

S2k-Leitlinie:

Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer

AWMF-Registernummer: 007/046

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie
wird zur Zeit überarbeitet

Autoren der Leitlinie:

M. Krüger, Mainz
M. Hautmann, Regensburg
A. Bartella, Aachen
B. Al-Nawas, Mainz
K.A. Grötz, Wiesbaden

Koordination:

K.A. Grötz, Wiesbaden

Administration:

M. Krüger, Mainz

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen (BDO)
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)

Mandatsträger/Teilnehmer Konsensuskonferenz:

Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas	(DGMKG)
Dr. A. Bartella	
Dr. J. Beck	(KZBV)
Prof. Dr. Dr. K. A. Grötz	(DGZMK)
Dr. M. Hautmann	(ARO)
Prof. Dr. Dr. I. B. Kopp	(AWMF)
Dr. Dr. M. Krüger	
Dr. D. Riesenbeck	(DEGRO)
Dr. M. Ullner	(BDO)

Moderation und Monitoring:

Prof. Dr. Ina B. Kopp (AWMF)

Literaturrecherche:

M. Krüger, Mainz
M. Hautmann, Regensburg
A. Bartella, Aachen

Datum der Erstellung / Überarbeitung: 16.02.2018

Geplantes nächstes Überarbeitungsdatum 02/2023

Die LL wurde paritätisch von folgenden Gesellschaften bzw. Körperschaften finanziert: entfällt

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DVT	Digitale Volumetomographie
Gy	Gray
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORN	Infizierte Osteoradionekrose
MRT	Magnetresonanztomographie
OP	Operation
OPTG	Orthopantomogramm
PENTOCLO	Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate
PRP	plateled rich plasma
VMAT	volumetric arc therapy

Inhaltsverzeichnis

1.	Definition	5
2.	Einleitung	6
2.1	Gründe für die Erstellung dieser Leitlinie:	6
2.1.a	Prävalenz der IORN	6
2.1.b	Relevanz der IORN	6
2.1.c	Prävalenz und Risikofaktoren der IORN	6
2.1.d	Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation	12
2.1.e	Gesundheitsökonomische Bedeutung	13
2.2	Anwender der Leitlinie	13
2.3	Ausnahmen von der Leitlinie	13
2.4	Literaturrecherche / Methodik der Leitlinie /strukturierte Konsensfindung	13
3.	Ziele der Leitlinie	14
4.	Klinisches Bild	15
4.1	Symptome	15
4.2	Komplikationen	16
5.	Versorgungsstrategien, Versorgungsmaßnahmen	18
5.1	Versorgungsziele	18
5.2	Vermeidung einer IORN	19
5.2.1	Prophylaxe vor Strahlentherapie	19
5.2.1.1	Zahnsanierung vor Strahlentherapie	19
5.2.2	Prävention unter und nach Strahlentherapie	21
5.2.2.1	Maßnahmen intra radiationem	21
5.2.2.2	Allgemeine Maßnahmen post radiationem	24
5.2.2.3	Spezielle Kautelen bei Kieferoperationen	24
5.2.3	Früherkennung einer IORN	25
5.2.3.1	Orale Inspektion	25
5.2.3.2	Bildgebende Untersuchungen	26
5.3.	Diagnostik der IORN	28
5.3.1	Anamnese und klinische Untersuchung	28
5.3.2	Bildgebende Untersuchung	28
5.3.3	Histologische Untersuchung	29
5.4	Therapie der IORN	29
5.4.1	Primärtherapie	29
5.4.1.1	Konservative Therapie, Minimalinvasive Therapie	30
5.4.1.2	Operative Therapie	31
5.4.1.3	Alternative Therapieverfahren	32
5.4.2	Ergänzende Maßnahmen	33

5.4.2.1	Obligatorische, ergänzende Maßnahmen	33
5.4.2.2	Fakultative, ergänzende Maßnahmen	33
5.5	Rekonstruktion / Rehabilitation bei Kiefer- und Weichteildefekten	34
5.6	Rehabilitation der Kaufunktion / Zahnersatzversorgung	34
6.	Indikationseinschränkungen	34
7.	Zusammenfassung	35
8.	Literatur	36

1. Definition

Der Begriff infizierte Osteoradionekrose (IORN) (ICD-10 K10.28) bezeichnet ein Krankheitsbild, bei dem durch die Behandlung mit hochenergetischer Strahlung im Rahmen einer Tumorthherapie des Kopf-/Halsbereichs die Devaskularisation und Devitalisierung des Kieferknochens zur Ausbildung umschriebener Nekrosen mit konsekutiver Superinfektion durch ortsständige Keime der Mundhöhle geführt hat.

