



# Behandling og forebyggelse af osteoradionekrose i mandiblen

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

10. februar 2022 (DAHANCA)

#### **Administrativ godkendelse**

8. juni 2022 (Sekretariatet for Kliniske  
Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. februar 2024

### **INDEKSERING**

Osteoradionekrose, hoved-halscancer,  
trykkammerbehandling, hyperbar oxygen

## Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
2. Introduktion .....	3
3. Grundlag .....	5
4. Referencer .....	13
5. Metode .....	18
6. Monitorering .....	19
7. Bilag .....	20
8. Om denne kliniske retningslinje.....	22

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Ved resektion af osteoradionekrose med større nekrotisk område af mandiblen kan supplerende anvendelse af HBO overvejes (A)
2. Ved rekonstruktion med fri lap anbefales ikke supplerende anvendelse af HBO (B)
3. Ved indsættelse af implantater anbefales ikke brug af HBO (A)
4. I forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb anbefales ikke brug af HBO (A)
5. Medicinsk behandling med tocopherol, pentoxifyllin og clodronat af osteoradionekrose kan for nuværende ikke anbefales rutinemæssigt da den gavnlige effekt er usikker og yderligere forskning er påkrævet (D)
6. Ved HBO behandling anbefales det, at patienter ikke ryger (D)
7. Det er god praksis at vurdere patienter med osteoradionekrose for recidiv, inden HBO eller større kirurgiske indgreb påbegyndes (D)

## 2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med osteoradionekrose i mandiblen efter strålebehandling for hoved-halscancer. Osteoradionekrose er en sjælden komplikation, som opstår enten spontant eller ifm. kompromitteret knogleheling efter tandekstraktion eller andre kirurgiske indgreb. Forekomsten er faldende efter indførelse af intensitetsmoduleret stråleterapi som følge af den mere præcise levering af stråledosis (1, 2). Tidligere internationale studier har rapporteret en risiko for ORN på omkring 7% (3-5), og højere ifm. supplerende indgreb på kæben (2, 6, 7), mens nyere undersøgelser konstant har dokumenteret en risiko på 5% over tid (1, 2, 8-10) med en median tid til forekomst på lige under et år.

Osteoradionekrose er karakteriseret ved stråleinduceret knogleeksponering gennem mucosa og/eller radiolucente område i mandiblen, som på røntgenoptagelser får knogle til at se mølædt eller hullet ud. Knoglevævet kan være afficeret i mindre eller større grad, fra knappenålsstore knogleeksponeringer til patologisk kæbefraktur. Hyppigt ledsages tilstanden af infektion, som kan medføre trismus, smerter og ekstraorale fistuleringer. Behandlingen er ved små læsioner observation og konservativ behandling i form af renhold med klorhexidin. I tilfælde af større områder med nekrotisk knogle fjernes det nekrotiske knoglevæv kirurgisk. Ved store knogleeksponeringer kan det være nødvendigt at foretage en kontinuitetsresektion og eventuelt en rekonstruktion med et avaskulært knogletransplantat eller en fri lap med tilhørende blodforsyning. Konsekvenserne af denne omfattende behandling er ofte af invaliderende social og funktionel betydning for patienten (11), og ikke mindst af samfundsøkonomiske betydning (12).

Gennem de seneste 50-60 år har hyperbar iltbehandling (HBO) været anvendt som supplerende behandling til resektion af det nekrotiske knoglevæv, dog med varierende opfattelse af indikation og effekt på landsplan i Danmark (13). De gennemførte studier af effekten har været sparsomme og af varierende kvalitet, og der er således ikke et solidt evidensbaseret grundlag for behandling med HBO (14). I regi af DAHANCA blev der iværksat et randomiseret studie (15) for at afklare, hvorvidt der er en klinisk effekt af HBO som supplement til resektion af osteoradionekrotisk mandibel (15).

Risikofaktorer for udvikling af ORN er beskrevet i bilag 1.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandling og forebyggelse af osteoradionekrose og et ensartet behandlingstilbud på tværs af Danmark. Anvendelse af og henvisning til HBO i Danmark er præget af lokale hospitalskulturer og opfattelser af, hvorvidt behandlingen har en effekt (13). Det specifikke formål med retningslinjen er derfor at beskrive det eksisterende grundlag for at anvende HBO samt angive en retningslinje for en anbefalelsesværdig praksis, baseret på et evidensbaseret grundlag.

### Patientgruppe

Målgruppen for retningslinjen er patienter med osteoradionekrose (DK10.2E) i mandiblen. Tilstanden er karakteriseret ved eksponeret, nekrotisk mandibelknogle i et tidligere bestrålet område, primært ved bestråling

over 60 Gy (16), men ORN forekommer selv ved lave doser, og risikoen øges signifikant efter 30-35 Gy (8, 10). Tilstanden ses hovedsagelig hos mandlige patienter over 50 år, ofte hos rygere med andre comorbiditeter. Risikoen for osteoradionekrose hos tidligere hoved-halsbestrålede er livslang, men ses hyppigst indenfor de første par år efter endt stråleterapi (10, 17, 18).

#### Målgruppe for brug af retningslinjen

Målgruppen for brug af retningslinjen er læger og specialtandlæger i kæbekirurgi, der behandler patienter med osteoradionekrose og potentiel risiko for udvikling af osteoradionekrose.

