



Behandling og forebyggelse af osteoradionekrose i mandiblen

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

29. april 2025 (DAHANCA)

Administrativ godkendelse

27. maj 2025 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION: 1. marts 2027

Planlagt: 1. januar 2020

INDEKSERING

Osteoradionekrose, hoved-halscancer,
trykkammerbehandling, hyperbar oxygen

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	5
4. Referencer	16
5. Metode	21
6. Monitoreringsplan.....	23
7. Bilag	24
8. Om denne kliniske retningslinje.....	50

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 af 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. Ved osteoradionekrose kan behandling med pentoxifyllin og tocopherol anvendes (B)
6. Medicinsk behandling med pentoxifyllin, tocopherol og clodronat anvendt forebyggende mod osteoradionekrose kan for nuværende ikke anbefales rutinemæssigt da den gavnlige effekt er usikker og yderligere forskning er påkrævet (D)
7. Ved HBO behandling anbefales det at patienter ikke ryger (D)
8. Det er god praksis at vurdere patienter med osteoradionekrose for recidiv inden HBO eller større kirurgiske indgreb påbegyndes (D)
9. Det anbefales, at alle patienter, der skal modtage strålebehandling mod spytkirtler/mucosa/mandibel henvises iht. national klinisk retningslinje for Odontologisk fokussanering til præ-irradiationrisk tand-mund-kæbeundersøgelse pga. risiko for udvikling af henholdsvis xerostomi eller ORN (B)

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler patienter med osteoradionekrose i mandiblen efter strålebehandling eller medicinsk behandling af hoved-halscancer.

Osteoradionekrose er en sjælden komplikation, som opstår enten spontant efter stråleterapi af mandiblen, sjældnere maxillen, eller ifm. kompromitteret knogleheling efter tandekstraktion eller andre kirurgiske indgreb på bestrålet knogle.

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 over tid på 5% (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 områder i mandiblen, som på røntgenoptagelser får knoglen 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 samfundsøkonomisk betydning (12).

Gennem de seneste 50-60 år har hyperbar oxygen behandling (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 og en hollandsk gruppe er der i 2022 publiceret et studie, der dokumenterer en vis effekt af HBO på ORN, dog var forskellen mellem HBO og kirurgi, og kirurgi alene, ikke statistisk signifikant (15).

Kort efter årtusindskiftet kom nogle studier, der demonstrerede en stor og gavnlig effekt af methylxanthinderivatet pentoxifyllin i kombination med tocopherol (vitamin E). Herefter fulgte en række studier af varierende kvalitet og med stor variation, hvor pentoxifyllin og tocopherol blev suppleret af andre behandlinger/præparater som clodronat, antibiotika og prednisolon. Der er et interessant potentiale ved denne behandling, som bør undersøges i studier af bedre kvalitet, i randomiserede designs. Såfremt det kan dokumenteres at denne behandling har en såvel terapeutisk som profylaktisk effekt, vil det have stor betydning for patientbehandlingen, der billigere og mindre krævende for patienten. Endvidere rummer behandlingen en mulighed for at undgå kirurgisk intervention ved behandling af ORN i samme grad som nu.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandling og forebyggelse af osteoradionekrose og et ensartet behandlingstilbud på tværs af Danmark. Der findes aktuelt to mulige supplementer/alternativer til konventionel kirurgisk behandling i form af HBO og pentoxifyllin. 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 behandlingen samt angive en retningslinjelinje for en anbefalelsesværdig praksis, baseret på et evidensbaseret grundlag.

På tidspunktet for opdateringen af denne retningslinje, er brugen af pentoxifyllin vundet frem, f.eks. i Storbritannien, hvorfor retningslinjen også vil berøre medicinsk behandling af ORN.

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).

Risikofaktorer for udvikling af ORN er beskrevet i bilag 1.

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 enkelt 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 (15,20,21), hvoraf det ene (15) er gennemført af flere i forfattergruppen til nærværende retningslinje. Dette studie er ved publikationen i 2022 kombineret med data fra NWHHT2009-1 (20).

Udover disse findes 19 kohortestudier, primært retrospektive (22-40) samt seks systematiske reviews (4, 14, 41-44). Heraf er to Cochrane reviews (14, 44). 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 en 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 (15) 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 2022 (15). I den kombinerede analyse indgik 97 patienter. Cirka 1/3 kunne ikke gennemføre deltagelsen, og 65 fandtes egnede til en intention-to-treat analyse. Der blev 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 (15).

De 19 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 snarligt 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 fuldstændig slimhindedække, dvs. ingen blottet knogle, og normale strukturer ved optagelse af kæberøntgen.

DAHANCA-21 og NWHHT-2009 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 vist 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. For de sekundære endepunkter inkl. livskvalitetsparametre kunne der heller ikke dokumenteres en signifikant effekt af HBO som tillæg til kirurgi.

Det anbefales fremover at anvende klassifikationerne Common Toxicity Criteria v. 5.0 og Notanis klassifikation af ORN til kliniske såvel som forskningsmæssige registreringer, da disse klassifikationer vurderes som mest egnede til systematiske registreringer. Se **bilag 2** for redegørelse vedr. disse klassifikationer og den deraf afledte anbefaling vedr. behandlingsstrategi for behandling af ORN (33).

På baggrund af primært Forner et al (15, 1b), Annane et al. (21) samt den øvrige litteratur i form af Cochrane reviews/systematiske reviews (4,14,41-44, 2a) og kohorteundersøgelser (22-41, 2b) bliver styrken af anbefalingen om HBO behandling af osteoradionekrose med resektion og avaskulære transplantater af styrke A.

Evidenstabellen ses i bilag 3.

Patientværdier og –præferencer

Det vurderes at behandlingen med HBO er præferencefølsomt, da behandlingen er langvarig med 30-40 behandlinger. En tredjedel af patienterne i DAHANCA21 kunne ikke gennemføre behandlingen.

Mange er 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 (45,46). Her fremgår det af en spørgeskemaundersøgelse udført af forfatteren til nærværende retningslinjelinje, 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 (47-50), 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 lavere forekomst af komplikationer hos de 10 HBO-behandlede deltagere end hos de 11, som ikke modtog HBO (46).

Studiernes kvalitet er generelt ikke høj, og HBO behandlingen er beskrevet uden detaljer.

På baggrund af kohortestudierne af Ang (47), Gal (48), Nolen (49) og Sawhney (50) (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 RCT fra 2019 af Shaw, som er af god kvalitet (51). Der findes endnu et RCT fra 2007 (52). Herudover findes fire retrospektive opgørelser fra hhv. 2005, 2016 og 2018 (53-56). Endvidere foreligger otte systematiske reviews (14,43,57-62), heraf tre Cochrane reviews (14,43,62).

Det relativt nyligt gennemførte randomiserede studie fra Shaw et al (51) 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 på disse grupper. 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%) (52). Resultaterne fra tre (Curi, Wu og Shaw) (53-55) 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 (56).

I de tre systematiske reviews, som er Cochrane reviews, konkluderes det at der ikke er evidens for en effekt af HBO på implantatoverlevelse i bestrålet kæbeknogle (14,43,62). Fire (Ravi, Nooh, Coulthard, Toneatto) (57-60) af de øvrige reviews kommer til samme resultat, mens det sidste review af Shah konkluderer at HBO behandling øger overlevelsen af implantater (61). 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 retningslinjelinie.

På baggrund af Shaw et al (51, 1b) og Schoen (52, 1b), Cochrane analyserne af Bennett et al., Lin et al. Og Esposito et al. (14,43,62, 1a), de systematiske reviews af Ravi et al., Nooh et al., Coulthard et al., Toneatti et al. samt Shah et al. (57-61, 2a) og kohortepgørelserne fra Curi et al., Wu et al., Shaw et al. Og Granström (53-56, 2b) bliver styrken af anbefalingen om forebyggelse af osteoradionekrose i forbindelse med tandekstraktioner eller mindre dentoalveolære indgreb af styrke A.

Evidenstabellen ses i bilag 4.

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 ifht. tidligere (51).