Diese Definition beinhaltet das Fehlen einer antiresorptiven Medikation (Bisphosphonate, Denosumab) in der Anamnese. (Für die Koinzidenz von antiresorptiver Therapie und Strahlentherapie mit der Komplikation Kiefernekrose wird auf die S3-Leitlinie Antiresorptiva- assoziierte Kiefernekrose (Reg Nr. 007 - 091) verwiesen.)

Typische klinische Merkmale sind enorale Schleimhautulzerationen mit chronisch freiliegendem Kieferknochen (*Morrish R. B. et al., 1981, Beumer J. et al., 1979, Marx R. E., 1983*) [6-8].

2. Einleitung

2.1. Gründe für die Erstellung dieser Leitlinie:

Priorisierungsgründe:

- a. Prävalenz der IORN
- b. Relevanz der IORN
- c. Risikofaktoren der IORN
- d. Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation
- e. Gesundheitsökonomische Bedeutung

ad a. Prävalenz der IORN

Die IORN stellt eine schwerwiegende Langzeit-Komplikation der (tumortherapeutischen) Bestrahlung im Kopf-Halsbereich dar. Die Angaben zur Prävalenz der Erkrankung reichen von 0 bis 23% (*Schuurhuis J.M. et al. 2015*) [9]. Die häufigste Lokalisation ist der Unterkiefer. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass dieser häufiger und in größerem Ausmaß in die Bestrahlungszielvolumina integriert ist sowie auf die geringe Gefäßversorgung und die geringere Zahnersatzauffläche.

ad b. Relevanz IORN

Die IORN der Kiefer ist eine schwerwiegende und schwierig zu therapierende Erkrankung (*Chrcanovic B. et al. 2010*) [10], da sie mit relevanten funktionellen Beeinträchtigungen der Kau-, Schluck- und Sprechfunktion und auch Jahre nach Abschluss der eigentlichen Tumortherapie mit erheblichen Einschränkungen der mundbezogenen Lebensqualität einhergehen kann. Das durch konservative Maßnahmen schwer zu beherrschende Krankheitsbild erfordert im überwiegenden Teil der Fälle die chirurgische Sanierung im Sinne einer Kasten/Spangenresektion bis hin zur kompletten Entfernung und Rekonstruktion ganzer Kiefer(anteile) unter Intubationsnarkose und stationärer Behandlung (*Dai T. et al. 2015, S3-LL Supportivtherapie, 2016*) [11, 12].

Das Risiko für ein Wiederauftreten ist hoch. Die Rehabilitation nach ausgeheilter IORN stellt einen komplexen und schwierigen Vorgang dar.

ad c. Prävalenz und Risikofaktoren der IORN

Die Prävalenz der IORN wird von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst, die im Hinblick auf ihre Relevanz in Abhängigkeit der Studien unterschiedlich bewertet werden (*Thorn J. J. et al., 2000, Tsai C. J. et al., 2013, Studer G. et al., 2016*) [13-15].

1. Anerkannte Risikofaktoren für eine IORN:

Einteilung der Risikofaktoren in zwei Kategorien:

- patienten- und erkrankungsbedingte Risikofaktoren
- therapiebedingte Risikofaktoren

Empfehlung 1:

Patienten bei denen eine Bestrahlung im Kopf/Halsbereich geplant ist, sollen über das Risiko einer IORN (inklusive Einschätzung des Risikoprofils anhand Bestrahlungsdosis, Zielvolumen, Fraktionierung und Co-Risikofaktoren) aufgeklärt werden.