## 3. Grundlag

### 1. Ved resektion af osteoradionekrose med større nekrotisk område af mandiblen kan supplerende anvendelse af HBO overvejes (A)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en del litteratur på området, og derfor er kun litteraturen siden 2000 inkluderet, dog med undtagelse af RCT'er. Der findes et RCT fra 1979, men publikationen præsenterer kun præliminære resultater på 12 patienter, og der findes ikke en opfølgende publikation (19). Denne er derfor ikke medtaget i denne anbefaling.

Der foreligger til dato kun tre randomiserede studier (20-22), hvoraf det ene (15) er gennemført af flere i forfattergruppen til nærværende retningslinje. Dette studie er netop afsluttet og analyseret, kombineret med data fra NWHHT2009-1 (20).

Udover disse to findes 16 retrospektive kohortestudier (23-38) og fire systematiske reviews (4, 39, 40), hvoraf det ene er et Cochrane review. Der fremkom ved litteratursøgningen ikke studier omhandlende avaskulære transplantater.

Det franske RCT fra 2005 er et multicenterstudie, som har inkluderet 68 patienter, som er randomiseret til HBO eller placebo. Dette er det eneste studie med en egentlig sammenligningsintervention i form af placebo. Der fandtes en statistisk signifikant højere helingsfrekvens i placebo-gruppen, 32% versus 19% i HBO-gruppen. Studiet blev på publikationstidspunktet udgangspunkt for de to andre randomiserede studier pga., at der blev rettet stærk kritik af studiedesignet. Et væsentligt problem er at der ikke er anvendt stratifikation, og det er derfor uvist, om forskellen kan skyldes en skæv fordeling af patienter i grupperne. Et andet væsentligt problem er at HBO behandlingen er givet to gange dagligt, hvormed den samlede behandlingsperiode er halveret. Denne praksis er ikke almindelig ved HBO behandling, og det kan derfor diskuteres, om studiet undersøger den relevante videnskabelige hypotese. Endelig er der udtrykt kritik af, at placebobehandlingen er udført således, at den indebærer risiko for udvikling af dekompressionssyge (dykkersyge). Sidstnævnte er dog mindre relevant for vurderingen af, hvorvidt studiets konklusion er valid (21).

De to andre randomiserede studier, DAHANCA-21 (22) og NWHHT2009-1 (20), var europæiske multicenterstudier med deltagelse af centre i Danmark (primære center København), Holland, Storbritannien og Sverige. Studierne havde samme endepunkt (opheling af osteoradionekrose 1 år efter kirurgi +/- HBO), og data blev poollet pga. rekrutteringsproblemer i begge studier. Den samlede analyse er publiceret i 2021 (22). I den kombinerede analyse indgik 97 patienter. I alt 60 patienter gennemførte deltagelsen, og 65 fandtes egnede til en intention-to-treat analyse. Her er anvendt stratifikation ifht. geografi og Common Toxicity Criteria v. 3.0 (National Cancer Institute). Der er i dette studie ikke anvendt placebo af økonomiske og etiske årsager (forfattergruppen har vurderet, at det er etisk uforsvarligt at indkalde mennesker med stærkt nedsat fysisk funktion til 40 placebo behandlinger, samt at anvende offentlige ressourcer herpå).

Der fandtes en helingsfrekvens på 21/30 (70%) i HBO gruppen, og tilsvarende 18/35 (51 %) i ikke-HBO gruppen. Forskellen var ikke statistisk signifikant. Der fandtes en signifikant lavere smertescore efter 1 år, men heller ikke her var der statistisk signifikant forskel mellem HBO- og ikke-HBO gruppen (22).

De 16 kohortestudier er af varierende kvalitet, både med hensyn til studiedesignets detaljeringsgrad og antallet af observationer. I nogle af undersøgelseerne er alle deltagerne HBO-behandlet, mens dette kan være både og i andre undersøgelser. Samlet viser studierne, at der er en stærkt varierende helingsfrekvens efter såvel HBO behandling som behandlinger uden HBO. Studiernes kvalitet er generelt mangelfuld, og det er derfor ikke muligt at anslå en præcis helingsfrekvens. En del af kohortestudierne beskæftiger sig med begreber som "delvis" eller "markant" heling. Begrebet er problematisk at forholde sig til, idet osteoradionekrose er en sygdom med til tider stærkt varierende progression, og en forbedring kan snart efterfølges af en ny fase med progressiv knogledestruktion. Det er derfor forfattergruppens vurdering at heling primært bør opgøres i komplet heling, dvs. at der ikke længere ses osteoradionekrotiske læsioner i kæben. Dette vil manifestere sig ved komplet slimhindedække, dvs. ingen blottet knogle, og normale strukturer ved optagelse af kæberøntgen.

DAHANCA-21 data viste som nævnt komplet heling af ORN 1 år efter kirurgi på 51%, og med supplerende HBO på 70%. Subanalyse for grad 2 og grad 3/4 viste henholdsvis 74% vs 88 opheling og 44% vs 67% for kirurgi alene vs kirurgi plus HBO, men som anført ikke statistisk signifikant forskelligt med eller uden brug af HBO.

Evidenstabellen ses i bilag 2.

Det anbefales at anvende klassifikationerne Common Toxicity Criteria v. 4.0 og Notanis klassifikation af ORN til kliniske såvel som forskningsmæssige registreringer, da disse klassifikationer vurderes som mest egnede til systematiske registreringer. Se bilag 3 for redegørelse vedr. disse klassifikationer og den deraf afledte anbefaling vedr. behandlingsstrategi for behandling af ORN.

På baggrund af primært Forner et al. (22) (1b), samt den øvrige litteratur i form af Cochrane reviews/systematiske reviews (4, 39, 40) (2a) og kohorteundersøgelser (23-38) (2c) bliver styrken af anbefalingen om HBO behandling af osteoradionekrose med resektion og avaskulære transplantater af styrke A.

