

Bente Brokstad Herlofson, Karen Marie Giltvedt, Sven Erik Nørholt, Cecilia Larsson Wexell, Vera Ehrenstein og Morten Schiødt

Medikamentrelatert osteonekrose i kjevene. Del 2: Skandinavisk kohort

Osteonekrose i kjevene (ONJ) er en alvorlig bivirkning relatert til antiresorptiv behandling og det har vist seg utfordrende å overvåke forekomsten av ONJ i Skandinavia.

Formålet med artikkelen er å beskrive etableringen av en skandinavisk ONJ kohortstudie hvor man ønsker å samle ONJ-tilfeller relatert til antiresorptiv behandling i Norge, Sverige og Danmark mellom 2011 og 2019. Utgangspunktet for studien var å understøtte en pågående overvåkningsstudie vedrørende sikkerheten ved bruk av denosumab (XGEVA®) og zoledronsyre (Zometa®) ved behandling av skjelettmetastaser hos kreftpasienter. Ved hjelp av den etablerte infrastrukturen fra denne sikkerhetsstudien, etableres en skandinavisk kohortstudie, som inkluderer alle ONJ-tilfeller relatert til antiresorptiv behandling i Norge, Sverige og

Danmark. I disse tre landene finnes det rundt 200 oral- og kjevekirurgiske klinikker, enheter og avdelinger der håndtering og henvisning av ONJ-pasienter vil variere. I hvert land er det publisert en hjemmeside, etablert en nasjonal ONJ-database og datainnsamlingen er i gang.

Det forventes at en slik omfattende og systematisk innsamling av data om pasienter med ONJ fra et befolkningsgrunnlag på mer enn 20 millioner mennesker over 5 år, vil kunne danne grunnlag for en rekke forskningsprosjekter og dermed bidra til en større forståelse og bedre håndtering av pasienter med denne utfordrende tilstand.

Osteonekrose i kjevene (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) kan være en alvorlig bivirkning ved antiresorptiv behandling (1–4). I epidemiologiske studier har det være vanskelig å identifisere ONJ hos pasienter som ikke inngår i kliniske studier, da det retrospektivt er problematisk å påvise pasientene ut fra diagnosekoder (5–7) samt at det ofte mangler en klinisk bekreftelse av diagnosen (8–9). Det mangler fortsatt kunnskap om epidemiologi, patogenese, risikofaktorer, behandling og prognose for ONJ (10–13). Det er derfor behov for å foreta en ensartet, populasjonsbasert, pro-

Forfattere

Bente Brokstad Herlofson, Førsteamanuensis dr.odont, spes. oral kirurgi og oral medisin, Avd. for øre-nese-hals, tannhelseteamet, Radiumhospitalet, Oslo Universitetssykehus og Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, Norge

Karen Marie Giltvedt, Forskningsmedarbeider, tannlege, Avd. for oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, Norge

Sven-Erik Nørholt, Overtandlæge, PhD, Professor, Avdeling for Tann- og Munn- og kjevekirurgi, Aarhus Universitetssykehus og Seksjon for Kjevekirurgi og Oral Patologi, Institutt for Odontologi, Health, Aarhus Universitet, Danmark.

Cecilia Larsson Wexell, ötdl, specialist i käkkirurgi. Kjevekirurgisk Avdeling, Södra Älvsborg Hospital, Region Västra Götaland, Borås, Sverige, og Avdeling for biomaterialer, Institutt for klinisk vitenskap ved Sahlgrenska Akademi, Göteborg Universitet, Vera Ehrenstein, Assoc. Professor, Klinisk Epidemiologisk Avdeling, Aarhus Universitetshospital, Danmark

Morten Schiødt, Overtannlege, dr.odont. Tand-Mund-Kæbekirurgisk klinik, Rigshospitalet, København, Denmark; e-post: morten.schioedt@regionh.dk

Artikkelen er basert på følgende originalartikkel: Schiødt M, Wexell CL, Herlofson BB, Giltvedt KM, Nørholt SE, Ehrenstein V: Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw – work in progress and challenges; *Clinical epidemiology*, 2015; 7: 107–16.

