetsstudien hanteras av Avdelningen för klinisk epidemiologi, Århus universitet, Danmark, i samarbete med Karolinska institutet, Institutionen för medicin, Solna, Sverige, och Universitetssjukhuset Stockholm samt Norska Cancerregistret, Oslo universitetshospital, Norge. I samband med att studien initierades, etablerades ett ONJ-forskningsteam av specialister i käkkirurgi med särskilt intresse för ONJ, bestående av tre landskoordinators och en sammanhållande skandinavisk koordinator (alla medförfattare till denna artikel).

ONJ-teamet har i respektive land etablerat ett nätverk via kontakt med kolleger och de nationella föreningarna (Svensk käkkirurgisk förening (KKF), Svensk förening för orofacial medicin (SOM), Foreningen af specialtandlæger i Tand-Mund-Kæbekirurgi (FSTMK), Norsk Forening for Oral Kirurgi og Oral Medisin (NFOKOM) samt den skandinaviska käkkirurgiska föreningen (SFOMK).

### SKANDINAVISKA FÖRHÅLLANDEN:

**POPULATION OCH HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSSYSTEM**  
Sverige, Danmark och Norge har en sammanlagd befolkning på mer än 20 miljoner människor. Remiss- och behandlingsförfarande för ONJ bestäms till viss del av geografiska omständigheter, där till exempel Danmark har behandlingen av ONJ-patienter centraliserad till några få käkkirurgiska kliniker, medan Norge och Sverige har betydligt fler kliniker och där behandlingen kan ske på andra kliniker än käkkirurgiska kliniker beroende på hur sjuk- och tandvården är organiserad i just den delen av landet (tabell 2). I de enskilda länderna har det gjorts en noggrann identifiering av alla kliniker, avdelningar och enheter som omhändertar diagnostik och behandling av ONJ-drabbade patienter och det är etablerat kontakter för planering och upplägg för hur registreringen ska ske. Den geografiska fördelningen av kliniker i respektive land är illustrerad i figur 1.

### SVERIGE

Sverige har 290 kommuner belägna i 21 län och det finns 31 kommuner där patienter har tillgång till sjukhusanknutna käkkirurgiska kliniker och/eller sjukhustandvård/oral medicin (tabell 1, figur

1). Diagnostik och behandling av ONJ är i de flesta fall centraliserad till de käkkirurgiska klinikerna i Sverige men det finns flera exempel där patienterna handläggs av sjukhustandläkare som arbetar på kliniker för oral medicin och sjukhustandvård och även i vissa fall på allmäntandvårdskliniker. De flesta av patienterna som behandlas på specialistklinikerna fångas upp i allmäntandvården (folk- och privattandvården) och remitteras därefter till specialistklinik för fortsatt handläggning, men det förekommer också att sjukvården remitterar direkt till käkkirurgiska kliniker eller till sjukhustandvårdskliniker med specialintresse. De allra flesta kliniker i Sverige har allokaterat en kontaktperson, klinikchefen eller en person på kliniken som är intresserad av ONJ-patienterna, som säkerställer registrering av information, antingen genom att rapportera själv via ett internetbaserat frågeformulär eller tillsammans med den nationella koordinatören. Sverige har i nuläget (2015-10-01) 189 patienter registrerade i databasen (tabell 3).