### Patientværdier og – præferencer

Det vurderes, at behandlingen med HBO er præferencefølsomt, da behandlingen er langvarig med 30-40 behandlinger. Mange er derfor nødt til at bo på patienthotel i behandlingsperioden, eller udholde lang transporttid dagligt. Mange af patienterne har ikke de fysiske eller mentale ressourcer hertil, og kan derfor enten ikke gennemføre behandlingen, eller fravælger det af samme årsag. Enkelte patienter kan føle ubehag ved behandlingen, som kan opleves klaustrofobisk i det lukkede rum, evt. med hætte over hovedet. Endelig kan fravær fra arbejde være en hindring for gennemførelse af behandlingen. Ofte vælges behandlingen af patienter med gode ressourcer.

Patientværdier og præferencer er undersøgt og beskrevet i en tidligere MTV rapport (41, 42). Her fremgår det af en spørgeskemaundersøgelse udført af forfatteren til nærværende retningslinje, at også behandlerværdier og –præferencer er en vigtig faktor i valget af tilbud om HBO behandling.

### Rationale

Litteraturen indikerer, at der er en vis grad af evidens for anvendelsen af HBO i behandlingen af ORN, om end evidensen ikke er stærk, idet det ikke med afsæt i flere randomiserede studier kan dokumenteres, at der er en statistisk signifikant bedre helingsfrekvens blandt HBO-behandlede.

### Bemærkninger og overvejelser

Et væsentligt punkt ved efterlevelse af anbefalingen er den sparsomme evidens og det sparsomme antal observationer, studierne ofte er funderet på. Det ville være en stor fordel, hvis der fremadrettet kunne indberettes systematisk indsamlede data til en international eller f.eks. europæisk database.

## 2. Ved rekonstruktion med fri lap anbefales ikke supplerende anvendelse af HBO (B)

### Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger begrænset litteratur vedrørende effekten af HBO på succesraten ifm. rekonstruktion med frie transplantater. Der findes fire retrospektive kohortestudier (43-46), som inkluderer HBO behandling i opgørelserne. Der fokuseres dog ikke primært på selve HBO effekten, og det er derfor usikkert, hvad der kan konkluderes af disse studier. Overordnet kan det dog konkluderes, at succesraten for frie transplantater er høj, også uden behandling med HBO, hvilket understøtter antagelsen om, at tilførslen af ny karforsyning med det frie transplantat er tilstrækkelig for helingen i området. Et enkelt af studierne, Ang et al., beskriver dog en væsentlig lavere forekomst af komplikationer hos de 10 HBO-behandlede deltagere end hos de 11, som ikke modtog HBO (43).

Studiernes kvalitet er generelt ikke høj, og HBO behandlingen er beskrevet uden detaljer. Evidenstabellen ses i bilag 4.

På baggrund af kohortestudierne af Nolen (45), Sawhney (46), Ang (43) og Gal (44) (2c), bliver styrken af anbefalingen om at undlade HBO behandling ved rekonstruktion af osteoradionekrose patienter med frie lapper af styrke B.

### Patientværdier og –præferencer

Se beskrivelsen under 3.1.

### Rationale

Der er et vist rationale for, at den separate tilførsel af karforsyning ved et frit transplantat er tilstrækkeligt for den efterfølgende heling. Da litteraturen ikke frembyder evidens for at der skulle være en effekt af HBO i denne forbindelse, vægtes dette i anbefalingen.

## 3. Ved indsættelse af implantater anbefales ikke brug af HBO (A)



## Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingen ligger primært et nyligt gennemført RCT af Shaw et al, som er af god kvalitet (47). Der findes endnu et RCT fra 2007 (48). Herudover findes fire retrospektive opgørelser fra hhv. 2005 (49, 50), 2016 (51) og 2018 (52). Endvidere foreligger seks systematiske reviews (14, 53-57), heraf to Cochrane reviews (14, 57).

Det nyligt publicerede randomiserede studie fra Shaw et al vurderes til at være evidensniveau 1b. Studiet omhandler profylaktisk anvendelse af HBO før hhv. tandekstraktion eller indsættelse af implantater i mandiblen. Studiet omfattede i alt 100 deltagere. Studiet fandt, at antallet af mistede implantater i HBO-gruppen (19%) var lidt højere end i ikke-HBO gruppen (17%), og at der ikke var signifikant forskel (48). Det andet RCT er et hollandsk studie fra 2007, som har den begrænsning, at der kun blev inkluderet 26 patienter. Disse randomiseredes ligeligt til HBO/ikke-HBO, og antallet af mistede implantater er ligeledes i dette studie højere i HBO gruppen (14.8%) end i ikke-HBO gruppen (6.1%) (48).

Resultaterne fra tre (Shaw, Wu og Curi) (50-52), af de fire kohortestudier viser ligeledes, at der ikke var nogen signifikant forskel på implantatoverlevelse efter HBO behandling sammenlignet med ingen HBO-behandling. Det fjerde studie af Granström viste en stor forskel på de to grupper, idet kun 8.5% af implantater i HBO-gruppen mistedes, mens dette var tilfældet for 40.2% i ikke-HBO gruppen (49).