(Expertenkonsens 8/8).

a) patienten- und erkrankungsbedingte Risikofaktoren:

- Männliches Geschlecht (*Reuther T. et al., 2003*) [16]
- Schlechte Mundhygiene und Zahnpflege (*Koga D.H. et al., 2008, Raguse J. D. et al., 2016, Niewald M. et al., 2013, Nabil S. und Samman N., 2012, Katsura K. et al., 2008*) [17-21]
- Prothesendruckstellen (*Raguse J. D. et al., 2016*) [21]
- Tumorlokalisation (Mundhöhlenkarzinome, insbesondere mit den Lokalisationen Zunge, Unterkieferalveolarkamm, Mundboden, retromolar) (*Nabil S. und Samman N., 2012*) [19]
- Persistierender Alkohol- und Nikotinkonsum (*Kluth E. V. et al., 1988, Tsai C. J. et al., 2013, Zevallos J. P. et al., 2009*) [15, 22, 23]

In verschiedenen Studien und Übersichtsarbeiten konnte eine schlechte Mundhygiene als Risikofaktor für die Entwicklung einer IORN identifiziert werden, weswegen Patienten vor und nach Strahlentherapie im Kopf/Halsbereich zu einer überdurchschnittlichen Mundhygiene motiviert und instruiert werden sollen [17-21].

Tab 1: Prävalenz der IORN / patienten- und erkrankungsbedingte Risikofaktoren

Autor	Jahr	Identifizierter Risikofaktor	n	Prävalenz IORN im Gesamtkollektiv
Reuther T et al. [16] (OA)	2003	Männliches Geschlecht	830	8,2% (n = 68)
Niewald M et al. [20] (OA)	2013	Schlechte Mundhygiene	90	12% (n = 11)
Katsura K et al. [17] (OA)	2008	Schlechte Mundhygiene	39	15% (n = 6)
Raguse JD et al. [21] (OA)	2016	Schlechte Mundhygiene, Prothesendruckstellen	149	25,5% (n = 38)
Nabil S und Samman N [19] (RV)	2012	Tumorlokalisation	5742	2% (n = 117)
Tsai CJ et al. [15] (OA)	2013	Persistierender Alkohol/Nikotinabusus	402	7,5% (n = 30)

OA: Originalartikel, RV: Review

b) therapiebedingte Risikofaktoren:

- chirurgisch-assoziierte Risikofaktoren:

- Tumorresektion mit Osteotomie (vor allem Unterkiefer; insbesondere Spangenresektion) (*Raguse J. D. et al., 2016, Lee I. J. et al., 2009, Monnier Y. et al., 2011, Studer G. et al., 2016*) [13, 21, 24, 25]
- Periradiotherapeutische dentoalveoläre Eingriffe (Zahnextraktionen, Alveoloplastik) (*Thorn J. J. et al., 2000, Sulaiman F. et al., 2003, Raguse J. D. et al., 2016*) [14, 21, 26]

Das Risiko für die Entwicklung einer IORN ist im Unterkiefer höher als im Oberkiefer. Dies begründet sich – neben den strahlentherapeutischen Therapiefaktoren - in der erheblichen Vulnerabilität des Unterkiefers nach Spangen/Periost-umfassenden Resektionen, da das schützende Tegument dünner ist.

Dentoalveoläre Eingriffe gehen lebenslang mit einem hohen IORN-Risiko einher.

Tab 2: Prävalenz der IORN / chirurgisch-assoziierte Risikofaktoren

Autor	Jahr	Identifizierter Risikofaktor	n	Prävalenz IORN im Gesamtkollektiv
Lee IJ et al. [24] (OA)	2009	Osteotomie	198	6,6% (n = 13)
Monnier Y et al. [25] (OA)	2011	Osteotomie	37	40% (n = 15)
Studer G et al. [13] (OA)	2016	Osteotomie	60	29% (n = 15)
Raguse JD et al. [21] (OA)	2016	Osteotomie, Dentoalveoläre Eingriffe	149	25,5% (n = 38)
Sulaiman F et al. (OA)	2000	Dentoalveoläre Eingriffe	187	2,1% (n = 4)

OA: Original Artikel

- Strahlentherapie-assoziierte Risikofaktoren:

Statement 1:

Das Risiko einer IORN darf insbesondere bei kurativer Behandlungsindikation nicht dazu führen, dass Patienten eine unterdosierte Therapie erhalten oder Kompromisse bzgl. der Zielvolumenkonturierung gemacht werden.
(Expertenkonsens 8/8)

Empfehlung 2:

Die Indikation zur Strahlen- oder Radiochemotherapie, zur Dosierung, Zielvolumenkonturierung und Fraktionierung soll nach onkologischen Kriterien gestellt werden¹.
(Expertenkonsens 8/8)

¹ In diesem Zusammenhang wird auf die Leitlinien der entsprechenden Erkrankungen verwiesen, siehe auch www.leitlinienprogramm-onkologie.de.