### DANMARK

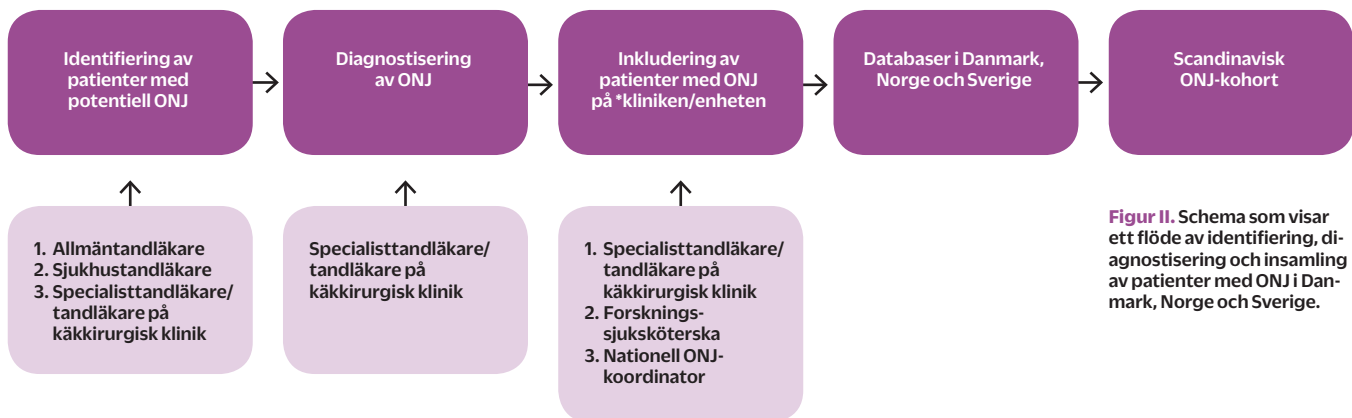
Danmark är indelat i fem hälso- och sjukvårdsregioner. Diagnostik och behandling av patienter som drabbats av ONJ är centraliserad till sex sjukhusanknutna käkkirurgiska kliniker. I Danmark fångas

**Tabell 2. Danmark, Norge och Sverige: demografiska och geografiska data.**

Land	Befolkning, miljoner	Areal, km <sup>2</sup>	Avstånd från norr till söder, km
Danmark	5,6	43 000	358
Norge	5,1	324 000	1 790
Sverige	9,6	450 000	1 572
Totalt	20,3	817 000	

**Tabell 3. Översikt över fördelning av sjukdomar bland 189 konsekutiva patienter från Sveriges ONJ-kohort den 1 oktober 2015 (några patienter återfins i mer än en av grupperna).**

Sjukdom/diagnos	Antal
Cancerpatienter	99
• Bröstcancer med skelettmetastaser	32
• Prostatacancer med skelettmetastaser	29
• Andra cancertyper med skelettmetastaser	12
• Andra cancertyper	15
• Multipelt myelom	11
Osteoporospatienter (primär)	59
Autoimmuna sjukdomar	47
• Reumatoid artrit	22
• Polymyalgia reumatica	8
• Diabetes	14
• Temporalis arterit	2
• SLE	1



**Figur II.** Schema som visar ett flöde av identifiering, diagnostisering och insamling av patienter med ONJ i Danmark, Norge och Sverige.

\*Käkkirurgiska kliniker/enheter/avdelningar och Sjukhustandvård/Oral medicin (Sverige)

## ”Studien är icke-interventionell, sker helt utan patientkontakt och bygger på information från register- och journaldata.”

många patienter upp hos privat tandläkare, men det fortsatta omhändertagandet sker alltid på en käkkirurgisk klinik.

### NORGE

Norge är indelat i 19 län, som i sin tur består av 428 kommuner. Det finns 18 oral- och maxillofacialkirurgiska avdelningar som är sjukhus- eller universitetsbaserade (figur I). Majoriteten av specialisterna i oral kirurgi och medicin arbetar i privat verksamhet och kommer då i kontakt med ONJ-patienterna och behandlar vanligtvis de patienter som inte är så svårt drabbade. Patienter som endast behandlas på privata mottagningar rapporteras inte till Norges motsvarighet till Läkemedelsverket. Sammanfattningsvis har de tre länderna i Skandinavien etablerat ett arbetssätt som tar hänsyn till de speciella förhållanden som gäller i respektive land, vilket beskrivs närmare i originalartikeln [37].