I de to systematiske reviews, som er Cochrane reviews, er kun analysen af Schoen fundet egnet til review processen, og det konkluderer, at der ikke er evidens for en effekt af HBO på implantatoverlevelse i bestrålet kæbeknogle (14, 57). Tre (Ravi, Nooh, Coulthard) (53-55) af de øvrige reviews kommer til samme resultat, mens reviewet af Shah (54) konkluderer at HBO behandling øger overlevelsen af implantater. Dette skyldes sandsynligvis, at udvælgelsesprocessen har været mindre kritisk end ved udarbejdelsen af de øvrige reviews. Mange af de studier, Shah har udvalgt, er publiceret før 2000 og derfor ikke medtaget i nærværende retningslinje.

På baggrund af Shaw et al (48) (1b), Cochrane analyserne af Bennett et al. (14) Og Esposito et al. (57) (1a), de systematiske reviews af Nooh et al. (54), Coulthard et al. (53), Shah et al. (56) og Ravi et al. (55) (2a), RCT studiet Schoen et al. (48) (1b) og kohorteopgørelserne af Shaw et al. (50), Curi et al. (52), Wu et al. (51) og Granström et al. (49) (2c) bliver styrken af anbefalingen om at undlade HBO behandling ved indsættelse af implantater i bestrålet kæbeknogle af styrke A.

Evidenstabellen ses i bilag 5.

## Patientværdier og – præferencer

Se beskrivelsen under 3.1.

## Rationale

Hovedparten af data på området indikerer, at HBO ikke har en effekt på implantatoverlevelsen i bestrålet knogle. Det nye studie fra 2019 er stærkt medvirkende til at denne evidens er øget ift. tidligere (47).

#### 4. I forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb anbefales ikke brug af HBO (A)

##### Litteratur og evidensgennemgang

Som baggrund for anbefalingen ligger primært Shaw et al, et RCT af god kvalitet (47). Der findes endnu et RCT fra 1985 (58) samt tre retrospektive opgørelser fra hhv. 1999 (59), 2009 (60) og 2013 (61). To systematiske reviews fra hhv. 2011 (62) og 2016 (14), hvor det ældste er et Cochrane review baseret på studier med lavere evidensniveau end Shaw et al.

Det randomiserede studie fra Shaw et al. (47) vurderes til at være evidensniveau 1b. Studiet omhandler profylaktisk anvendelse af HBO før hhv. tandekstraktion eller indsættelse af implantater i mandiblen. Studiet omfattede i alt 100 deltagere. Studiet fandt at forekomsten af ORN var så lav (6%) at profylaktisk HBO ikke er indiceret. I konklusionen nævnes antallet af observationer dog som en begrænsende faktor, som der bør tages højde for ved tolkning af resultaterne. Det er dog forfattergruppens konklusion, at HBO næppe har en berettigelse ved forebyggelse af ORN.

Det andet RCT er et amerikansk studie fra 1985 som inkluderer 74 patienter. I studiet foretages i alt 135 tandekstraktioner, og forekomsten af ORN efterfølgende er signifikant lavere hos de 37 HBO-behandlede patienter (5,4%) end hos de 37 ikke-HBO behandlede patienter (29,9%) (58).

Resultaterne fra de tre kohortestudier, med evidensniveau 2b, er vidt forskellige, hvor det ene udelukkende beskæftiger sig med forekomsten af ORN efter HBO og tandekstraktion. Her udvikles kun ORN hos 1/26 (3,8%) (60). I klar modsætning hertil er det andet studie, hvor 19/40 udvikler ORN 6 måneder efter HBO og tandekstraktion (61). Forekomsten af ORN i dette studie er urealistisk høj, hvilket bør tages i betragtning ved vurderingen.

Det tredje studie inkluderer både HBO- og ikke HBO-behandlede ORN patienter, og her ses en ORN forekomst på 1/29 (3,4%) ved anvendelse af HBO, mens de resterende ikke-HBO behandlede har en ORN forekomst på 1/7 (14,3%) (59).

Cochrane analysen fra 2016 (14) er af evidensniveauet 1a. I analysen inkluderes kun et studie vedrørende effekten af HBO på knogleheling efter tandekstraktion. Cochrane analysen konkluderer, at HBO nedsætter risikoen for osteoradionekrose efter tandekstraktion, men at der er behov for yderligere undersøgelser. Studiet, som Cochrane analysens konklusion er baseret på, er det amerikanske RCT fra 1985, og indeholder ikke det senere publicerede studie af Shaw et al.

På baggrund af Shaw et al. (47) (1b), Cochrane analysen af Bennett et al. (14) (1a), RCT studiet af Marx et al. (58) (1b), som indgår i Cochrane-analysen, og kohorteopgørelserne af Heyboer et al. (61), Vudiniabola et al. (59), og Kaur et al. (60) (2c) bliver styrken af anbefalingen om at undlade brug af HBO i forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb af styrke A.

Evidenstabellen ses i bilag 6.

##### Patientværdier og – præferencer

Se beskrivelse under 3.1

## Rationale

Der er ikke god evidens for at HBO har eller ikke har en effekt på udviklingen af ORN efter tandekstraktion. Effekten i givet fald er begrænset, hvormed indikationen for en således omfattende ikke er oplagt. Det skal her bemærkes at tidligere studier, som viser en effekt, er mange år gamle og gennemført i en tid, hvor strålebehandlingens effekt på omgivende raske væv var anderledes end på tidspunktet for udarbejdelse af denne anbefaling. Det randomiserede HOPON studie fra 2019 står således stærkere ved udarbejdelse af anbefalingen (47).

Det er medtaget i anbefalingen at en langvarig behandling af praktiske og socioøkonomiske årsager ikke kan anbefales på et så sparsomt evidensgrundlag. Det bør overvejes, om yderligere forskning vil føre til andre konklusioner, da forekomsten af ORN efter tandekstraktion er dokumenteret lav.