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 (51). Der findes endnu et RCT fra 1985 (63), samt fire retrospektive opgørelser fra hhv. 1999 (64), 2009 (65), 2013 (66) og 2023 (67). Endvidere foreligger fem systematiske reviews fra hhv. 2011 (68), 2016 (14), 2019 (69), 2022 (60) og 2023 (44). Heraf er de tre Cochrane reviews (14,44,69). Den samlede konklusion af de systematiske reviews er at der er en begrænset evidens for den profylaktiske effekt af HBO på ORN efter tandudtrækning eller dentoalveolær kirurgi, men understreger at der er behov for yderligere studier af god kvalitet.

Det randomiserede studie fra Shaw et al (51) 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%) (63).

Resultaterne fra de fire 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%) (65). I klar modsætning hertil er det andet studie, hvor 19/40 udvikler ORN 6 måneder efter HBO og tandekstraktion (66). Forekomsten 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%) (64).

Det sidste studie, som er fremkommet ved opdatering af nærværende retningslinje, medtager 121 patienter, hvoraf 15 ikke gennemfører HBO protokollen. Efter tandekstraktion udvikler 9,1% ORN, mens der ses yderligere forsinket heling hos 3,3%. Forfatterne redegør for at der ses en bedre heling blandt de, som har modtaget HBO behandling, men konkrete data på dette præsenteres ikke (67).

Cochrane analyserne fra 2016, 2019 og 2023 (14,44,69) og de øvrige systematiske reviews fra 2011 og 2022 (60,68) er af evidensniveauet 1a. Den samlede konklusion af analyserne er at der er en lav til moderat evidens for en begrænset profylaktisk effekt af HBO på udviklingen af ORN efter tandekstraktion.

På baggrund af Shaw et al (51, 1b), de systematiske reviews af Bennett et al., Lin et al., Toneatti et al., Nabil et al., El-Rabbany et al. (14,44,60,68,69), herunder Cochrane analyser (14,44,69, 1a), RCT studiet af Marx et al (63) (1b) og kohorteopgørelserne af Heyboer et al. (66), Vudiniabola et al. (64), Kaur et al. (65) og Dang et al. (67) (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 5.

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 behandling 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 (51).

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 knoglen, bør tandlægen konferere med regional Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik.

5. Ved osteoradionekrose kan behandling med pentoxifyllin og tocopherol anvendes. (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Baggrund for behandlingsprincipperne:

Farmakologisk baggrund: Tocopherol er vist at virke anti-fibrotisk via hæmning af TGF β 1 og procollagen genudtryk, og pentoxifyllin vasodilaterende, viskocitetsnedsættende, hæmmer TNF- α og hæmmer dermale fibroblaster (70). De to stoffer sammen er vist i en dobbeltblindet randomiseret undersøgelse at mindske fibrose sammenlignet med placebo uden de store bivirkninger (71).

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 fire prospektive studier (72-75), syv retrospektive studier (76-82) samt tre systematiske reviews (83-85).

Såvel de prospektive studier som de systematiske reviews konkluderer at resultaterne er gode, men de systematiske reviews konkluderer at disse bør efterfølges af randomiserede studier med sammenligningsinterventioner, inden behandlingen implementeres (83-85). Endvidere bør behandlingsprotokollen specificeres, idet anvendelse og dosering af pentoxifyllin og tocopherol, men også supplerende anvendelse af clodronat, antibiotika og prednisolon, varierer. Resultaterne indikerer at supplement med clodronat og antibiotika øger helingsfrekvensen. Den kirurgiske protokol er generelt mangelfuldt beskrevet i de foreliggende studier, og det er uvist om kirurgien spiller en rolle i ORN behandling med pentoxifyllin, og i given fald, hvilken rolle.

Ud fra de rapporterede helingsfrekvenser, virker det på baggrund af den udvikling, der er sket på området, sandsynligt at pentoxifyllin har en effekt på ORN, som overstiger den dokumenterede effekt af HBO. Behandling med pentoxifyllin er desuden væsentligt mindre omkostningstung, og lettere administrerbar. Såfremt det kan dokumenteres, at behandling med pentoxifyllin kan nedsætte behovet for kirurgisk indgreb i bestrålet knogle, har dette et umiddelbart lovende perspektiv. Der bør dog foreligge resultater fra mere end et randomiseret og veldesignet studie, før der kan drages mere sikre konklusioner.

Pentoxifyllin er indregistreret i Danmark til brug ved tilfælde af svær claudicatio intermittens i en dosis a 400 mg 3 gange daglig. Pentoxifyllin er benyttet til ORN i dosis a 400 mg x 2 dgl, med eller uden supplement af tocopherol, givet over 12-36 mdr..

På baggrund af de prospektive (72-75) og retrospektive (76-82) kohortestudier (2c) samt systematiske reviews (83-85), bliver styrken af anbefalingen om at behandle ORN med pentoxifyllin af styrke B.

Evidenstabellen ses i bilag 6.

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. Desuden er det forfattergruppens opfattelse at nedsat behov for kirurgisk intervention er gavnlige både i et patientperspektiv, men også i et samfundsøkonomisk perspektiv.

- 6. Medicinsk behandling med pentoxifyllin, tocopherol og clodronat anvendt forebyggende mod osteoradionekrose kan for nuværende ikke anbefales rutinemæssigt da den gavnlige effekt er usikker og yderligere forskning er påkrævet (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Dette punkt er ikke tidligere medtaget i retningslinjen. Ved opdatering af nærværende retningslinjelinje findes dog nu relevant litteratur til besvarelse af dette punkt i form af to prospektive studier (86-87), tre retrospektive studier (80,88-89) og et systematiske review (90).

Den samlede konklusion ved pooling af data af den foreliggende, om end stadig sparsomme, litteratur er, at ORN opstår hos 3,1% efter profylaktisk brug af pentoxifyllin. Denne incidens er mindre end rapporteret uden denne profylaktiske behandling.

Som ved anvendelse på terapeutisk indikation er behandlingsprotokollen et fremtidigt punkt til afklaring, idet denne varierer betydeligt mellem studierne.

Ud fra de rapporterede ORN frekvenser, virker det på baggrund af den udvikling, der er sket på området, sandsynligt at pentoxifyllin har en profylaktisk effekt på ORN, som vil være potentielt værdifuld at undersøge i veldesignede, randomiserede studier. Grundet den lave incidens vil denne type af studier kræve et stort antal deltagere, sandsynligvis flere hundrede. Det anbefales derfor at etablere forskningssamarbejder med henblik på dette, alternativt at koordinere planlagte studier, så forskellige studier undersøger den samme protokol. Eventuelt kan en egentlig konsensusgruppe etableres med dette formål.

Såfremt det kan dokumenteres, at profylaktisk behandling med pentoxifyllin kan nedsætte incidensen af ORN efter dentoalveolær kirurgi, rummer dette en stor potentiel værdi for de patienter, der står i en situation, hvor denne type indgreb er nødvendig, f.eks. på grund af smerter eller infektion. Der bør dog foreligge resultater fra mere end et randomiseret og veldesignet studie, før der kan drages mere sikre konklusioner.

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.

7. 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. 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-nikotiniserede gruppe, som modtager HBO behandling (91). 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 (92). 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 (93).

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 (15).

Samlet må anbefalingen vurderes at være af styrke D (ekspertmening uden eksplicit kritisk vurdering). Det skal dog anføres, at det rent logisk giver stor mening at undlade inhalation af skadelige substanser under behandling som indebærer inhalation af et lægemiddel. Dette uanset hvad evidensen måtte være.

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 Rigshospitalet 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.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

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

Baggrund:

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 indikationer for biopsi og evt. billeddiagnostisk udredning. Patienter henvises til ØNH afdeling i pakkeforløb med henblik på dette.

De lokale forhold i mundhulen evalueres: Ortopantomografi kan primært bruges til evaluering af behandlingsrespons på osteoradionekrose, så diagnostik af osteoradionekrose bør hvilke på 3D scanning. CT er velegnet til at beskrive knogle-involvering og ekstraossøse forandringer. MR, især diffusionsvægtet, har formentlig en rolle i at skelne osteoradionekrose fra recidiv (94). Ved evaluering af kæbeknoglen er der ikke ekstra værdi i at supplere med PET (95).

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 (96).

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 retningslinje, udføres 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 rapporten 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 forfatterne 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. (45)

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.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen bemærkninger eller overvejelser.