Hovedbudskap

- Osteonekrose i kjevene (ONJ) kan opptre som følge av antiresorptiv behandling av pasienter med kreft og skjelettmetastaser eller osteoporose.
- Det er stadig mange uavklarte spørsmål om tilstanden og en systematisk innsamling av ONJ data er derfor viktig.
- Artikkelen beskriver etablering av et skandinavisk forsknings samarbeid med ensartet innsamling av ONJ-data i Norge, Sverige og Danmark med en befolkningspopulasjon på 20 millioner.
- Målet er økt kunnskap om ONJ slik at pasienter på antiresorptiv behandling kan ivaretas best mulig i årene fremover.

spektiv og systematisk oppfølging av klinisk bekreftede ONJ-tilfeller. Dette vil bidra til økt kunnskap om tilstanden og til bedre håndtering av pasientene.

Denne artikkelen beskriver et internasjonalt tiltak for å etablere en skandinavisk ONJ-kohort med inklusjon av ONJ-tilfeller i Norge, Sverige og Danmark i perioden 2011 til 2019. Bruken av data skal omfatte klinisk forskning, overvåkning og legemiddelsikkerhet.

Osteonekrose i kjevene: definisjon, epidemiologi og risikofaktorer

ONJ er en klinisk diagnose som defineres ved forekomst av eksponert kjeveben i mer enn 8 uker hos en pasient som behandles eller er behandlet med legemidler mot benresorpsjon eller med antiangiogene preparater og som ikke har fått strålebehandling mot hode-halsområdet (14). Alvorlighetsgraden inndeles i stadier fra 0–3. Opprinnelig var kun stadiet 1–3 beskrevet (14) og stadium 0 er tilføyet senere for å beskrive en tilstand med uspesifikke symptomer uten eksponert ben (15). Terminologien endres gradvis som et uttrykk for en større forståelse av sykdomsbildet som for eksempel tilfeller uten eksponert ben («non-exposed ONJ») (16–18) som utgjør opp mot 29–45 % i noen studier (17,19). Da variantene uten synlig ben også kan ha varierende alvorlighetsgrad, anvendes nå en angivelse av stadium, og hvorvidt det er eksponert ben eller ikke (18,20). ONJ er primært forbundet med antiresorptiv behandling med bisfosfonater (21) og denosumab (22). Disse medikamentene hemmer osteoklastfunksjonen og brukes i behandlingen av tumor-assosiert bensykdom (23,24), postmenopausal osteoporose (25), Pagets sykdom (26) og hyperkalsemi (27). Videre har man funnet at ONJ også kan være en bivirkning ved kreftbehandling med sunitinib (proteinkinasehemmer) (28,29) og bevacizumab (angiogenesehemmer) (30,31). Risikoen for å utvikle ONJ øker med kumulativ dose og varighet av behandlingen (32,33). Den estimerte risiko for osteoporosepasienter varierer fra 0,01–0,4 % (8,9,33) og for kreftpasienter mellom 0,2 % og 20 % (33–36). De store variasjonene kan tilskrives forskjeller i kriterier og at ikke alle er klinisk verifiserte ONJ-tilfeller. Risikoen for ONJ avhenger spesielt av type medikament (større ved nitrogenholdige enn ved ikke-nitrogenholdige bisfosfonater) og dose (33). Risikoen er størst ved bruk av høye doser antiresorptiva, som gis til kreftpasienter og mindre ved lav dose, som gis til osteoporosepasienter. Varigheten av behandlingen er også en betydelig risikofaktor, uansett administrert dose, jo lenger behandlingstid desto høyere risiko (33). Andre risikofaktorer, som ennå ikke er helt avklart omfatter høy alder, kortikosteroidbehandling, kjemoterapi og dårlig oral helse (35,37,38).

Eksisterende rapportering av ONJ i Norge, Danmark og Sverige

Overvåkning av ONJ i Skandinavia har hittil kun funnet sted via innrapportering til offentlige institusjoner som tar imot og registrerer legemiddelbivirkninger (i Norge: www.relis.no). Hvis helsepersonell ikke melder inn bivirkninger deriblant ONJ, vil dette føre til underrapportering av tilstanden, noe det er sterke indika-

sjoner på i alle tre land (39,40). Som eksempel hadde Danmark 95 rapporterte tilfeller den 18. november 2013, men en telefonrunde til alle kjevekirurgiske avdelinger anga over 300 ONJ-tilfeller. (Upubliserte data, Danmark.)