- Gesamtdosis

Viele Arbeiten konnten zeigen, dass die applizierte Gesamtdosis einen Risikofaktor für das Auftreten einer IORN darstellt. Mit höherer applizierter Gesamtdosis scheint auch das Risiko für eine IORN zu steigen (Lee et al., 2009, Curi et al., 1997, Friedmann et al., 1990, Glowgiel et al., 1960, Glanzmann et al., 1995, Studer et al., 2004, Goldwasser et al., 2007, Tsai et al., 2012, Nabil et al., 2012, Monroe et al., 2016, Cheng et al., 1974, Morrish et al., 1981, Beumer et al., 1984, Murray et al., 1980, Thorn et al., 2000) [1, 8, 14, 15, 19, 24, 27-36].

Allerdings sind die meisten Arbeiten, die einen Zusammenhang der Gesamtdosis mit dem Risiko einer IORN zeigen, retrospektive Arbeiten. Dabei wurde fast bei allen Studien lediglich die verordnete Gesamtdosis bestimmt, nicht die Dosis, die am Ort der IORN vorlag bzw. die Dosis am Kiefer. Es konnten nur wenige Arbeiten identifiziert werden, in denen versucht wurde, die Dosis am Ort der Osteoradionekrose mit dem Risiko eine Osteoradionekrose zu entwickeln, zu korrelieren (Monroe et al., 2016, de Felice et al., 2016) [33, 37].

Zudem wurde in den meisten Arbeiten nicht in Erwägung gezogen, dass häufig im Verlauf der Therapie eine Anpassung (Boostbestrahlung) des Zielvolumens erfolgt.

Inwieweit eine untere Dosischwelle vorliegt, kann auf Grund der oben genannten Limitationen (retrospektive Arbeiten, kaum Dosisbestimmung am Unterkiefer bzw. dem Ort der IORN) nicht eindeutig bestimmt werden. Bei einer verordneten Dosis von weniger als 40 bis 50 Gy scheint eine IORN selten aufzutreten (*Glanzmann et al., 1995, Nabil et al., 2012, Monroe et al., 2016, Lee et al., 2009*) [19, 24, 30, 33]. Zusammenfassend kann am ehesten die applizierte Gesamtdosis als gesicherter strahlentherapie-assoziiertes Risikofaktor gelten.

- Einzeldosis und Fraktionierung

Wie bei den meisten strahlentherapie-assoziierten Risikofaktoren gibt es auch bzgl. Einzeldosis und Fraktionierung unterschiedliche Ergebnisse in den vorliegenden Studien. Die meisten Studien zeigen keine erhöhte Inzidenz für Patienten, die mit alternativen Fraktionierungsschemata behandelt wurden (insbesondere Patienten, die eine hyperfraktionierte, akzelerierte oder hyperfraktioniert-akzelerierte Radiotherapie erhielten). Bzgl. Hypofraktionierung gibt es keine ausreichenden Daten. Daher kann dazu auch keine Aussage getroffen werden (*Raguse et al., 2016, Laszlo et al., 2001, Studer et al., 2004, Nabil et al., 2012, Niewald et al., 1996, Glanzmann et al., 1995, Fu et al., 2000, Cummings et al., 2007, Sklardowski et al., 2006, Ang et al., 2001, Suwinski et al., 2008*) [19, 21, 30, 36, 38-44].

- Zielvolumen

Die Konturierung des Zielvolumens hängt von der Tumorlokalisation ab. Mehrere Arbeiten konnten eine höhere Inzidenz der IORN bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen verglichen mit Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren anderer Lokalisationen zeigen. Eine genaue Analyse der Zielvolumina ist anhand der vorliegenden Literatur nicht erfolgt. Allerdings ist davon auszugehen, dass bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen oft der komplette Ramus der Mandibula sowie Teile der Maxilla mit der geplanten Bestrahlungsdosis relevant dosisbelastet wurden. Im Vergleich hierzu kann bei Oro-, Hypopharynxkarzinomen sowie Larynxkarzinomen in vielen Fällen zumindest der ventrale Anteil der Mundhöhle geschont werden. Patienten die aufgrund eines Nasopharynxkarzioms behandelt wurden zeigen ein erhöhtes Risiko für eine IORN an der Maxilla.