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, Thorp BD, Patel SN, Zevallos JP, Marks LB, Chera BS: 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, Cho J, Giuliani M, Kim J, Waldron J, Hansen A, Tong L, Xu W, O'Sullivan B, Wood R, Goldstein D, Hope A. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 2017;123:3691-3700.
- 4 Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010;18:1089-1098.
- 5 Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, Tucker SL, Dong L. Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:415-422.
- 6 Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. *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 Jan;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 radiotherapy (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, Heavilin N, Zumsteg ZS. 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;6:2918-2931.
- 12 Patel V, Ormondroyd L, Lyons A, McGurk M. The financial burden for the surgical management of osteoradionecrosis. *Br Dent J.* 2017;222:177-180.
- 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 Sep;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 Apr 28;4:CD005005.
- 15 Forner LE, Dieleman FJ, Shaw RJ, Kanatas A, Butterworth CJ, Kjeller G, Alsner J, Overgaard J, Hillerup S, Hyldegaard O, Arnell P, von Buchwald C, Kaanders JHAM, Smeets LE, Specht L, Johansen J, Witjes MJH, Merx

- MAW, Jansen EC. Hyperbaric oxygen treatment of mandibular osteoradionecrosis: Combined data from the two randomized trials DAHANCA-21 and NWHHT2009-1. *Radiotherapy Oncology* 2022; 166: 137-144.
- 16 Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behavior and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25(5):378-84.
 - 17 Matras R, Fomer L, Andersen E, Specht L, Hillerup S. Osteoradionecrosis: Patient characteristics and treatment outcome in a cohort from Copenhagen University Hospital 1995-2005. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;2:105-13.
 - 18 Raguse JD, Hossamo J, Tnhofer 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.
 - 19 Tobey RE, Kelly JF. Osteoradionecrosis of the jaws. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1979;12:183-186.
 - 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, Géhanno P, Gajdos P, Chevret S. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 2004;22:4893-4900.
 - 22 Bui QC, Lieber M, Rodney Withers H, Corson K, van Rijnsoever M, Elsaleh H. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation induced side effects. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2004;60:871-878.
 - 23 Chen JA, Wang CC, Wong YK, Wang CP, Jiang RS, Lin JC, Chen CC, Liu SA. Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* 2016;38:762-768.
 - 24 Curi MM, Dib LL, Kowalski LP. Management of refractory osteoradionecrosis of the jaw with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:430-434.
 - 25 David LA, Sándor GKB, Evans AW, Brown DH. Hyperbaric oxygen therapy and mandibular osteoradionecrosis: A retrospective study and analysis of treatment outcomes. *J Can Dent Assoc* 2001;67:384.
 - 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;36:783-787.
 - 27 Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, Kaanders JHAM, Merks MAW. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46:428-433.
 - 28 Freiburger JJ, Yoo DS, De Lisle Dear G, McGraw TA, Blakey GH, Padilla Burgos R, Kraft K, Nelson JW, Moon RE, Piantadosi CA. Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;75:717-724.
 - 29 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;65:140-143.
 - 30 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;118:3860-3868.
 - 31 Maier A, Gaggli A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, Kärcher H, Smolle-Jüttner, Friehs GB. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2000;38:173-176.
 - 32 Niezgoda JA, Serena TE, Carter MJ. Outcomes of Radiation Injuries Using Hyperbaric Oxygen Therapy: An Observational Cohort Study. *Adv Skin Wound Care* 2016;29:12-19.
 - 33 Notani KI, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, Nakamura M. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 2003;25:181-186.

- 34 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;67:1378-1386.
- 35 Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler 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;32:289-295.
- 36 Skeik N, Porten BR, Isaacson E, Seong J, Klosterman DL, Garberich RF, Alexander JQ, Rizvi A, Manunga JM Jr, Cragg A, Graber J, Alden P, Sullivan T. Hyperbaric oxygen treatment outcome for different indications from a single center. *Ann Vasc Surg* 2015;29:206-214.
- 37 Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, Fon P, McKay M. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11:68-77.
- 38 Gaio-Lima C, Castedo J, Cruz M, Candeias M, Camacho O. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation lesions. *Clinical Translational Oncology* 2022; 24: 2466-2474.
- 39 Jenwitheesuk K, Mahakkanukrauh A, Punjaruk W, Vatanasapt P, Jenwitheesuk K, Surakunprapha P, Jinaporntham S, Uraiwan K, Limrattanapimpa P. Is adjunctive hyperbaric oxygen treatment alone or with surgery the proper management for active and persistent osteoradionecrosis? *Adv Skin Wound Care* 2021;34:1-4.
- 40 Jenwitheesuk K, Mahakkanukrauh A, Punjaruk W, Jenwitheesuk K, Chowchuen B, Jinaporntham S, Uraiwan K, Limrattanapimpa P.
- 41 Pitak-Arnop P, Sader R, Dhanuthai K, Masaratana P, Bertolus C, Chaine A, Bertrand JC, Hemprich A. Management of osteoradionecrosis of the jaws: An analysis of evidence. *EJSO* 2008;34:1123-1134.
- 42 Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, Zarin DA, Lau J.. Hyperbaric oxygen for treating wounds: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003;138:272-279.
- 43 Schroter GT, Stopiglia RMM, Carvalho GL, Morimoto S, Mota ME, Alves FA, Jaguar GC, Moreira MS. Osteoradionecrosis treatment in head and neck cancer patients: An overview of systematic reviews. *Special Care Dentist* 2023: 1-15.
- 44 Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, Azzopardi CP, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2023 Aug 15;8(8): CD005005.
- 45 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.
- 46 Sundhedsstyrelsen. Trykkammerbehandling for patienter med stråleskader efter hoved-halskræft – en medicinsk teknologivurdering. Sammenfatning. 2012.
- 47 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.
- 48 Gal TJ, Yueh B, Futran ND. Influence of prior hyperbaric oxygen in complications following microvascular reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):72-6.
- 49 Nolen D, Cannady SB, Wax MK, Scharpf J, Puscas L, Esclamado RM, et al. Comparison of complications in free flap reconstruction for advanced osteoradionecrosis. *Head Neck*. 2014;36(12):1701-4.
- 50 Sawhney R, Ducic Y. Management of pathological fractures of the mandible secondary to osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(1):54-8.
- 51 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.
- 52 Schoen PJ, Raghoobar GM, Bouma J, Reintsema H, Vissink A, Sterk W, Roodenburg JL. Rehabilitation of oral function in head and neck cancer patients after radiotherapy with implant-retained dentures: effects of hyperbaric oxygen therapy. *Oral Oncol* 2007;43:379-388.
- 53 Curi MM, Condezo AFB, Ribeiro KDCB, Cardoso CL. Long-term success of dental implants in patients with head and neck cancer after radiation therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:783-788.

- 54 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;20:2457-2465.
- 55 Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck* 2005;27:459-470.
- 56 Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:579-585.
- 57 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;118:359-362.
- 58 Nooh N. Dental implant survival in irradiated oral cancer patients: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28:1233-1242.
- 59 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;67:64-68.
- 60 Toneatti DJ, Graf RR, Burkhard JP, Schaller B. Survival of dental implants and occurrence of osteoradionecrosis in irradiated head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations* 2022; 25: 5579-5593.
- 61 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;17:109-119.
- 62 Esposito M, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 0;(9):CD003603. doi:10.1002/14651858.CD003603.pub3. Review. PubMed PMID: 24085641.
- 63 Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 1985;111:49-54.
- 64 Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J* 1999;44:243-247.
- 65 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;105:47-50.
- 66 Heyboer M 3rd, Wojcik SM, McCabe JB, Faruqi MS, Kassem JN, Morgan M, Schopfer G. Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: short- and long-term outcomes. *Undersea Hyperb Med* 2013;40:283-288.
- 67 Dang B, Gamage S, Sethi, Jensen ED, Sambrook P, Goss A. The role of hyperbaric oxygen in osteoradionecrosis – a prophylactic insight. *Australian Dental Journal* 2023; 68: 171-178.
- 68 Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(3): 229-243.
- 69 El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, Zych M, Tenenbaum, Shah PS, Azarpazhooh A. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Nov 20; 2019(11): CD011559.
- 70 Costa DA, Costa TP, Netto EC, Joaquim N, Ventura I, Pratas AC, Winckler P, Silva IP, Pinho AC, Sargento IG, Guerreiro FG, Moreira AR. New perspectives on the conservative management of osteoradionecrosis of the mandible: A literature review. *Head Neck* 2016;38:1708-1716.
- 71 Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol* 2002;75:467-469.
- 72 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;80:832-839.