Metoder

Den skandinaviske ONJ kohorten ble etablert for å sikre gjennomførelsen av en post-autorisasjonssikkerhetsstudie (PASS) av et nytt antiresorptivt medikament, denosumab (XGEVA®), dosert 120mg hver 4. uke, i Norge, Sverige og Danmark med klinisk bekreftede ONJ som primær sikkerhetsparameter. Studien omfatter tre behandlingsgrupper; 1) denosumab som første behandling, 2) zoledronsyre (Zometa®) som første behandling og 3) skifte fra zoledronsyre til denosumab. Da det ikke kunne oppnås pålitelige tall fra diagnosesøk (5,7) eller innrapportering av ONJ som bivirkning, ble det nødvendig å identifisere ONJ-pasienter ved deres kontakt med behandlende oral-/kjevekirurg og tannlege. God kontakt med behandlerne sikrer best mulig registrering av ONJ i sikkerhetsstudien. Hvert land har etablert egen nasjonal forskningsdatabase for lagring av ONJ-data som så kan slås sammen med de andres til en skandinavisk ONJ-kohort. På lengre sikt strekker formålet seg utover å samle data til en enkelt studie, idet visjonen er at kohorten kan bli et forskningsverktøy for å identifisere risikofaktorer, behandlingsresultater og prognose for ONJ. Målet med en skandinavisk ONJ kohort er derfor å kunne muliggjøre en evidensbasert praksis for best mulig håndtering av ONJ-pasienter i Skandinavia og i verden forøvrig.

Organisering

Den beskrevne sikkerhetsstudien over ivaretagelse av Klinisk Epidemiologisk avdeling, Aarhus Universitet, Danmark, i samarbeid med Kreftregisteret i Norge, og Karolinska Universitetssykehus i Stockholm, Sverige. I forbindelse med studien er det etablert et ONJ-forskningsteam bestående av oral-/kjevekirurger med spesiell interesse for ONJ. Teamet som består av tre landskoordinatører og en overordnet skandinavisk koordinator (alle medforfattere av denne artikkelen: BBH, CLW, SEN, MS.) har etablert nettverk via eksisterende nasjonale og skandinaviske oral- og kjevekirurgiske foreninger for å sikre best mulig grunnlag for å få alle relevante pasienter registrert i kohorten.

Skandinaviske forhold: populasjon og helsevesen

Norge, Sverige og Danmark har en samlet befolkning på over 20 millioner mennesker. Henvisnings- og behandlingsmønstre for ONJ er til en viss grad bestemt av geografi. I Danmark er behandlingen sentralisert til seks kjevekirurgiske sykehusavdelinger, mens Norge og Sverige er karakterisert av en større andel lokale og ikke-sykehusbaserte klinikker pga. landenes store geografiske utstrekning.

I hvert enkelt land er det foretatt en gjennomgang av klinikker, avdelinger og enheter som ivaretar diagnostikk og behandling av ONJ, og det er etablert kontakt med disse for registrering av pasienter.