### PATIENTFLÖDE OCH DATAINSAMLING TILL DE NATIONELLA DATABASERNA

Alla avdelningar och kliniker i de tre länderna är inbjudna att utse en kontaktperson, för att på egen hand eller tillsammans med koordinatören registrera ONJ-patienter. Proceduren för datainsamling varierar mellan länderna och klinikerna till följd av olika organisationer (figur II). På respektive klinik identifierar kontaktpersonen tillsammans med sina kolleger de patienter som drabbats av ONJ, och registreringen sker därefter antingen direkt i

det webbaserade frågeformuläret (databasen) (figur III) eller manuellt för att senare registreras via formuläret tillsammans med en supportfunktion. Registreringen av data som rör ONJ är relativt omfattande och det ingår omkring 60 variabler för att beskriva karakteristika för medicinering och sjukdomsförlopp, allmänna och specifika kliniska fynd, röntgen, behandlingsdata och uppföljning. Studien är icke-interventionell, sker helt utan patientkontakt och bygger på information från register- och journaldata.

### KOMMUNIKATION

I arbetet med att etablera forskningsdatabasen för ONJ lanserades riktad information om projektet med informationsmaterial och presentationer på de årliga KKF-mötena 2012, 2013 och 2014 samt på det skandinaviska käkkirurgiska mötet (SFOMK) 2013 i Stockholm. Informationen har också presenterats inom andra områden där man kommer i kontakt med patientgrupperna i Sverige. Det har publicerats en hemsida ([www.onj.nu](http://www.onj.nu)) med information om ONJ, om studiedeltagande, om referenser och länkar samt kontaktuppgifter till studieansvariga. Vid registrering för att delta i studien uppger man e-postadress och klinik tillhörighet och får därefter ett personligt lösenord genererat av en IT-tekniker som är kopplat till projektet. Efter registrering av ett fall avidentifieras patienten i databasen och varje klinik ansvarar själv för den egna patientidentifieringen. Den ansvarige på respektive klinik kan när som helst logga in och få en överblick över den egna klinikens patienter, och även en översikt över de andra svenska klinikernas antal registrerade fall.

### DATASKYDD

Underhåll och ansvar för databaserna sker i respektive land och i Sverige är Enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska institutet, Solna, ansva-

Figur III. Första sidan på det webbaserade svenska ONJ-registreringsformuläret.

rig för databasen i överensstämmelse med gällande lagstiftning för dataskydd. Etablering av studien i Sverige är granskad och godkänd av den regionala etikprövningsnämnden.

#### DISKUSSION

Med hjälp av den etablerade infrastrukturen för säkerhetsstudien av denosumab har en skandinavisk ONJ-kohortstudie etablerats som omfattar alla patienter som drabbats av ONJ, relaterat till antiresorptiva läkemedel. Vi förväntar oss att så många ONJ-tillstånd som möjligt som kan relateras till antiresorptiv behandling registreras i den skandinaviska databasen under den aktuella studieperioden.

Genom att ha en kontinuerlig datainsamling garanteras kontinuerlig uppdatering av information om det kliniska förloppet, riskfaktorer och effekten av olika behandlingsmetoder. Dessutom förstärks samarbetet mellan de käkkirurgiska klinikerna, både nationellt och över landsgränserna, vilket kan leda till en större insamling och utväxling av kunskap och i slutändan ökad kunskap och ett bättre patientomhändertagande.

En viktig utmaning för att säkerställa att dessa, emellanåt ganska svårt drabbade, patienter får den bästa behandlingen är att trygga en kontinuerlig uppdatering av kunskap hos all personal inom sjukvården som kommer i kontakt med och är involverade i behandlingarna av dessa patienter. Kommunikationen mellan käkkirurgiska kliniker

(där de flesta patienter koncentreras), sjukhustandläkare, onkologer, hematologer, urologer, endokrinologer, allmänläkare, gynekologer och, inte minst, allmäntandläkare är av stor betydelse för att vi ska kunna förebygga eller tidigt upptäcka förekomsten av ONJ. De specialisttandläkare i käkkirurgi eller sjukhustandläkare som, liksom övriga tandläkare, träffar patienterna har ett stort ansvar för att vara uppdaterade om

- nya läkemedel mot benresorption och andra läkemedel som kan leda till utveckling av ONJ
- riktlinjer för att förebygga utvecklingen
- diagnostik
- den senaste kunskapen och göra den tillgänglig för annan tandvårds- och sjukvårdspersonal.