Retrospektive Studien gaben Hinweise darauf, dass die meisten IORN innerhalb der Zielvolumina auftreten. Allerdings werten viele dieser Arbeiten Patienten aus, die in der 2D-Bestrahlungstherapie behandelt wurden. Daher ist die Aussagekraft dieser Arbeiten limitiert und nur zum Teil auf den aktuellen Standard der Bestrahlungsplanung übertragbar (*Reuther et al., 2003, Curi et al., 1997, Notani et al., 2003, Carl et al., 1972, van den Broek et al., 2006, Homma et al., 2009, Tong et al., 1999, Cheng et al., 2006, Madani et al., 2009, Thorn et al., 2000, Hansen et al., 2012, Glanzmann et al., 1995, Grant, 1966, Parliament et al., 2005*) [14, 16, 28, 30, 45-54].

In vielen Arbeiten wird lediglich der Kiefer als Risikoorgan für das Auftreten einer IORN beschrieben. Da Patienten mit ausgeprägter Xerostomie häufiger Druckstellen bei Zahnersatz zu entwickeln scheinen, ist davon auszugehen, dass auch die Speicheldrüsen ein Risikoorgan darstellen.

Zusammenfassend deutet vieles darauf hin, dass die Kiefer selbst das entscheidende Risikoorgan sind, und dass dazu Co-Risikoorgane (z.B. Speicheldrüsen) existieren.

Oft wird als Risikofaktor für das Auftreten einer IORN die Tumorlokalisation beschrieben. Da die Tumorlokalisation die Ausdehnung des Zielvolumens bedingt, ist die Tumorlokalisation vermutlich zum großen Teil ein indirekter Faktor.

- Bestrahlungsplanung

Empfehlung 3:

Die Strahlentherapie soll dreidimensional unter Einbeziehung der Planungscomputertomographie und ggf. weiterer Bildgebungen erfolgen. Unabhängig vom Risiko der Entwicklung einer IORN sollte eine inverse Planung (z.B. IMRT) eingesetzt werden.

(Expertenkonsens 7/7)

Es gibt Situationen in denen eine nicht-inverse dreidimensionale Planung günstigere Ergebnisse bzgl. Schonung von Risikoorganen erlaubt. Zum Beispiel falls lediglich unilateral zervikal bestrahlt wird oder kleine Areale ventral des Spinalkanals behandelt werden, kann mit Gegenfeldern oder entsprechend gewichteten isozentrischen Mehrfeldertechniken ein steiler Dosisgradient erreicht werden.

Empfehlung 4:

Die großen Speicheldrüsen sollten als Risikoorgane konturiert und - soweit unter onkologischen Gesichtspunkten möglich - geschont werden.

(Expertenkonsens 6/6)

Empfehlung 5:

Dosisüberhöhungen im Bereich der Kieferknochen sollten bei der Bestrahlungsplanung vermieden werden.

(Expertenkonsens 6/6)

Ob die inverse Planung (IMRT, VMAT, „rapid arc“) bzgl. Senkung der Inzidenz der IORN einen Vorteil gegenüber der vorwärtsgeplanten dreidimensionalen Strahlentherapie bietet ist nicht abschließend geklärt. Es existieren zwar Planvergleiche bzgl. Mandibuladosisbelastung sowie retrospektive Auswertungen bzgl. Mandibuladosis, allerdings haben sämtliche Publikationen methodische Mängel. Nach wie vor ist nicht klar, was das eigentliche Risikoorgan bzgl. der Entwicklung einer IORN ist. Am häufigsten wird der Knochen (die Mandibula) konturiert, allerdings ohne prospektiven Nachweis, dass das dem eigentlichen Risikoorgan entspricht. (*Studer et al., 2016, Bak et al., 2016, De Maesschalck et al., 2017, Raguse et al. 2016, Nguyen et al. 2012, Ahmed et al., 2009, Wang et al., 2011, Studer et al., 2006, Jereczek-Fossa et al., 2003, Eisbruch et al., 2010, Ben-David et al., 2007, Huang et al., 2008, De Arruda et al. , 2006, Nabil et al., 2012, Parliament et al., 2005, Thariat et al., 2012*) [13, 19, 21, 52, 55-66]. In Planungsstudien und Analysen konnte die Möglichkeit einer Reduzierung der Hochdosisbereiche an der Mandibula durch eine inverse Planung gezeigt werden. Im Gegensatz zu anderen Risikoorganen (z.B. Speicheldrüsen) gibt es keine validen Daten, ob und welche Planungsvorgaben (Constraints) für die Kieferknochen verwendet werden sollten.