- 73 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;27:114-123.
- 74 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;2:392-395.
- 75 Dissard A, Dang NP, Bathelemy I, Delbet C, Puechmaille M, Depeyre A, Pereira B, Martin F, Guillemin F, Biau J, Mirafzal S, Mom T, Gilain L, Saroul N. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 2020; 130(11):e559-566.
- 76 Patel V, Gadiwalla Y, Sassooson I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54:342-345.
- 77 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;52:356-362.
- 78 Hayashi M, Pellecer M, Chung E, Sung E. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist* 2015;35:268-271.
- 79 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;50:41-44.
- 80 Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *Eur Ann Otolaryngol Head Neck Dis* 2014;131:333-338.
- 81 Patel V, Young H, Mellor A, Sproat C, Kwok J, Cape A, Mahendran K. The use of liquid formulation pentoxifylline and vitamin E in both established and as prophylaxis for dental extractions “at risk” of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023; 136(4):404-409.
- 82 Dos Anjos RS, Walfrido GNP, Valente ROH, Gueiros LA, Carvalho AAT, Patel P, Porter S, Leao JC, Silva IHM. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws – a case series. *Support Care Cancer* 2021;29(6):3311-3317.
- 83 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):173-180.
- 84 Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:431-439.
- 85 Arqueros-Lemus M, Marino-Recabarren D, Niklander S, Martinez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2023; 28(3):e293-e300.
- 86 Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S, Singh HP. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Niger J Surg* 2017;23(2):130-133.
- 87 Patel V, Gadiwalla Y, Sassooson I, Sproat C, Kwok J, McGurk M. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016;54(5):547-550.
- 88 Samani M, Bereshti S, Cheng H, Sproat C, Kwok J, Patel V. Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2022;133(3):e63-e71.
- 89 Lombardi N, Varoni E, Villa G, Salis A, Lodi G. Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist* 2023;43(2):136-143.

- 90 Paiva GLA, de Campos WG, Rocha AC, Lemos Jr CA, Migliorati CA, Dos Santos Silva AR. Can the prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol before dental extractions prevent osteoradionecrosis? A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023;136(1):33-41.
- 91 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.
- 92 Otto GH, Buyukcakil 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):83-89.
- 93 Strauss MB, Winant DM, Strauss AG, Hart GB. Cigarette smoking and transcutaneous oxygen tensions: A case report. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27:43-46.
- 94 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.
- 95 Alhaili L, Reynolds AR, Fakhri 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.
- 96 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, se søgeprotokol, bilag 8. Søgningen er opdateret 8. november 2023.

Der er ved søgning ikke fundet eksisterende guidelines, men forfatter til nærværende retningslinje har været med i en arbejdsgruppe i regi af American Society of Clinical Oncology og Multinational Association of Supportive Care Cancer, som har haft til formål at udarbejde et systematisk review og klinisk guideline om behandling og forebyggelse af osteoradionekrose. Manuskriptet er accepteret mhp. publikation.

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:

- Pro- og retrospektive studier
- Systematiske reviews
- Patienter med osteoradionekrose, uanset køn og alder
- Tidligere bestrålede patienter med behov for tandekstraktion eller dentoalveolær kirurgi
- Patienter med behov for fokussanering før påbegyndelse af strålebehandling.
- Studier på engelsk, dansk, svensk eller norsk.

Eksklusionskriterier

- Case reports og anekdotiske fortællinger

- Narrative reviews

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. Retningslinjelinjen er herefter tilrettet efter de indkomne kommentarer af overlæge, ph.d. Jørgen Johansen og tandlæge, ph.d. Lone Forner. Slutteligt er retningslinjelinjen 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 patienter 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.

Siden seneste opdatering er fremkommet et antal publikationer, der entydigt peger i retning af at pentoxifyllin/PENTOCLO har en såvel terapeutisk som profylaktisk effekt. Denne behandling har ydermere et potentiale ifht. at reducere behandlingsbehovet for sekvestrektomi, hvorved yderligere traume på den bestrålede knogle samt patientrelaterede gener kan undgås. Der findes endnu ikke randomiserede studier om pentoxifyllin, og fremtidig forskning anbefales derfor at fokusere specifikt på et sufficient studiedesign.

Arbejdsgruppe

Retningslinjen er godkendt af DAHANCA 29.04.25 efter at have været i høring på de onkologiske centre. Det endelige dokument er redigeret af tandlæge Lone Forner, ph.d. og overlæge Jørgen Johansen, ph.d.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Det vil være af stor betydning for evidensen for disse anbefalinger, hvis effekten af osteoradionekrosebehandling monitoreres systematisk på tand-mund-kæbekirurgiske klinikker, eventuelt i en klinisk kvalitetsdatabase.

7. Bilag

Bilag 1 – Osteoradionekrose risikofaktorer

Odontologisk relaterede faktorer:

- ***Tandekstraktion eller andre kirurgiske indgreb i bestrålet kæbeknogle**
- ***Tandekstraktion eller andre kirurgiske indgreb umiddelbart inden bestråling**
- Odontogene infektioner, f.eks. marginal eller apikal parodontitis
- Dårlig mundhygiejne
- Dårligt tilpassede proteser

Livsstilsrelaterede faktorer:

- ***Tobak**
- Alkohol

Faktorer relateret til den onkologiske behandling:

- Tumorstørrelse og lokalisation (involvering af knogle)
- ***Stråledosis til mandibel**
- ***Bestrålet volumen af mandibel**
- Konkomitant kemo-radioterapi
- Brachyterapi
- Mucosadosis/Xerostomi

Comorbiditeter:

- Forkalkning af a. carotis
- Diabetes
- KOL
- Karsygdomme
- Immunsupprimering
- Alder
- Køn
- Beh. med bisfosfanater

* Faktorer med evidensbaseret påviselig association til risiko for udvikling af ORN.

Bilag 2 – ORN klassifikation

Common Toxicity Criteria for Adverse Events v 5.0

Grade	Criteria
1	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated
2	Symptomatic; medical intervention indicated (e.g., topical agents); limiting instrumental ADL
3	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated
4	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	Death

Notanis klassifikation:

Stage	Criteria
I	ORN confined to alveolar bone
II	ORN limited to dentoalveolar bone or mandible above the inferior dental canal, or both
III	ORN involving the mandible below the inferior dental canal, or pathological fracture, or skin fistula

Bilag 3 – Evidenstabel for effekten af HBO på heling af ORN

Publikationerne er anført i følgende rækkefølge: RCT studier først, dernæst kohortestudier med nyeste studier opført øverst. Systematiske reviews er anført til sidst.

DMCG: DAHANCA							
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Fornier	2022	RCT	1b	HBO, 2.4 ATA i 90 minutter. 30 præ- og 10 postoperative behandlinger. Randomisering til HBO+kirurgi eller kirurgi alene	60 patienter med ORN og planlagt kirurgisk intervention	20/26 (76.9%) helede efter HBO+kirurgi, mens 18/34 (52.9%) helede efter kirurgi alene	Forskel ikke statistisk signifikant
Annane	2005	RCT	1b	30 HBO tryksætninger præoperativt ved 2.4 ATA i 90 minutter (n=31). 10 postoperative tryksætninger	68 patienter med ORN	19% helede i gruppen der fik HBO, mens 32% i placebogruppen helede.	Lave helingsfrekvenser, indikerer at den kirurgiske behandling har været problematisk.
Gaio-Lima/Clin Translational Oncol	2022	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 2.4 ATA i 90 minutter. Gennemsnitligt antal HBO sessions var 57 (range 40-80).	13 ORN patienter	Forbedret SOMA-LENT score hos 11, uændret hos 2	Begrænset patientantal. Ingen detaljerede beskrivelser af patientpopulationen.
Jenwitheesuk/Adv Skin Wound Care	2021	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 2.4 ATA i 90 minutter. 30 præ- og 10	61 patienter med grad 3 ORN.	30/61 helede, mens 31/61 ikke helede. Af	Ingen af de 9 patienter der fik HBO uden kirurgi, helede.