#### KONKLUSION

Vi har etablerat ett skandinaviskt samarbete för att möjliggöra identifiering av individer med kliniskt verifierad ONJ kopplad till antiresorptiv behandling för inklusion i en skandinavisk kohortstudie. En av studierna handlar om övervakning av allvarliga biverkningar av denosumab och zoledronsyra och var ett krav från Europeiska Läkemedelsverket för godkännandet av läkemedlet denosumab. Det finns inget annat sätt att göra detta på än att manuellt gå igenom misstänkta fall och bekräfta dem i journaldata. Eftersom huvudsyftet med studien är att rapportera förekomsten av käkbensnekros i populationen och bland patienter som behandlats



## ”Organisationen av hälso- och sjukvårdssystemen i de skandinaviska länderna ... utgör möjliga förutsättningar för en bra struktur.”

med dessa läkemedel, är täckningsgraden avgörande för kvaliteten på studien. Vi är därför mycket angelägna om att maximera täckningsgraden.

Vi förväntar oss resultat som kan hjälpa till att förstå alla riskfaktorer för utveckling av ONJ och öka kunskapen bland tand- och sjukvårdspersonal för att bidra till ett vetenskapligt underbyggt omhändertagande. Då det rör sig om ett tillstånd som är förknippat med betydlig smärta, obehag och ibland rädsla är det viktigt att fylla kunskapsluckor om behandling och prognos. Organisationen av hälso- och sjukvårdssystemen i de skandinaviska länderna med universal täckning, en relativt centraliserad behandling av ONJ-drabbade patienter, väletablerad kommunikation mellan behandlare och möjlighet till långtidsuppföljning utgör möjliga förutsättningar för en bra struktur.

### OMNÄMNANDE

Tack till alla käkkirurger i Sverige, Norge och Danmark som hitintills och framöver rapporterar och bidrar till detta skandinaviska forsknings-samarbete, som förhoppningsvis kommer att vara av stor betydelse för våra gemensamma patienter. Som ett led i registreringen av ONJ-patienter är det nu framtaget ett ”snabb-formulär” som endast tar någon minut att fylla i och kan till exempel läggas som en länk på skrivbordet för att underlätta åtkomst efter ett besök av en ONJ-patient. Se <http://www.onj.nu> för mer information.

### ENGLISH SUMMARY

*Medical related osteonecrosis of the jaws, part 2: Scandinavian cohort intend to increase our understanding*

*Cecilia Larsson Wexell, Sven Erik Nørholt, Bente Brokstad Herlofson, Karen Marie Giltvedt, Vera Ehrenstein and Morten Schiødt  
Tandläkartidningen 2015; 107 (12): 124-31*

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) is a serious complication related to anti-resorptive therapy. In Scandinavia, there is a significant need to ascertain the occurrence of ONJ as reports concerning side-effects are lacking and to also improve our knowledge when treating the patients. This paper describes the establishment of a Scandinavian cohort of new patients with ONJ related to anti-resorptive treatment in Denmark, Norway and Sweden between 2011 and 2019. The starting point for the study was to support an ongoing drug safety study of denosumab (XGEVA®) and zoledronate (Zometa®) in the clinical treatment of cancer with bone metastases. Using this established infrastructure, a Scandinavian ONJ cohort, including patients with ONJ related to any type of anti-resorptive treatment was developed.