## Bemærkninger og overvejelser

Der bør være et øget fokus på, at patienter informeres om vigtigheden af at gå regelmæssigt hos egen tandlæge, eksempelvis hver 3. måned. Ligeledes bør der være et øget fokus på såvel præ- og postgraduat uddannelse af tandlæger i forhold til strålebehandlede patienter, som alment praktiserende tandlæger statistisk set har meget få af. Såfremt der hos egen tandlæge planlægges behandling, som involverer knoglevæv, bør tandlægen konferere med regional Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik.

## 5. Medicinsk behandling med tocopherol, pentoxifyllin og clodronat af osteoradionekrose kan for nuværende ikke anbefales rutinemæssigt da den gavnlige effekt er usikker og yderligere forskning er påkrævet (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund for behandlingsprincipperne:

Farmakologisk baggrund: Tocopherol er vist at virke anti-fibrotisk via hæmning af TGFβ1 og procollagen genudtryk, og pentoxifyllin vasodilaterende, viskocitetsnedsættende, hæmmer TNF-α og hæmmer dermale fibroblaster (62). De to stoffer sammen er vist i en dobbelblindet randomiseret undersøgelse at mindske fibrose sammenlignet med placebo uden de store bivirkninger (63).

Clodronat, et oralt bisfosfonat, hæmmer osteoklaster og knogleresorption og er undersøgt i et fase II studie sammen med tocopherol og pentoxifyllin til behandling af ORN.

Litteraturgennemgang:

Som baggrund for anbefalingerne ligger tre prospektive studier (64-67), fem retrospektive studier (67-71) og to systematiske reviews (72, 73).

Særligt to af de prospektive studier viser en stor effekt af pentoxifyllinbehandling af ORN, idet studierne rapporterer hhv. 100% og 89% heling (64, 65). Det tredje studie viser en helingsfrekvens på 65% (66). De resterende fem retrospektive opgørelser viser ligeledes gode resultater, fra 56 til 84% komplet heling (67-71).

De systematiske reviews konkluderer på denne baggrund at resultaterne er gode (72, 73), men bør efterfølges af randomiserede studier med sammenligningsinterventioner inden behandlingen implementeres.

Det er generelt for studierne om pentoxifyllin, at kirurgisk behandling enten ikke er beskrevet, eller mangelfuldt beskrevet. Det må derfor antages at behandlingen i nogle tilfælde er anvendt uden kirurgisk fjernelse af nekrotisk knogle. Det bør i fremtidige studier afklares, hvorvidt behandlingen skal anvendes sideløbende med kirurgisk behandling.

Evidenstabellen ses i bilag 7.

### Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring og almindelig logik er det forfattergruppens opfattelse at patienter vil foretrække denne behandling frem for HBO behandling, såfremt den kliniske effekt heraf er tilsvarende. Dette skyldes primært det lange tidsforbrug og den mentale belastning ved HBO.

## 6. Ved HBO behandling anbefales det, at patienter ikke ryger (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

En litteratursøgning identificerer ingen studier, der direkte undersøger sammenhængen mellem rygning og den eventuelle begrænsning i effekten af HBO som følge af rygningen. Ved søgningen fremkommer dog få studier, der besvarer spørgsmålet indirekte. Et tyrkisk dyreeksperiment studie fra 2013 af Selçuk et al. (74) har opdelt 32 Sprague-Dawley rotter i fire grupper, som sårbehandles med hhv. HBO/ikke HBO, og som behandles/ikke behandles med nikotin i 28 dage. Der ses den bedste heling i den ikke-nikotinerede gruppe, som modtager HBO behandling. Et humant studie fra 2000 Otto et al. Vedr. HBO behandling af diabetiske sår, viste at sårheling krævede flere HBO-behandlinger hos rygere (>10 cigaretter/dag) end hos ikke-rygere (75). Dette underbygges af et andet studie fra 2000, der viste at den transkutane ilttension var 10% højere 46 timer efter rygning end umiddelbart efter rygning (76).

DAHANCA 21 studiet kunne ikke demonstrere en statistisk negativ effekt ( $p=0.057$ ) af rygning på chancen for opheling af ORN efter kirurgi og HBO. Styrken af dette fund må sættes i relation til studiets begrænsninger med rekruttering og frafald af analyserbare patienter.

Samlet må anbefalingen vurderes at være af styrke D (ekspertmening uden eksplicit kritisk vurdering). Rygning indgår med andre patient- og sygdomsspecifikke faktorer i vurderingen af, om ekstensiv kirurgi og HBO vil være til gavn for patienten og skal tilbydes.

### Patientværdier og – præferencer

Det vil i visse tilfælde være muligt at opnå rygestop hos patienter, der tilbydes HBO behandling, ved at informere dem om at rygning sandsynligvis nedsætter effekten. Det er dog vores erfaring fra Rigshospitalets trykkammerenhed, at dette kræver en endog meget stor indsats.

### Rationale

Det er veldokumenteret, at rygere/tidligere rygere har en større risiko for at udvikle ORN efter stråleterapi. Det anbefales derfor, at patienter, der udvælges til HBO ophører med at ryge.

Det er god praksis at vurdere patienter med osteoradionekrose for recidiv inden HBO eller større kirurgiske indgreb påbegyndes (D)

Nytilkomne forandringer i mundhulen på patienter med tidligere hoved-halscancer er per se et symptom på recidiv eller ny primær tumor, især hvis det er ledsaget af knogledestruktion. Der skal tages stilling til indikationen for biopsi og evt. billeddiagnostisk udredning. Patienter henvises til ØNH afdeling i pakkeforløb med henblik på dette.