				postoperative behandlinger.	Behandling var en kombination af antibiotika, kirurgi og HBO. 9 patienter valgte kun at få HBO behandling.	disse 31/61 havde 9 frasagt sig kirurgi efter HBO behandling	Kirurgi med HBO medførte større helingsfrekvens end kirurgi alene.
Jenwitheesuk/BioRes Open Access	2018	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 2.4 ATA i 90 minutter. 20 præ- og 10 postoperative behandlinger.	84 ORN patienter med grad 1 (n=53), grad 2 (n=7) eller grad 3 (n=24)	Helingsfrekvens angives ikke	Der sås en øget heling ved ORN grad 1 og 2. Effekten var ikke signifikant. Heling var for patienter med grad 3 negativt associeret med HBO.
Dieleman	2017	Retrospektivt, kohortestudie	2c	HBO	(n=27) patienter med ORN blev identificeret ud fra 509 patienter behandlet for primær oral cancer eller mundbundscancer, behandlet curativt mellem 1992 og 2006 med stråledosis til mandiblen over 50 Gye	3/11 stadie I læsioner helede ved hjælp af HBO alene, og tilsvarende 0/8 stadie II og 0/8 stadie III læsioner.	Der er anvendt Notani klassifikation.
Niezgoda	2016	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO ved 2.0-2.5 ATA, 30-40 behandlinger, 90-120 minutter.	2538 patienter med strålesequelae. 847 havde osteoradionekrose	92% helede efter HBO	ORN grader og kirurgisk behandling er ikke beskrevet. Mangler generelt detaljer.
Tahir	2015	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling 1 behandling/dag, 7 dage om ugen. Ukendt samlet antal	189 patienter blev inkluderet, hvoraf alle havde en sen stråleskade. Heraf var 93	89% af de inkluderede ORN patienter responderede positivt på behandlingen.	Begrebet "major" og "minor" response er ikke en fyldestgørende definition. Beskrives som f.eks. > eller < 50% forbedring. Det grundlæggende herfor er dog ikke beskrevet, men

				behandlinger. 2.4 ATA i 70 minutter.	hoved-halsbestrålede, 35 havde ORN i mandiblen.	27 (77%) havde et "major response", mens 4 (11%) havde et "minor response".	omfatter antagelig knogleeksponeringens størrelse. Der er endvidere sparsom information om studiets metodiske grundlag.
Skeik	2015	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling Ikke beskrevet i detaljer.	181 patienter var inkluderet i undersøgelsen. Heraf havde 23 ORN.	95,7% havde "successful" eller "improved" outcome.	"Successful" eller "improved" er ikke grundigt defineret. Der er endvidere sparsom information om studiets metodiske grundlag.
D'Souza	2014	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling	71 ORN patienter opdelt iht. Notani klassifikationen. Kun seks patienter fik HBO behandling.	Fem ud af seks HBO behandlede patienter havde komplet heling. Den sjette patient død af lokoregionalt recidiv.	Der anvendes uklare endpoints som "complete healing", "stable disease" og "progressive disease". Få patienter, ikke HBO-specifik publikation.
Chen	2014	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, ikke yderligere defineret	2103 patienter i kohorten. 105 havde ORN.	Ikke specifikt relateret til HBO	Brugte Schwartz and Kagan klassifikation til evaluering. Uklart hvilke patienter, der har fået HBO, og det kan ikke vurderes om HBO har haft en effekt.
Gupta	2013	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling Op til 30 behandlinger ved 2.4 ATA i 90 minutter.	33 patienter med ORN i mandiblen Marx stage I. Minimum 12 måneders follow-up. Kirurgi ikke beskrevet.	16 (48%) havde komplet heling 6 (18%) havde markant heling 8 (29%) havde mindre grad af heling og 3 (9%) viste ingen heling.	Sparsomt metodisk grundlag. Trods det at der anvendes en klassifikation anvendes fortsat begreber som "fair" eller "poor" improvement, hvilket er subjektivt, ikke-kalibrerbart og udeltaljeret.

						Vurderet efter modificeret Marx klassifikation.	
Hampson	2012	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 2.36 ATM i 120 minutter. 30 præ- og 10 postoperative behandlinger.	525 patienter med strålesequelae. 62 havde ORN, hvoraf 43 var evaluerbare.	73% hele fuldstændig efter HBO.	Det er uklart hvilken kirurgisk behandling, der er givet.
Oh	2009	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling . Ikke nærmere specificeret.	114 ORN patienter. Konservativ behandling: 1. Lokal oprensning eller lokal kirurgi: 26. HBO: 10. Kirurgi med tab af mandiblen kontinuitet: 4. HBO og kirurgi med tab af mandiblen kontinuitet: 14. Lokal oprensning og kirurgi med tab af mandiblen kontinuitet: 3. Lokal oprensning, HBO og kirurgi med tab af mandiblen kontinuitet: 20.	Helingsfrekvenser: Konservativ behandling: 0/1 (0%). Lokal oprensning eller lokal kirurgi: 17/26 (65%) HBO: 4/10 (40%). Kirurgi med tab af mandiblen kontinuitet: 0/4 (0%). HBO og kirurgi med tab af mandiblen kontinuitet: 0/14 (0%). Lokal oprensning og kirurgi med tab af mandiblen	Tal ikke helt gennemskuelige ud fra tekst. Helingsfrekvenser virker urealistisk lave i grupperne med avancerede ORN grader.

						kontinuitet: 0/3 (0%) Lokal oprensning, HBO og kirurgi med tab af mandiblens kontinuitet: 0/20 (0%)	
Freiberger	2009	Retrospektivt databasestudie	2b	100% ilt ved 2 atm i 120 minutter. 30 behandlinger præoperativt og 10 behandlinger postoperativt	65 ORN patienter	HBO alene: 4/65 (6%) helede. HBO og kirurgi: 29/65 (45%) forbedredes. 28/65 (43%) helede. 3/65 (7%) var ukendt. 1/65 (2%) havde forværring. 4/65 (6%) var uændret.	
Bui	2004	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, ikke specificeret	ORN patienter, i alt 45 deltagere, heraf 31 hoved-hals-bestrålede. HBO behandling. I alt 21 fik behandling kurativt for osteoradionekrose.	17/21 (81%) oplevede en forbedring efter HBO. Heraf oplevede 15/21 (71%) en stor forbedring (defineret som et spring på 2 sygdomspoint i positiv retning), mens 2/21 (10%) kun oplevede en mindre forbedring.	

						4/21 (19%) oplevede ingen forbedring. 4 (25%) havde et senere tilbagefald	
Reuther	2003	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling	68 ORN patienter, som blev behandlet kirurgisk. 4 fik HBO i tilslutning til kirurgisk behandling.	Resultater er ikke specifikt opgjort for HBO-behandlede.	Ikke-HBO specifik publikation.
Notani	2003	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 12-30 behandlinger	87 ORN patienter, hvoraf 7 fik HBO.	Helingsfrekvenser: Konservativ behandling: Grad I: 2/2 (100,0%), Grad II: 18/26 (69,2%), Grad III: /30 (10,0%). I alt: 23/58 (39,7%). Kirurgi I: Grad I: -. Grad II: 7/8 (87,5%), Grad III: 0/6 (0,0%). I alt: 7/14 (50,0%). Kirurgi II: Grad I: -, Grad II: -, Grad III: 13/15 (86,7%). I alt: 13/15 (86,7%). Det er uklart, hvilke patienter, der	Uklart hvilke patienter, der fik HBO, og dermed hvad effekten af HBO er.