Insgesamt ist die Evidenz nicht ausreichend, dass definitiv von einer Senkung der Inzidenz durch inverse Planungsverfahren ausgegangen werden kann. Allerdings sollte

in der heutigen Zeit die Planung einer Radiatio im Kopf-Hals Bereich mittels IMRT oder VMAT (bzw. „rapid arc“) als Standard gelten.

- Simultane Systemtherapie

Empfehlung 6:

Die Indikation zur Radiochemotherapie soll vor dem Hintergrund der onkologischen Situation gestellt werden. Auf eine simultane Chemotherapie soll nicht aufgrund des Risikos einer IORN verzichtet werden.

(Expertenkonsens 7/7)

Einige Arbeiten zeigen ein höheres Risiko für Patienten, die eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, verglichen mit einer alleinigen Radiatio. Weitere Arbeiten konnten bzgl. dieses potentiellen Risikofaktors keinen signifikanten Unterschied finden oder teilweise ein höheres Risiko für die alleinige Strahlentherapiegruppe. Allerdings wurden vielfach kleine Patientenkollektive ausgewertet oder die Studien waren nicht für diese Auswertung konzipiert. Hier könnte auch ein gewisser Bias vorliegen. Eventuell haben Patienten auf Grund von Vorerkrankungen, schlechter Mitarbeit (auch bei der Mundhygiene) und/oder höherem Alter keine simultane Systemtherapie erhalten. Diese unabhängigen Risikofaktoren könnten in einigen Arbeiten die erhöhte Rate von IORN bei alleiniger Strahlentherapie erklären. Bezüglich dieses Punktes spielen auch Studien eine Rolle, in denen eine Radiochemotherapie versus einer alleinigen Radiatio randomisiert wurde. In den Armen mit alleiniger Radiatio wurde häufig eine höhere Gesamtdosis appliziert (*Budach et al. 2015, Budach et al. 2005*) [67, 68].

Verlässliche Daten zur simultanen Applikation von Antikörpern (Cetuximab) existieren nicht.

Zusammenfassend kann zwar eine Risikoerhöhung durch die kombinierte Radiochemotherapie nicht definitiv ausgeschlossen werden – immerhin gibt es einige Arbeiten, die eine höhere Inzidenz zeigen –, in Bewertung der gesamten Literatur ist nach aktuellem Stand nicht von einer Erhöhung des IORN-Risikos durch eine kombinierte Radiochemotherapie auszugehen (*Chronopoulos et al., 2015, Raguse et al., 2016, Nabil et al., 2012, Semrau et al., 2006, Budach et al., 2005, Huguenin et al., 2004, Denis et al., 2003, Jeremic et al., 2000, Brizel et al., 1998, Fallai et al., 2006, Racedot et al., 2008, Cooper et al., 2004*) [19, 21, 68-77].

2. Diskutierte weitere Risikofaktoren der IORN:

- Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen)

Aufgrund der diskrepanten Studienlage kann der Einfluss von Vorerkrankungen nicht abschließend geklärt werden. Vor dem Hintergrund der Pathophysiologie der IORN erscheint ein negativer Einfluss durch Erkrankungen, die mit einer Kompromittierung der Wundheilung (z.B. Diabetes mellitus) und/oder einer eingeschränkten Immunkompetenz einhergehen jedoch als wahrscheinlich. Verwertbare Literatur zum Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen und dem Auftreten einer IORN wurden nicht gefunden (*Raguse J. D. et al, 2016, Chronopoulos A. et al, 2015*) [21, 70].