De lokale forhold i mundhulen evalueres: Orthopantomografi kan primært bruges til evaluering af behandlingsrespons på osteoradionekrose, så diagnostik af osteoradionekrose bør hvile på 3D scanning. CT er velegnet til at beskrive knogleinvolvering og ekstraossøse forandringer. MR, især diffusionsvægtet, har formentlig en rolle i at skelne osteoradionekrose fra recidiv (77). Ved evaluering af kæbeknoglen er der ikke ekstra værdi i at supplere med PET (78).

I en serie på 564 patienter der havde fået ossøs resektion for osteoradionekrose, fandt man cancer i 2,5% af resektaterne og herudover 1 lungecancer, 5 oropharynxcancer og 1 osteosarcom (79).

For større operationer og langvarig HBO behandling screenes patienterne for regionalt- og metastatisk tilbagefald med MR af hals og PET-CT, hvis risikoen skønnes betydelig (f.eks. stadium IV primær sygdom, under 3 år efter primær behandling). Formålet er at undgå nyttesløs eller belastende intensiv behandling. Der er ingen data (se nedenfor), der tyder på at HBO kan fremskynde et recidiv, så dette er IKKE en overvejelse ved fastlæggelse af udredningens omfang.

### Litteratur og evidensgennemgang

I en MTV rapport udgivet i 2013 af flere af forfatterne til nærværende retningslinjeer der udføret en omfattende litteratursøgning og –gennemgang af relationen mellem HBO behandling og udvikling af cancer (recidiv eller ny cancer) efterfølgende. Der er i denne gennemgang medtaget dyremodeller, hvor et betydeligt antal studier beskæftiger sig med, hvorvidt HBO påvirker væksten af transplanterede cancerceller. I rapporteren konkluderes at der ikke er grundlag for at antage at HBO behandling er forbundet med en øget forekomst af cancer efterfølgende. Konklusionerne fra litteraturen støttes af forfatternes egen kohorteundersøgelse, som omfatter 455 patienter behandlet på Rigshospitalet og Århus Universitetssygehus i perioden 1995-2010. Det konkluderes af denne kohorteundersøgelse at der ikke er en signifikant forskel på forekomsten af cancer efter behandling for ORN hhv. med og uden supplerende HBO behandling (42). Denne kohorte er netop blevet opdateret med data frem til 31.12.2017. Analyserne er endnu ikke færdige. Ved udarbejdelsen af dette manus vil der blive foretaget en opdatering af relevant litteratur, som vil blive medtaget i næste opdatering af denne kliniske retningslinje.

### Patientværdier og – præferencer

Ved udsigten til at få recidiv af sin kræftsygdom vil denne vurdering for langt størstedelen af patienter være meningsfuld.

### Rationale

Praktiske og organisatoriske forhold er ikke vægtet i denne anbefaling, der udelukkende er baseret på patientsikkerhed.

## 4. Referencer

1. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;109(5):1206-18.
2. Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* 2017;72:98-103.
3. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer.* 2017;123(19):3691-700.
4. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1089-98.
5. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):415-20.
6. Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol.* 2013;8:227.
7. Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C. Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(1):32-9.
8. Head MDA, Neck Cancer Symptom Working G. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in Oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: Results from a case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2017;124(2):232-9.
9. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* 2017;64:44-51.
10. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol.* 2019;58(10):1373-7.
11. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-31.
12. Patel V, Ormondroyd L, Lyons A, McGurk M. The financial burden for the surgical management of osteoradionecrosis. *Br Dent J.* 2017;222(3):177-80.
13. Forner L, Lee A, Jansen EC. Survey of referral patterns and attitudes toward hyperbaric oxygen treatment among Danish oncologists, ear, nose and throat surgeons and oral and maxillofacial surgeons. *Diving Hyperb Med.* 2014;44(3):163-6.
14. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD005005.
15. DAHANCA. Behandling af mandibulær osteoradionekrose med hyperbar oxygen vs. pentoxifyllin. Et klinisk randomiseret studie. . 2006.

16. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25(5):378-84.
17. Matras R, Forner L, Andersen E, Specht L, Hillerup S. Osteoradionecrosis: Patient characteristics and treatment outcome in a cohort from Copenhagen University Hospital 1995-2005. *J Cranio Maxillofac Surg* 2013;2:105-13.
18. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121(3):215-21 e1.
19. Tobey RE, Kelly JF. Osteoradionecrosis of the jaws. *Otolaryngol Clin North Am.* 1979;12(1):183-6.
20. EVALUATIE VAN DE EFFECTIVITEIT VAN TOEVOEGING VAN HYPERBARE ZUURSTOF THERAPIE AAN DE BEHANDELING VAN LATE BESTRALINGSSCHADE VAN DE MANDIBULA (OSTEORADIONECROSE). *Ned Tijdschr Oncol.* 2012;9:229-2.
21. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4893-900.
22. Forner LE, Dieleman FJ, Shaw RJ, Kanatas A, Butterworth CJ, Kjeller G, et al. Hyperbaric oxygen treatment of mandibular osteoradionecrosis: Combined data from the two randomized clinical trials DAHANCA-21 and NWHHT2009-1. *Radiother Oncol.* 2021;166:137-44.
23. Bui QC, Lieber M, Withers HR, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation-induced late side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):871-8.
24. Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, et al. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck.* 2016;38(5):762-8.
25. Curi MM, Dib LL, Kowalski LP. Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(6):430-4.
26. D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(9):783-7.
27. David LA, Sandor GK, Evans AW, Brown DH. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: a retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc.* 2001;67(7):384.
28. Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders J, Merks MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(4):428-33.
29. Freiburger JJ, Yoo DS, de Lisle Dear G, McGraw TA, Blakey GH, Padilla Burgos R, et al. Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):717-24.
30. Gupta P, Sahni T, Jadhav GK, Manocha S, Aggarwal S, Verma S. A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: an Indian experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65(Suppl 1):140-3.
31. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer.* 2012;118(15):3860-8.
32. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38(3):173-6.
33. Niezgoda JA, Serena TE, Carter MJ. Outcomes of Radiation Injuries Using Hyperbaric Oxygen Therapy: An Observational Cohort Study. *Adv Skin Wound Care.* 2016;29(1):12-9.



34. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003;25(3):181-6.
35. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(7):1378-86.
36. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32(3):289-95.
37. Skeik N, Porten BR, Isaacson E, Seong J, Klosterman DL, Garberich RF, et al. Hyperbaric oxygen treatment outcome for different indications from a single center. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(2):206-14.
38. Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):68-77.
39. Pitak-Arnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chainé A, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(10):1123-34.
40. Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2003;138(3):272-9; discussion 80.
41. Lee A, Forner L, Jansen EC. Patient's perspective on hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(2):188-93.
42. Sundhedsstyrelsen. trykkammerbehandling for patienter med stråleskader efter hoved-halskræft – en medicinsk teknologivurdering. Sammenfatning. 2012.
43. Ang E, Black C, Irish J, Brown DH, Gullane P, O'Sullivan B, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton. *Br J Plast Surg*. 2003;56(2):92-9.
44. Gal TJ, Yueh B, Futran ND. Influence of prior hyperbaric oxygen therapy in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(1):72-6.
45. Nolen D, Cannady SB, Wax MK, Scharpf J, Puscas L, Esclamado RM, et al. Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head Neck*. 2014;36(12):1701-4.
46. Sawhney R, Ducic Y. Management of pathologic fractures of the mandible secondary to osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(1):54-8.
47. Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, Tesfaye BT, Bickerstaff M, Jackson R, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen to Prevent Osteoradionecrosis of the Irradiated Mandible After Dentoalveolar Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(3):530-9.
48. Schoen PJ, Raghoebar GM, Bouma J, Reintsema H, Vissink A, Sterk W, et al. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy. *Oral Oncol*. 2007;43(4):379-88.
49. Granstrom G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(5):579-85.
50. Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS, et al. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck*. 2005;27(6):459-70.
51. Wu Y, Huang W, Zhang Z, Zhang Z, Zou D. Long-term success of dental implant-supported dentures in postirradiated patients treated for neoplasms of the maxillofacial skeleton: a retrospective study. *Clin Oral Investig*. 2016;20(9):2457-65.
52. Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro K, Cardoso CL. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(6):783-8.



53. Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *J Dent Educ.* 2003;67(1):64-8.
54. Nooh N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(5):1233-42.
55. Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, Krishnakumar Raja VB. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck - a systematic review of literature. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017;118(6):359-62.
56. Shah DN, Chauhan CJ, Solanki JS. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in irradiated maxillofacial dental implant patients: A systematic review with meta-analysis. *J Indian Prosthodont Soc.* 2017;17(2):109-19.
57. Esposito M, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(9):CD003603.
58. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111(1):49-54.
59. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 1999;44(4):243-7.
60. Kaur J, Hay KD, Macdonald H, Rich AM. Retrospective audit of the use of the Marx Protocol for prophylactic hyperbaric oxygen therapy in managing patients requiring dental extractions following radiotherapy to the head and neck. *N Z Dent J.* 2009;105(2):47-50.
61. Heyboer M, 3rd, Wojcik SM, McCabe JB, Faruqi MS, Kassem JN, Morgan M, et al. Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: short- and long-term outcomes. *Undersea Hyperb Med.* 2013;40(3):283-8.
62. Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, et al. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. *Head Neck.* 2016;38(11):1708-16.
63. Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol.* 2002;75(893):467-9.
64. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(3):832-9.
65. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck.* 2005;27(2):114-23.
66. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(5):392-5.
67. Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(3):342-5.
68. D'Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(4):356-62.
69. Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist.* 2015;35(6):268-71.
70. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(1):41-4.
71. Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(6):333-8.

72. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(2):173-80.
73. Martos-Fernandez M, Saez-Barba M, Lopez-Lopez J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescos-Atin C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):431-9.
74. Selcuk CT, Ozalp B, Durgun M, Tekin A, Akkoc MF, Alabalik U, et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on the healing of burn wounds in nicotine and nonnicotine rats. *J Burn Care Res.* 2013;34(4):e237-43.
75. Otto GH, Buyukcakir C, Fife CE. Effects of smoking on cost and duration of hyperbaric oxygen therapy for diabetic patients with non-healing wounds. *Undersea Hyperb Med.* 2000;27(2):83-9.
76. Strauss MB, Winant DM, Strauss AG, Hart GB. Cigarette smoking and transcutaneous oxygen tensions: a case report. *Undersea Hyperb Med.* 2000;27(1):43-6.
77. Deshpande SS, Thakur MH, Dholam K, Mahajan A, Arya S, Juvekar S. Osteoradionecrosis of the mandible: through a radiologist's eyes. *Clin Radiol.* 2015;70(2):197-205.
78. Alhilali L, Reynolds AR, Fakhra S. Osteoradionecrosis after radiation therapy for head and neck cancer: differentiation from recurrent disease with CT and PET/CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1405-11.
79. Marwan H, Green JM, 3rd, Tursun R, Marx RE. Recurrent Malignancy in Osteoradionecrosis Specimen. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(11):2312-6.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget i perioden 1. juni 2017 til 1. juli 2017 med supplement af RCT HOPON, DA21/NWHHT2009-1, se søgeprotokol, bilag 7.