						havde fået HBO.	
David	2001	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling dagligt ved 2.4 ATA i 60 minutter. 20-40 præoperative og 14-20 postoperative behandlinger.	297 HBO behandlede patienter blev evalueret. 51 havde ORN. 19 blev behandlet med HBO alene, 20 blev behandlet med HBO og mindre kirurgi, mens 12 blev behandlet med HBO og resektion.	HBO alene: Succes: 7 (37%), Improvement: 11 (58%), no improvement: 1 (5%). HBO + mindre kirurgi: Succes: 18 (90%), Improvement: 1 (5%), no improvement: 1 (5%). HBO + resektion Succes: 11 (92%), Improvement: 0 (0%), no improvement: 1 (8%).	Klar beskrivelse af klassifikation og evaluering af endepunkter. Klar beskrivelse af, hvorvidt der samtidig er udført kirurgi. God effekt af HBO + kirurgi.
Curi	2000	Retrospektivt kohortestudie	2b	Hyperbar oxygenbehandling 30 behandlinger ved 2.4 ATA i 120 minutter.	18 patienter, hvoraf 16 havde ORN i mandiblen.	14/18 (58%) heledede, 3/18 (17%) havde markant forbedring, og 1/18 (6%) oplevede ingen forbedring.	Mangler generelt detaljer

Maier	2000	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 2.5 ATA, 15-57 behandlinger (29 i gennemsnit)	41 ORN patienter	Helingsfrekvens: HBO: 13/20 (65%). Non-HBO: 10/11 (91%).	Patienter var udvalgt uafhængigt af kliniske, radiologiske, kirurgiske og histologiske fund – HBO var udelukkende bestemt af tilgængelighed (geografisk)
Lin	2023	Systematisk review	2a		Inkluderede 4 RCTs vedr. ORN		Konkluderer at der er lav til moderat evidens for at HBO har en positiv effekt på sene stråleskader på knogle og blødtvæv hos hoved-halsbestrålede. Der efterlyses flere studier af god kvalitet
Bennett	2016	Systematisk review	2a		Identificerede 3 egnede studier: Annane, Marx 1985, Marx 1999a		Konkluderer (citater): There was some moderate quality evidence that HBOT was more likely to achieve mucosal coverage with osteoradionecrosis (ORN) (risk ratio (RR) 1.3; 95% confidence interval (CI) 1.1 to 1.6, P value = 0.003, number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) 5; 246 participants, 3 studies).
Peterson	2010	Systematisk review	2a		Identificerede 3 egnede studier: Adkinson, Notani, Jisander, David, Maier, Annane, Aitasalo		Konkluderer (citater): HBO therapy for treatment of ORN Level of evidence II, recommendation grade B: single therapy HBO not recommended for treatment of ORN. (Note: This conclusion is directed to single therapy HBO only vs. HBO in combination with other treatment including surgery).
Pitak-Arnnop	2008	Systematisk review	2a		73 studier blev evalueret		Mangel på evidens for HBO i behandlingen af ORN. Randomiserede studier kræves hvis HBO skal anvendes.

Wang	2003	Systematisk review	2a		Identificerede 57 studier. Inkluderede 3 studier vedr. ORN, 2 RCTs og et kohortestudie. Det ene RCT var kun en præliminær rapport, blev aldrig publiceret. Det andet studie var Marx et al.		Konkluderer: Studiernes kvalitet er generelt ringe, og med utilstrækkelige eller ingen kontroller i studierne. Studierne indikerer at HBO har en effekt, men der mangler god evidens. Efterlyser randomiserede studier.
Schoter	2023	Overview of systematic reviews	2a		Inkluderede 6 systematiske reviews		Konkluderer: Der er en lav til moderat evidens for at HBO øger heling af ORN.

Bilag 4 – Evidenstabel for HBO som profylakse for implantatoverlevelse

DMCG: DAHANCA	Retningslinjens emne/titel: Trykkammerbehandling efter stråleterapi (kæbe)							
<i>Forfatter/ kilde</i>	<i>År</i>	<i>Undersøgelses-type/design</i>	<i>Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford</i>	<i>Intervention</i>	<i>Sammenlignings intervention</i>	<i>Patient-population</i>	<i>Resultater (outcome)</i>	<i>Kommentarer</i>
Shaw	2019	RCT	1b	HBO ved 2.4 ATA I 80-90 minutter. 30 daglige behandlinger på hverdage, heraf 20 præ- og 10 post-operative behandlinger.	Ingen	144 patienter, 72 randomiseret til hhv. HBO og ikke-HBO. 100 patienter gennemførte.	Tab af 13 implantater i alt. De 4 fandtes hos 1 patient i HBO gruppen, mod 9 hos 3 patienter i non-HBO gruppen.	Studiet har en god kvalitet og kriterier samt endepunkter er velbeskrevne.

							Forskellen var ikke signifikant	
Schoen	2007	RCT	1b	HBO + antibiotikaprofylakse. 2.5 ATA i 80 minutter. 20 præ- og 10 postoperative behandlinger	Antibiotika profylakse	26 hoved-halsbestrålede patienter. 13 modtog HBO behandling og antibiotikaprofylakse, 13 modtog kun antibiotikaprofylakse .	1-års Implantatoverlevelse i HBO gruppen var 85.2% og i non-HBO gruppen 93.9%. ORN blev diagnosticeret efterfølgende hos en patient i HBO gruppen.	Kvalitativt godt studie med tilstrækkelige oplysninger. Begrænset af de få observationer.
Curi	2018	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO, 2.4 ATA, 120 minutter, 20 præ- og 10 postoperative behandlinger	Ingen	35 patienter, i alt 169 implantater.	5-års overlevelsen for implantaterne var overordnet 92.9%. 88.2% for dem der modtog HBO, og 94.1 for dem der ikke modtog HBO. Ingen statistisk signifikant forskel.	Alle implantater var indsat i bestrålet knogle og ikke i transplantat. Kvalitetsmæssigt godt og detaljeret studie.
Wu	2016	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO (ikke yderligere beskrevet)	Anvendelse af vaskulariseret knogletransplantat	36 hoved-halsbestrålede patienter. Heraf var anvendt vaskulariserede knogletransplantater hos 22. De resterende 14 patienter modtog HBO	38 implantater "failed", 35 implantater blev fjernet. Overordnet succesrate for implantaternes 10-årsoverlevelse	Effekten af HBO behandling sammenlignes med vaskulariseret knogletransplantat, og det er derfor usikkert, præcis hvad effekten af HBO behandlingen er. Det beskrives i teksten at succesraten før belastning

						behandling. 198 implantater blev indsat.	var 93.6% Ingen significant forskel mellem HBO- og ikke-HBO behandlede patienter.	med protetik var 85.6%. Dvs. succesraten over 10 år er efter belastning. Studiets primære mål er ikke at undersøge effekten af HBO, hvilket afspejles i beskrivelsen.
Granström	2005	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO (ikke yderligere beskrevet)	Ingen	107 hoved-halsbestrålede patienter fik indsat ialt 631 implantater. 340 implantater blev indsat med HBO behandling.	29/340 (8.5%) implantater indsat med HBO behandling mistedes. Til sammenligning mistedes 117/291 (40.2%) af implantater indsat uden HBO.	Det står ikke helt klart hvornår tidspunktet for det primære endepunkt er registreret – vi ved ikke om det f.eks. er 5-årsoverlevelse.
Shaw	2005	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO 2.4 ATA i 90 minutter. 20 præ- og 10 postoperative behandlinger.	Ingen	81 tidligere hoved-hals bestrålede patienter 12 måneder efter rekonstruktion af underkæben fik indsat 386 implantater.	15/77 (19%) implantater indsat med HBO behandling mistedes. Til sammenligning mistedes 17/95 (17%) af implantater indsat uden HBO. Median opfølgningstid var 3.1 hhv. 3.6 år for hhv. HBO og non-HBO	Der blev i alt indsat 386 implantater, hvoraf 364 var evaluerbare. Det er ikke helt tydeligt, hvorfor der angives resultater for kun 172 implantater. Dette kan evt. skyldes at nogle implantater aldrig blev belastet med protetik. Herudover er studiet kvalitativt godt og med detaljerede og tilstrækkelige oplysninger.
Lin	2023	Systematisk review	2a			2 artikler var udvalgt		Konklusion: Ingen klar effekt af HBO på

								implantatbehandling i bestrålet kæbe
Toneatti	2022	Systematisk review	2a			23 artikler var udvalgt		Konklusion: HBO øger ikke implantatoverlevelsen signifikant
Shah	2017	Systematisk review	2a			14 artikler blev udvalgt til analysen.		Statistisk analyse af de samlede resultater viser at HBO behandling øger overlevelsen af implantater i bestrålet kæbeknogle.
Ravi	2017	Systematic review	2a			12 artikler blev udvalgt til analysen, heraf 3 vedr. implantater i bestrålet knogle (Granström, Schoen, Arcuri)		Ingen evidens for at HBO øger succesraten ved implantatbehandling hos hoved-halsbestrålede patienter
Bennett	2016	Systematisk review (Cochrane)	2a			1 artikel (Schoen) blev udvalgt til analysen		Ingen evidens for at HBO øger overlevelsen af implantater i bestrålet kæbeknogle.
Esposito	2013	Systematisk review (Cochrane)	2a			1 artikel (Schoen) blev udvalgt til analysen		Ingen evidens for at HBO øger overlevelsen af implantater i bestrålet kæbeknogle.
Nooh	2013	Systematic review	2a			38 artikler blev udvalgt til analysen.		Ingen signifikant effekt af HBO på implantat succesraten i bestrålet knogle
Coulthard	2003	Systematisk review	2a			Manglende identification af RCT'er, som var inklusionskriteriet i reviewet		Manglende evidens for en effekt af HBO på implantatoverlevelsen i bestrålet knogle