- Spontanes Auftreten der IORN

Die stattgehabte Bestrahlung im Kieferbereich stellt definitionsgemäß eine grundlegende Voraussetzung für die Entwicklung einer IORN dar. Während sich in

vielen Fällen zumindest ein zusätzlicher traumatischer Risikofaktor (Zahnextraktion, Druckstelle) für die Entwicklung einer manifesten IORN eruieren lässt, wurde auch von Fällen berichtet, in denen es zu einem spontanen Auftreten einer IORN ohne feststellbaren traumatischen Risikofaktor als Auslöser kam. Inwieweit es hier tatsächlich zu einem spontanen Auftreten ohne assoziiertes Trauma kam lässt sich nicht sicher beantworten (*Chrcanovic B.R. et al., 2010*) [10].

ad d. Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation

Empfehlung 7:

Der Hauszahnarzt soll über die bevorstehende Strahlentherapie des Patienten unterrichtet werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Empfehlung 8:

Der Sanierungsplan vor Beginn der Strahlentherapie soll interdisziplinär unter Einbeziehung der Informationen des behandelnden Strahlentherapeuten, Zahnarztes und - wenn an der Behandlung beteiligt - Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen erstellt werden. Der Strahlentherapeut soll insbesondere die Informationen bzgl. geplanter Bestrahlungsdosis, voraussichtlichem Zielvolumen, sowie Dringlichkeit der Therapieeinleitung und Kurabilität übermitteln.

(Expertenkonsens 8/8)

Empfehlung 9:

Der behandelnde Strahlentherapeut soll über die erfolgte Zahnsanierung unterrichtet werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Neben der zielgerichteten Therapie der IORN steht die Vermeidung der Erkrankung zunehmend im Vordergrund.

Das individuelle Risikoprofil für eine IORN variiert und ist von multiplen einflussnehmenden Faktoren abhängig. Darum müssen Prophylaxe und Prävention der IORN an das individuelle Risikoprofil adaptiert werden, um Über- und Untertherapien zu vermeiden.

Eine gute Aufklärung der Patienten und gezielte Motivation zur intensivierten Mundhygienemaßnahmen ist in jedem Fall erforderlich (*Cherix et al., 2013, Chrcanovic B. R. et al., 2010, Gupta P. et al., 2013*) [78-80] .

Insgesamt kommt der interdisziplinären Betreuung von Patienten mit Radiotherapie oder Radiochemotherapie der Kopf-Halsregion eine sehr wichtige Bedeutung zu. Hierbei sollten zumindest der Strahlentherapeut, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg und behandelnde Zahnarzt dringend miteinbezogen werden. Innerhalb der engen Absprache bei Erstellung des Sanierungsplans zwischen Strahlentherapeut und behandelndem

Zahnarzt/Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgen sollen Informationen zur geplanten Dosis und zum Zielvolumen übermittelt werden. Der behandelnde Strahlentherapeut soll über den Verlauf der Zahnsanierung, bei regelhafter und insbesondere bei verzögerter Wundheilung informiert werden.

In Abhängigkeit von der onkologischen Gesamtsituation muss ggfs. auf Grund der Bestrahlungsdosis bzw. des Zielvolumens bei Fehlen patientenspezifischer Risikofaktoren ein hohes bis sehr hohes Risiko für das Auftreten einer Osteoradionekrose in Kauf genommen werden. Allerdings kann das Risiko einer (fortschreitenden) Infektion des Knochens durch Eintrittspforten für ortsständige Keime in der Mundhöhle durch gezielte Maßnahmen reduziert werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der interdisziplinären Zusammenarbeit ist die schnellstmögliche Durchführung ausschließlich notwendiger zahnärztlicher und mundkiefer-gesichtschirurgischer Maßnahmen vor definitiver (oder auch palliativer) Strahlen- bzw. Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich. Um möglichst zeitnah mit einer Strahlen- oder Radiochemotherapie beginnen zu können, sollte das Ausmaß der Sanierung interdisziplinär festgelegt werden. Der Verzicht auf nicht zwingend notwendige Sanierungsmaßnahmen kann zur Folge haben, dass in einigen Fällen die Bestrahlung deutlich früher eingeleitet werden kann.

ad e. Gesundheitsökonomische Bedeutung

Behandlungen von manifesten IORN bedingen häufig die Notwendigkeit einer stationären Aufnahme zur Durchführung der chirurgischen Therapie unter intravenöser antiinfektiver Therapie und der Ernährung mittels nasogastraler Sonde oder Gastrostoma. Die gesundheitsökonomischen Belastungen resultieren daher in der prolongierten stationären Verweildauer nach notwendiger chirurgischer Therapie der manifesten IORN und der hohen Frequenz längerfristiger ambulanter Nachbehandlungen.

Zudem bergen die Sondenernährung, die antiinfektive Therapie sowie auch alle weiteren therapeutischen Interventionen für sich wieder das Risiko von Komplikationen bzw. Nebenwirkungen.