Der er ved søgning ikke fundet eksisterende guidelines.

Der blev søgt efter sekundær og primær litteratur i PubMed, afgrænset på sprog (engelsk, dansk, svensk og norsk). Der blev ikke afgrænset i forhold til alder, studiedesign eller andet. Til litteratursøgningerne blev der opstillet følgende in- og eksklusionskriterier til udvælgelse af studier på baggrund af titel og abstract gennemlæsning.

Inklusionskriterier:

- Patienter med osteoradionekrose, uanset køn og alder
- Tidligere bestrålede patienter med behov for tandekstraktion eller dentoalveolær kirurgi
- Studier på engelsk, dansk, svensk eller norsk.

Eksklusionskriterier

- Case reports og anekdotiske fortællinger

### Litteraturgennemgang

De inkluderede studier er vurderet med udgangspunkt i vejledninger fra Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet, herunder ud fra Oxford levels of evidence 2009. Alle artikler er kritisk kvalitetsvurderet af formanden for arbejdsgruppen, som har klinisk og forskningsmæssig kompetence. I mange tilfælde er studier indenfor dette felt af begrænset kvalitet. Der er ved disse emner anlagt en konservativ vinkel på formuleringerne, som i stedet for egentlige anbefalinger munder ud i en "god praksis" anbefaling. Julie Bolvig Hansen fra Retningslinjeseekretariatet har ydet vejledning ifht. litteraturvurderingen.

### Formulering af anbefalinger

Hele forfattergruppen har deltaget i formulering af anbefalingerne. Forud herfor var evidensgrundlaget og udkast til anbefalinger rundsendt. De rundsendte udkast er diskuteret ved fælles møder.

### Interessentinvolvering

Der har ikke været interessentinvolvering.

### Høring og godkendelse

Retningslinjen har været sendt i faglig høring med en svarfrist på 4 uger blandt DAHANCA-gruppens medlemmer. Retningslinjen er herefter tilrettet efter de indkomne kommentarer af overlæge, ph.d. Jørgen

Johansen og tandlæge, ph.d. Lone Forner. Slutteligt er retningslinjen administrativt godkendt ved Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet under Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at der er anbefalinger, der udløser en merudgift.

### Behov for yderligere forskning

Incidensen af osteoradionekrose er faldende og skønnes at ramme omkring 5% af patienter, der har modtaget stråleterapi mod mandiblen, især hos rygere og efter kirurgiske indgreb på kæben. ORN er en invaliderende tilstand. Kirurgi har vist sig effektiv hos størstedelen af patienterne med ORN. Forskning skal bidrage til at reducere antal tilfælde af ORN og påpege behandlingsmetoder, der efter gængs evidensskala kan indføres i klinisk praksis til behandling af ORN.

### Forfattere og habilitet

Det primære arbejde i forbindelse med udarbejdelse af retningslinjen er foretaget af Lone Forner og Jørgen Johansen. De øvrige deltagere er anført i alfabetisk rækkefølge. Ingen af de nævnte deltagere har interessekonflikter.

- Lone Forner, tandlæge, ph.d., Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet
- Jørgen Johansen, overlæge ph.d., Onkologisk afd. Odense Universitetshospital
- Elo Andersen, overlæge, Onkologisk afd., Herlev Hospital
- Malene Helleberg, overtandlæge, Tand-mund-kæbekirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Ole Hyldegaard, professor, dr. med., Anæstesi- og operationsklinikken, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet
- Christian Jakobsen, overtandlæge Tand-mund-kæbekirurgisk afd., Odense Universitetshospital
- Kenneth Jensen, overlæge, ph.d, Aarhus Universitetshospital
- Erik C. Jansen, overlæge emeritus, dr. med., Anæstesi- og operationsklinikken, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet
- Jørgen Rostgaard, overtandlæge, Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik, Rigshospitalet
- Irene Wessel overlæge, phd, Øre-Næse-Halskirurgisk afd., Rigshospitalet

### Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

## 6. Monitorering

### Standarder og indikatorer

Det vil være af stor betydning for evidensen for disse anbefalinger, hvis effekten af HBO på osteoradionekrose (anvendt terapeutisk) monitoreres systematisk på tand-mund-kæbekirurgiske klinikker.

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Søgestrategi

#### Detaljeret søgestrategi

Dato	Søgetermer og kombinationen af disse	Limits	Hits	Udvalgte abstrakts
3.10.18	“osteoradionecrosis” AND “hyperbaric oxygen therapy”	Ikke afgrænset periode  Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk  Studietype: Clinical trial, review, systematisk review  Studieprotokoller (RTC)	250	26
3.10.18	“osteoradionecrosis” AND “pentoxifylline”	Ikke afgrænset periode  Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk  Studietype: Clinical trial, review, systematisk review	36	10
3.10.18	("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields]) AND ("tooth extraction"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "tooth extraction"[All Fields] OR ("dental"[All Fields] AND "extraction"[All Fields]) OR "dental extraction"[All Fields])		216	6

3.10.2018	("osteoradionecrosis"[MeSH Terms] OR "osteoradionecrosis"[All Fields]) AND implant[All Fields]		111	20
-----------	--	--	-----	----

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.