Bilag 5 – Evidenstabel for HBO som profylakse for udvikling af ORN

DMCG: DAHANCA		Retningslinjens emne/titel: Trykkammerbehandling efter stråleterapi (kæbe)						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses- type/design	Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Shaw	2019	RCT	1b	HBO ved 2.4 ATA I 80-90 minutter. 30 daglige behandlinger på hverdage, heraf 20 præ- og 10 post-operative behandlinger.	Ingen	144 patienter, 72 randomiseret til hhv. HBO og ikke-HBO. 100 patienter gennemførte.	Overordnet incidens af ORN 6 måneder efter tandudtrækning var 6%, heraf 3/47 (6.4%) i HBO gruppen og 3/53 (5.7%) i ikke-HBO gruppen. Forskellen var ikke signifikant	Studiet har en god kvalitet og kriterier samt endepunkter er velbeskrevne. Relativt stort antal observationer.
Marx	1985	RCT	1b	HBO ved 2.4 ATA I 80-90 minutter. 30 daglige behandlinger på hverdage, heraf 20 præ- og 10 post-operative behandlinger	Penicillin			Ingen detaljer vedr. randomisering/stratifikation. Manglende beskrivelse af standardiseret anvendelse af diagnosticering/klassifikation.

Kaur	2009	Prospektivt kohortestudie	2b	HBO (yderligere oplysninger ikke tilgængelige)	Ingen kontrolgruppe	29 hoved-halsbestrålede patienter, 26 egnede til opfølgning.	1/26 (3.8%) udviklede ORN.	Kun abstract tilgængeligt
Dang	2023	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO ved 2.4 ATA i 90-120 minutter. 20 præ- og 10 postoperative behandlinger		121 patienter. Heraf gennemførte de 15 ikke HBO protokollen	ORN forekom hos 9.1%. Forsinket heling hos 3.3%	
Heyboer	2013	Retrospektiv kohorteundersøgelser	2b	HBO (yderligere oplysninger ikke tilgængelige)	Ingen kontrolgruppe	40 patienter	19/40 (47.5%) udviklede ORN efter >6 måneders opfølgning.	Kun abstract tilgængeligt
Vudiniabola	1999	Retrospektivt kohortestudie	2b	HBO	Ingen	36 hoved-halsbestrålede patienter.	1/29 (3.4%) udviklede ORN efter tandekstraktion og HBO, mens 1/7 (14.3%) der ikke modtog HBO, udviklede ORN efter tandekstraktion.	
Lin	2023	Systematisk review	2a			2 artikler blev udvalgt		Konklusion: HBO nedsætter risikoen for ORN efter tandekstraktion, men effekten er lille
Toneatti	2022	Systematic review	2a			23 artikler blev udvalgt		Konklusion: HBO reducerer ikke risikoen for ORN efter tandekstraktion signifikant Reviewet fokuserede ikke specifikt på HBO

El-Rabbany	2019	Systematisk review	2a			4 artikler blev udvalgt		Konklusion: Der er for begrænset evidens til at konkludere om HBO har en profylaktisk effekt på ORN
Bennett	2016	Systematisk review (Cochrane)	2a			14 artikler blev udvalgt. Kun en enkelt af disse (Marx 1985) omhandlede tandekstraktion og HBO.	Se Marx et al.	Der fandtes svag evidens for en signifikant øget sandsynlighed for heling efter tandekstraktion i bestrålet kæbe ved anvendelse af HBO.
Nabil	2011	Systematisk review	2a			19 artikler blev udvalgt	Forekomsten af ORN hos HBO behandlede var overordnet 4%, mens den var 6% hos ikke-HBO behandlede.	Konklusion: Baseret på svag evidens konkluderes det at profylaktisk HBO er effektivt ifht at reducere forekomsten af ORN efter tandekstraktion

Bilag 6 – Evidenstabel for effekten af pentoxifyllin ved manifest ORN

DMCG: DAHANCA							
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer

Dissard	2020	Prospektivt kohortestudie	2b	Disinfiltrationsfase I 28 dage bestående af ciprofloxacin 500 mg oral suspension, 2xdgl og clindamycin 300 mg, to kapsler 3x dgl, fluconazole 50 mg oral suspension, 1x dgl, prednisolone 20 mg 1x dg log omeprazole 20 mg 1x dgl. Derefter behandlingsfase: pentoxifyllin 400 mg 2x dgl, tocopherol 500 mg, 2x dgl, clodronat 800 mg, 3x dgl, mandag til fredag. Prednisolon og omeprazole på lørdage og søndage Behandling i op til 24 måneder	27 ORN patienter Marx-Myers klassifikation: Grad 1, n=0 Grad 2, n=18 Grad 3, n=9	76,5% helede (exposed bone area og SOMA score)	12 ud af 27 patienter blev ekskluderet af studiet pga cancerrecidiv, manglende compliance eller andet. Heraf to pga at tilstanden progredierede til et niveau hvor der var behov for kirurgisk behandling. Kirurgisk behandling ikke beskrevet
Lyons	2014	Prospektivt studie	1b	Pentoxifyllin 400 mg 2x dgl Tocopherol 1000 IU 1x dgl Varighed 1-24 måneder	85 ORN patienter	56/85 (65.9%) helede, 7/85 (8.2%) oplevede forbedring, 12/85 (14.1%) var stabile, 10/85 (11.8%) progredierede	

Delanian	2011	Prospektivt studie	1b	Fase 1: 2 g amoxicillin med clavulansyre, 1 g ciprofloxacin, 50 mg fluconazol, 20 mg prednisolon dagligt i 4 uger Fase 2: Pentoxifyllin 800 mg, 1 g tocopherol, 1600 mg clodronat dagligt. Behandlingen foregik 5 gange ugentligt med 20 mg prednisolon 2 gange om ugen. Varighed: Indtil fuldstændig heling	54 ORN patienter	Efter 36 måneder sås 100% heling.	Det angives at der ikke sås akutte bivirkninger. 12/54 (22%) havde mindre alvorlige bivirkninger i form af GI-påvirkninger, hovedpine, søvnløshed o. lign. Ingen stoppede behandlingen pga. bivirkninger.
Delanian	2005	Prospektivt studie	1b	Pentoxifyllin 800 mg, 1 g tocopherol, 1600 mg clodronat dagligt. Varighed: Indtil fuldstændig heling	18 ORN patienter	16/18 (89%) helede	
Patel	2023	Retrospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin som mikstur	66 ORN patienter	44% helede fuldstændigt, 41% var stabile	
Dos Anjos	2021	Retrospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mg og tocopherol	25 ORN patienter	76% helede (19/25)	Pentoxifyllin har en effekt på ORN og kirurgisk behandling kan i flere tilfælde undgås