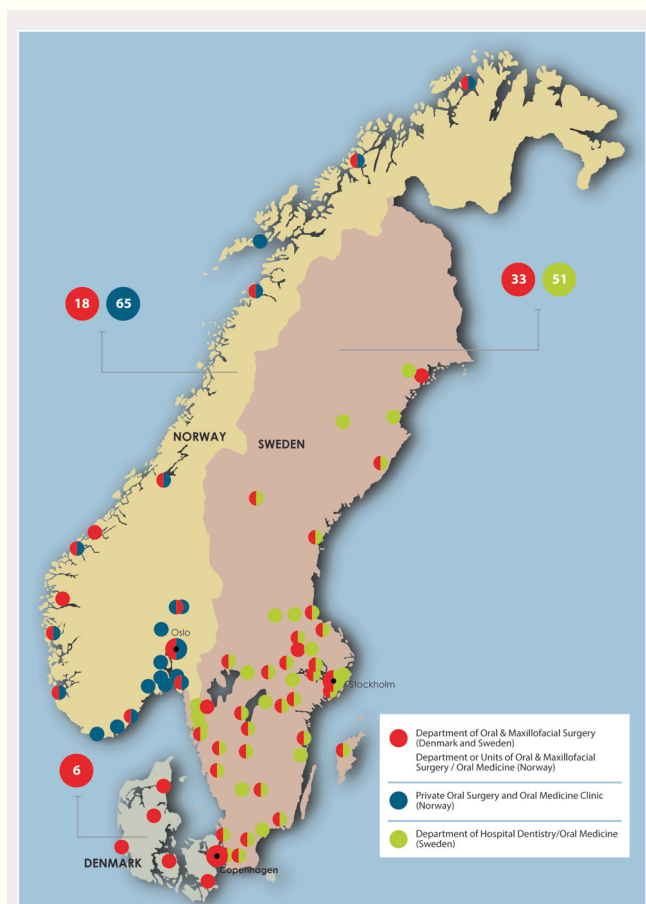


Fig. 1. Fordeling og antall oral- og kjevekirurgiske avdelinger, enheter og klinikker i Norge, Sverige og Danmark.

- Tann-, munn- og kjevekirurgiske avdelinger (Danmark og Sverige)
- Oral- og kjevekirurgiske avdelinger/enheter (Norge)
- Private klinikker med oral kirurgi og oral medisin (Norge)
- Sykehusavdelinger for sykehusodontologi/oral medisin (Sverige)

Den geografiske fordeling av avdelinger, enheter og klinikker er illustrert i figur 1.

Norge

I Norge er det 18 universitets- og sykehusbaserte avdelinger/enheter for oral- og kjevekirurgi. De fleste oralkirurger i Norge jobber i privat praksis og noen av dem igjen betjener flere enn en klinikk. Disse kirurgene diagnostiserer og behandler også pasienter med ONJ og er derfor kontaktet med ønske om samarbeid og hjelp til rapportering av ONJ-tilfeller. Denne fremgangsmåten er svært viktig for prosjektet i Norge, da ONJ-tilfeller som behandles i private klinikker ikke blir rapportert til det nasjonale pasientregisteret NPR, noe som vanskeliggjør identifiseringen av pasientene på annen måte. I forbindelse med studien er det opprettet en nettside www.onj.no der man kan innrapportere potensielle ONJ-tilfeller, og i tillegg finnes der informasjon om studien samt til enhver tid gjeldende retningslinjer for håndtering av pasienter på anti-resorptiv behandling.

For Sverige og Danmark er det etablert arbeidsgang som tar hensyn til særlige forhold som gjør seg gjeldende i deres land. Dette beskrives i artikler svarende til denne i de to andre lands tannlegetidsskrifter.

Pasientflyt og datainnsamling til nasjonale ONJ-databaser

Oral- og kjevekirurger på avdelinger og klinikker i de tre landene er invitert til å bidra til ONJ-forskningsdatabasen, og om mulig utpeke en kontaktperson. Prosedyrene for datainnsamling varierer mellom landene og klinikkene som følge av forskjeller i organisering av oral- og kjevekirurger. Data kan enten lokalt testes inn online via hjemmeside (Sverige, Danmark) eller sentralt fra utfylt skjema (Norge, Danmark). Registrering av data vedrørende ONJ er relativt omfattende med omkring 60 variabler for beskrivelse av karakteristika for medikasjon- og sykdomsforløp, allmenne og spesifikke kliniske funn, røntgen, behandlingsresultat og oppfølging. Fordeling av sykdomsindikasjon for bruk av anti-resorptive medikamenter blant 180 pasienter fra den norske ONJ-kohorten vises i tabell 1.

Kommunikasjon

I arbeidet med å etablere forskningsdatabasene ble det utarbeidet informasjonsmateriale, og informasjon om prosjektet er presentert på årsmøter i de nasjonale oral- og kjevekirurgiske foreningene i 2012, 2013 og 2014, på kongressen i 2013 til den Skandinaviske forening for kjevekirurgi (SFOMK), og på møter med relevante medisinske spesialister. I Norge har vi kontaktet universitets- og sykehusavdelinger/enheter innen oral- og kjevekirurgi samt så langt det har latt seg gjøre alle oral-/kjevekirurger i privatpraksis med informasjon om studien og dens norske hjemmeside www.onj.no der de kan innrapportere nye tilfeller av ONJ.