There are a total of 199 departments or clinics for oral and maxillofacial surgery and hospital dentistry in Denmark, Norway and Sweden, and treatment regimens and referrals for ONJ patients differs somewhat between the three countries. In each country efforts have been made to provide information to the respective dental associations, including production of a web page. Data collection is ongoing and it is expected that this comprehensive, systematic collection of data on ONJ patients can form the basis of research leading to a greater understanding of the condition and to better treatment approaches. ●

### Referenser

- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61 (9): 1115–7.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62 (5): 527–34.
- Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010; 18 (8): 1099–106.
- Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tom-bal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379 (9810): 39–46.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (10): 1479–91.
- Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5 Suppl): 61–70.
- Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009; 112 (3): 605–9.
- Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1341–7.
- Gammelager H, Erichsen R, Antonsen S, Norholt SE, Neumann-Jensen B, Ehrenstein V, et al. Positive predictive value of the International Classification of Diseases, 10th revision, codes to identify osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Cancer Epidemiol* 2012; 36 (4): 381–3.
- Gammelager H, Svaerke C, Noerholt SE, Neumann-Jensen B, Xue F, Critchlow C, et al. Validity of an algorithm to identify osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the Danish National Registry of Patients. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 263–7.
- Bergdahl J, Jarnbring F, Ehrenstein V, Gammelager H, Granath F, Kieler H, et al. Evaluation of an algorithm ascertaining cases of osteonecrosis of the jaw in the Swedish National Patient Register. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 1–7.
- Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (2): 243–53.
- Solomon DH, Mercer E, Woo SB, Avorn J, Schneeweiss S, Treister N. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int* 2013; 24 (1): 237–44.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R,



## Referenser (forts)

- Aghaloo T, Mehrotra B, 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 (10): 1938–56.
15. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *Aust Endod J* 2009; 35 (3): 119–30.
16. Fedele S, Porter SR, D’Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010; 123 (11): 1060–4.
17. Bagan JV, Hens-Aument E, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol* 2012; 48 (8): 753–7.
18. Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. 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 (2): 204–13.
19. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; 377 (9768): 813–22.
20. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (9): 1125–32.
21. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (6): 1291–9.
22. Schwarz P, Rasmussen AQ, Kvist TM, Andersen UB, Jorgensen NR. Paget’s disease of the bone after treatment with Denosumab: a case report. *Bone* 2012; 50 (5): 1023–5.
23. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013; 24 (12): 2929–53.
24. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011; 15 (1): 63–6.
25. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Mar; 113 (3): e1–3.
26. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Hury JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26 (24): 4037–8.
27. Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR, Jorge J. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70 (3): 632–5.
28. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27 (32): 5356–62.
29. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12 (3 Suppl): 233–47.
30. Brufsky AM, Sereika SM, Mathew A, Tomifumi O, Singh V, Rosenzweig M. Long-term treatment with intravenous bisphosphonates in metastatic breast cancer: a retrospective study. *Breast J* 2013; 19 (5): 504–11.
31. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40 (4): 303–9.
32. Van den Wyngaert T, Delforge M, Doyen C, Duck L, Wouters K, Delabaye I, et al. Prospective observational study of treatment pattern, effectiveness and safety of zoledronic acid therapy beyond 24 months in patients with multiple myeloma or bone metastases from solid tumors. *Support Care Cancer* 2013; 21(12): 3483–90.
33. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41 (11): 1397–403.
34. Beuselinc B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 2012; 107 (10): 1665–71.
35. Kruger TB, Sharikabad MN, Herlofson BB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Acta Odontol Scand* 2013; 71 (6): 1386–90.
36. Ulmner M, Jarnbring F, Torring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 2014 Jan; 72 (1): 76–82.
37. Schiodt M, Larsson Wexell C, Herlofson BB, Giltvedt KM, Norholt SE, Ehrenstein V. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw – work in progress and challenges. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 107–16.

# Vill du bidra med en vetenskapsartikel?

Hit sänder du ditt manuskript för bedömning:  
Tandläkartidningen, Box 1217, 111 82 Stockholm  
E-post: [manus.tlt@tandlakarforbundet.se](mailto:manus.tlt@tandlakarforbundet.se)  
Tel: 08-666 15 00