				400 mg tre gange dagligt Behandling i op til 3 måneder	Notani klassifikation Grad 1, n=14 Grad 2, n=6 Grad 3. n=5	Ud af disse 19, blev kun 10 behandlet kirurgisk	
Patel	2016	Retrospektiv kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mg 2x dgl Tocopherol 1000 IU 1x dgl Varighed fremgår ikke	62 patienter med ORN	14/25 (56%) responderede godt på Pentoxifyllin og tocopherol, mens 6/22 (27%) der samtidig fik antibiotika, responderede godt (skyldes sandsynligvis at de samtidig var inficerede)	Forvirrende fremstilling af resultater
Hayashi	2015	Retrospektiv kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mg 2x dgl Tocopherol 1000 IU 1x dgl Varighed fremgår ikke	13 patienter med ORN, 12 i mandiblen, 1 i maksillen	11/13 (84.6%) helede efter behandlingen	Få observationer begrænser tolkningen af resultaterne
Robard	2014	Retrospektiv kohortestudie	2b	Fase 1: 2 g amoxicillin med clavulansyre, 1 g ciprofloxacin, 50 mg fluconazol, 20 mg prednisolon og 20 mg omeprazol dagligt i 4-6 uger	27 patienter med mandibulær ORN	Klinisk forbedring hos 70% efter 6 måneder	Der mangler enkelthed i præsentationen af resultaterne, som er svære at gennemskue

				Fase 2: Pentoxifyllin 800 mg, 1 g tocopherol, 1600 mg clodronat dagligt. Behandlingen foregik 5 gange ugentligt med 20 mg prednisolon 2 gange om ugen. Varighed: Indtil fuldstændig heling			
D'Souza	2014	Retrospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mg 2x dgl Tocopherol 1000 IU 1x dgl Doxycyklin 100 mg 1xdgl Varighed fra 3-35 måneder (median hhv. 7.5, 9 og 7.5 ved grad hhv- 1-3)	71 ORN patienter graderet efter Notani klassifikation (28 grad 1, 16 grad 2 og 27 grad 3) Behandling med Pentoxifyllin, tocopherol og doxycyclin hos 12 grad 1 patienter, 3 grad 2 patienter og 10 grad 3 patienter	Grad 1: 3/12 (25%) patienter helede, 8/12 (67%) var stabilliserede, og 1/12 (8%) havde fortsat progression. Grad 2: 2/3 (67%) patienter helede, ingen var stabiliserede, og 1/3 (33%) havde fortsat progression. Grad 3: Ingen patienter helede, 4/10 (40%) var stabiliserede, og 6/10 (60%) havde fortsat progression.	Ud fra data kan konkluderes at denne behandling ikke er effektiv ved de mest alvorlige tilfælde af ORN. God og tydelig publikation med anvendelse af relevant klassifikation.

Mcleod	2011	Retrospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mg 2x dgl Tocopherol 1000 IU 1x dgl Varighed	12 patienter med ORN	Der sås bedring hps i alt 5 ud af 12 patienter (42%). 5/12 (42%) havde uændret sygdomsbilledet, mens 2/12 (17%) oplevede en forværring	Anvender Epstein og SOMA klassifikation mhp. at resultaterne kan sammenlignes med Delanians resultater
Arqueros-Lemus	2023	Systematisk review	2a		11 studier blev inkluderet (alle er inkluderet i denne tabel)		Det konkluderes at pentoxifyllin har en effekt på ORN. Der opfordres til at afklare optimale doser samt hvilken rolle, antibiotika og clodronat spiller i behandlingseffekten. Der opfordres ligeledes til veldesignede studier.
Kolokythas	2019	Systematisk review	2a		7 studier blev inkluderet i analysen (alle er inkluderet i denne tabel)	I alt 211 ORN patienter blev behandlet. 126 (60%) heledes fuldstændig, 60 (28%) var stabiliserede, 15 (7%) progredierede og 10 (5%) var lost to follow-up.	Det konkluderes at litteraturen underbygger en effekt af pentoxifyllin behandlingen. Dog bør der skabes større evidens via flere videnskabelige studier før anbefaling om denne behandling.
Martos-Fernández	2018	Systematisk review	2a		10 studier blev inkluderet i analysen (alle, undtagen to case reports er inkluderet i denne tabel)	Tabel over alle studier præsenteret – næsten identisk med denne evidens tabel	Det konkluderes at behandlingen er veltolereret og sandsynligvis effektiv. Dog bør der skabes større evidens via flere videnskabelige studier før

							anbefaling om denne behandling.
--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------

Bilag 7 – Evidenstabel pentoxifyllin anvendt forebyggende mod udvikling af ORN

DMCG: DAHANCA							
<i>Forfatter/ kilde</i>	<i>År</i>	<i>Undersøgelses-type/design</i>	<i>Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford</i>	<i>Intervention</i>	<i>Patient-population</i>	<i>Resultater (outcome)</i>	<i>Kommentarer</i>
Aggarwal	2019	Prospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mgx2 dgl Tocopherol 1000 IU dgl + antibiotika (ikke specificeret) Varighed 4 uger præoperativt og indtil heling af ekstraktionsalveole	110 patienter, 450 ekstraktioner	ORN hos 2 patienter (1.8%)	Vanskeligt at tolke ud fra artiklen om der er 1 eller 2 patienter med ORN
Patel	2016	Prospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mgx2 dgl Tocopherol 1000 IU dgl + antibiotika (ikke specificeret)	82 patienter	ORN hos 1,2%	Forfatterne konkluderer at incidensen af ORN er lavere end rapporteret uden brug af pentoxifyllin

				Varighed 4 uger præoperativt og indtil healing af ekstraktionsalveol e			
Patel	2023	Retrospektivt kohortestudie	2b	200 mg Pentoxifyllin 4x dgl og 1 g Tocopherol Givet som mikstur. Behandling blev påbegyndt en uge før kirurgi og fortsat i 3 måneder derefter	45 patienter før dentoalveolær kirurgi/tandudtræk ning, i alt 96 sites	4% af de i alt 96 sites udviklede ORN	
Samani	2022	Retrospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mgx2 dgl Tocopherol 1000 IU dgl + antibiotika (ikke specificeret) 1 uge præoperativt, postoperativt op til 12 uger	219 patienter, 1079 ekstraktioner	ORN hos 12 patienter (5.5%) ORN på 1.6% af sites	Forfatterne konkluderer at ORN incidensen er lidt mindre end den i litteraturen rapporterede rate på 7% (pr. patient) og 2% (pr tand)
Lombardi	2022	Retrospektivt kohortestudie	2b	Pentoxifyllin 400 mgx2 dgl Tocopherol 800 IU dgl + antibiotika (ikke specificeret) 1 uge præoperativt,	29 patienter, 75 interventioner, herunder 152 ekstraktioner. 4 patienter fik indsat implantater	13,8% af patienter udviklede ORN	Forfatterne konkluderer at behandlingen er billig og veltolereret af patienterne. Opfordrer til at antibiotikas indflydelse på behandlingen afklares i fremtidige studier. Opfordrer til ensretning af protokol, hvilket ikke var muligt i dette studie grundet det retrospektive design

				postoperativt op til 8 uger			
Paiva	2023	Systematisk review	2a	Inkluderer de fire ovenstående studier – samtlige studier anvendte en protokol med Pentoxifyllin 400 mgx2 dgl og Tocopherol 800-1000 IU dagligt Varighed af behandling samt antibiotisk behandling varierede	4 studier inkluderet	Pooled data viser en ORN forekomst (pr patient) på 3,1%	På baggrund af den eksisterende litteratur kan det ikke be- eller afkræftes at der er en profylaktisk effekt af pentoxifyllin på ORN. Prospektive studier med samme pentoxifyllin protokol anbefales. Antibiotika er ikke anvendt konsekvent og er ikke beskrevet i detaljer

Bilag 8 – Søgestrategi

Dato	Søgetermer og kombinationer af disse	Limits	Hits	Udvalgte abstrakts
3.10.18 8.11.23	"osteoradionecrosis" AND "hyperbaric oxygen therapy"	Ikke afgrænset periode Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk Studietype: Clinical Trial, systematisk review Studieprotokoller: RCT	250 377	26 36
3.10.18 8.11.23	"osteoradionecrosis" AND "pentoxifylline"	Ikke afgrænset periode Sprog: Dansk, engelsk, svensk, norsk Studietype: Clinical Trial, systematisk review Studieprotokoller: RCT	36 83	10 20
3.10.18 8.11.23	("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}		216 257	6 6
3.10.18 8.11.23	("osteoradionecrosis" {MeSH Terms} OR "osteoradionecrosis {All Fields}) AND "implant" {All fields}		111 262	20 21

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 DAHANCA. 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

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

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse 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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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