Databeskyttelse

Vedlikehold av forskningsdatabasene hos vertsinstitusjonene (i Norge; Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo) skjer i overensstemmelse med hvert lands lovgivning om databeskyttelse og godkjenning. Kohortstudien i Norge er godkjent av REK (Regional Etisk Komite) med fritak fra taushetsplikt og samtykke. Dog vil noen av kohortpasienter, som ikke hører til sikkerhets-

Tabell 1. Oversikt over fordeling av sykdomsindikasjon for anti-resorptiv behandling blant 180 pasienter med osteonekrose i kjevene, fra den norske ONJ-kohorten (april 2015).

Diagnose	Antall (%)
Kreft	88 (48,9)
Brystkreft med skjelettmetastaser	34 (18,9)
Prostatakreft med skjelettmetastaser	36(20,0)
Andre krefttyper med skjelettmetastaser	6 (3,3)
Multipelt myelom	6 (3,3)
Ukjent kreftdiagnose	6 (3,3)
Osteoporose (primær)	92 (51,1)
Totalt	180

studien vil få tilsendt et orienteringsskriv. I Sverige og Danmark er det godkjennelse hos tilsvarende myndigheter.

Diskusjon

Det skandinaviske samarbeidet om en osteonekrosekohort nyter godt av en pågående sikkerhetsstudie av denosumab, ved å dele nødvendig infrastruktur for registrering av pasienter med ONJ. Vi forventer at de nasjonale ONJ-databasene vil fange opp så mange ONJ-tilfeller som mulig relatert til antiresorptiv behandling i studieperioden. Ved ensartet kontinuerlig datainnsamling i de tre landene sikres kontinuerlig oppdatering av informasjon om klinisk forløp, risikofaktorer og effekt av ulike behandlingsstrategier. Dessuten styrkes samarbeidet mellom oral- og kjevekirurger og klinikker, både i de enkelte land og på tvers av grensene noe som kan føre til bedre og mer effektiv innsamling og utveksling av kunnskap, og dermed bedre pasientbehandling.

En viktig utfordring for å sikre best mulig håndtering av disse pasientene, er å sikre en kontinuerlig oppdatering av kunnskap blant helsepersonell som kommer i kontakt med ONJ og som er involvert i behandlingen. Derfor er kommunikasjon mellom oral- og kjevekirurger på avdelinger og klinikker, som håndterer ONJ pasienter, og onkologer, hematologer, urologer, endokrinologer og ikke minst praktiserende tannleger av stor betydning for at vi skal kunne forebygge og tidlig oppdage forekomst av ONJ.

Oral- og kjevekirurger har derfor et betydelig ansvar for å være oppdatert på nye antiresorptive preparater og andre legemidler som kan føre til utvikling av ONJ samt på retningslinjer for forebygging, diagnostikk og behandling av ONJ. De bør være ajourført med siste nytt og være med på å gjøre denne kunnskapen tilgjengelig også for annet helsepersonell,

Konklusjon

Vi har etablert et skandinavisk samarbeid for å muliggjøre identifisering av individer med klinisk verifisert ONJ relatert til antiresorptiv behandling for inklusjon i en skandinavisk kohortstudie. Vi forventer at det kan oppnås forskningsresultater som kan bidra til en bedre forståelse av denne tilstanden og i siste instans være til gagn i behandlingen av pasienter med ONJ. Prosjektet vil øke oppmerksomheten blant helsepersonell med henblikk på ONJ-risikofaktorer og kan således være til hjelp for å unngå underdiagnostisering og underbehandling.

Da det er snakk om en tilstand som kan være forbundet med betydelig smerte og ubehag, er det viktig å fylle kunnskapshull vedrørende dens behandling og prognose. Forutsigbar organisering av helsevesenet i de tre skandinaviske landene, en relativt sentralisert behandling av ONJ, veletablert kommunikasjon mellom behandlere og mulighet for langtidsoppfølging er ideelle forutsetninger for å kunne etablere en infrastruktur som beskrevet i denne artikkelen.

Takk

Følgende takkes for verdifull innsats: Forskningsassistent, tannlege Eivind Igland, Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, In-

stitutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, Norge

Alle oral- og kjevekirurger i Norge, Sverige og Danmark som hittil og fremover rapporterer og bidrar til dette skandinaviske forskningssamarbeidet som forhåpentligvis vil være av stor betydning for våre felles pasienter. Husk rapportering av ONJ-tilfeller til RELIS og kohortstudien via www.onj.no

Grafisk designer Emma Fernandez, Tand- Mund- Kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet, København, Danmark

English summary

Herlofson BB, Giltvedt KM, Nørholt SE, Wexell CL, Ehrenstein V, Schiødt M.

Scandinavian cohort of patients for osteonecrosis of the jaw

Nor Tannlegeforen Tid. 2015; 125: Nor Tannlegeforen Tid. 2015; 125: 892–7.

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) is a serious complication to anti-resorptive treatment, and it has proven difficult to obtain exact information about the occurrence of ONJ in the Scandinavian countries. The aim of this paper is to describe the establishment of a Scandinavian cohort of all new patients with ONJ related to antiresorptive treatment in Norway, Sweden and Denmark 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 metastases. By the use of this established infrastructure we developed a Scandinavian ONJ cohort study including patients with ONJ related to any type of antiresorptive treatment.

The total number of departments or clinics for oral and maxillofacial surgery in Denmark, Norway and Sweden is around 200, and the pattern of treatment and referral of ONJ patients differs somewhat in the three countries. In each country, efforts have been made to provide information to the dental society including web pages. The data collection is ongoing.

It is expected that this comprehensive, systematic collection of data on ONJ patients from a population exceeding 20 million can form the basis of research leading to a greater understanding of the disease and to a better treatment of the patients.

Litteratur

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115–7.
2. 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: 1099–106.
3. 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: 527–34.
4. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal 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: 39–46.

5. 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.
6. 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: 381–3.
7. 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.
8. 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: 243–53.
9. 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: 237–44.
10. 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: 61–70.
11. 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: 605–9.
12. 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: 1479–91.
13. Saad F, Brown JE, Van PC, 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: 1341–47.
14. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 369–76.
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: 119–30.
16. Bagan JV, Hens-Aumente 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: 753–7.
17. 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: 1060–4.
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: 204–13.
19. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 850–5.
20. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, 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: 1938–56.
21. Itzstein C, Coxon FP, Rogers MJ. The regulation of osteoclast function and bone resorption by small GTPases. *Small GTPases.* 2011; 2: 117–30.
22. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11: 401–19.
23. 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 randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377: 813–22.
24. 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: 1125–32.
25. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnicksen 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: 1291–9.
26. 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: 1023–5.
27. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El MA et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 2929–53.
28. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011; 15: 63–6.
29. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113: e1–e3.
30. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, III, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4037–8.
31. Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR, Jorge J. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70: 632–5.
32. Vahsevanos 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: 5356–62.
33. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12: 233–247.
34. 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: 504–511.
35. 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: 303–309.
36. Van den WT, 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: 3483–3490.
37. 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: 1397–1403.
38. Beuselink 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: 1665–1671.
39. 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: 1386–1390.

40. Ulmner M, Jarnbring F, Torring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 76–82.

41. Herlofson BB, Wexell CL, Nørholt SE, Helgevold J, Schiødt M. Medikament-relatert osteonekrose i kjevene. Del 1: Oversikt og retningslinjer. *Nor Tannlegeforen Tid*. 2015; 880–90

Korrespondanse: Bente Brokstad Herlofson, Avdeling for oral kirurgi og oral medisin, Institutt for klinisk odontologi, Det odontologiske fakultet,

*Universitetet i Oslo, P.O.Box. 1109 Blindern, 0317 Oslo.
E-post: b.b.herlofson@odont.uio.no*

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.

Herlofson BB, Giltvedt KM, Nørholt SE, Wexell CL, Ehrenstein V, Schiødt M. SMedikamentrelatert osteonekrose i kjevene. Del 2: Skandinavisk kohort. Nor Tannlegeforen Tid. 2015; 125: 892–7.