Auch die Maßnahmen zur kaufunktionellen Rehabilitation nach Ausheilung einer stattgehabten IORN übersteigen den finanziellen Rahmen einer Zahnersatzversorgung strahlentherapeutischer Patienten bei weitem.

Demgegenüber sind die antizipierten Kosten für Prophylaxe und Prävention vor und während der Therapie und in der Nachsorge durch den behandelnden Hauszahnarzt und ggf. weitere Fachärzte und -zahnärzte als deutlich niedriger anzusehen.

2.2. Anwender der Leitlinie

- s. Leitlinienreport

2.3. Ausnahmen von der Leitlinie

- s. Leitlinienreport

2.4. Literaturrecherche / Methodik der Leitlinie / strukturierte Konsensfindung

- s. Leitlinienreport

3. Ziele der Leitlinie

Semantische Definition zur Vermeidung einer IORN:

- Unter Prophylaxe werden im bisherigen und weiteren Text alle Maßnahmen verstanden, die vor Beginn der Strahlentherapie erfolgen.
- Unter Prävention werden alle Maßnahmen verstanden, die während und nach einer Strahlentherapie zu beachten sind

Ziel dieser Leitlinie ist die Darstellung der Prophylaxe vor und der Prävention unter und nach tumortherapeutischer Bestrahlung im Kopf/Halsbereich, sowie der Früherkennung einer IORN.

Mit Hilfe dieser Leitlinie soll das aktuelle Wissen über die IORN zusammengetragen und in den entsprechenden Fachkreisen bekannt gemacht werden, um damit in der flächendeckenden Versorgung die Anwendung der empfohlenen Präventions- und Prophylaxemaßnahmen zu gewährleisten.

Ziel ist es die Ereignisrate (Inzidenz, Prävalenz etc.) der IORN zu senken.

Ein adäquates periradiotherapeutisches Betreuungskonzept inkludiert die postradiotherapeutische Betreuung lebenslang. Neben spezifischen Handlungsanweisungen zur erfolgreichen Prophylaxe und Prävention einer IORN umfasst dieses auch Maßnahmen zur adäquaten Diagnostik und Therapie der Erkrankung. Darum soll die Leitlinie auch Empfehlungen zur suffizienten und zielgerichteten Therapie der manifesten IORN erarbeiten. Dabei soll auch die Nachbehandlung inklusive Rehabilitation von Patienten nach stattgehabter IORN dargestellt werden. Ziel hierbei ist möglichst die Vermeidung von Komplikationen durch die IORN.

Nicht zuletzt soll die Leitlinie dazu dienen, nicht notwendige bzw. nicht angebrachte medizinische Maßnahmen, die ein mehr oder weniger großes Potenzial für Komplikationen und Nebenwirkungen aufweisen, zu vermeiden.

Behandler, Patienten und Körperschaften sollen bei medizinischen und therapeutischen Fragen zu Prävention und Therapie der IORN in ihrer Entscheidungsfindung unterstützt werden. Durch eine flächendeckende Umsetzung der Empfehlungen in dieser Leitlinie soll die Grundlage zur Verbesserung der interdisziplinären Betreuung von Patienten mit einem Risikoprofil für eine IORN oder mit manifester IORN durch gezielte präventive und therapeutische Maßnahmen erreicht werden.

4. Klinisches Bild

4.1. Symptome

Die Symptomatik der IORN kann je nach Ausmaß der Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt sein, weswegen sie ein variables und schwer zu klassifizierendes klinisches Bild zeigt. Es muss zwischen weiterer Diagnostik- und therapie-bedürftigen Befunden mit klinischen Symptomen und röntgenologischen Zufallsbefunden, die klinisch keinerlei Symptomatik bieten und deshalb keine Indikation zur Therapie darstellen, unterschieden werden.

Statement 2:

Symptomatik der IORN:

Das Leitsymptom der IORN ist der langfristig (3-6 Monate) inspektorisch oder sondenpalpatorisch freiliegende avitale Kieferknochen bei stattgehabter Strahlentherapie im Kopf/Halsbereich (*Marx R.E. et al., 1983, Beumer J. R. et al., 1984, Epstein J. B. et al., 1987, Harris M., 1992, Store G. und Boysen M., 2000*) [1-5].

Weitere klinische Symptome:

- Schmerz, Schwellung (Knochenaufreibung, Ödem, Weichgewebsinduration, Fluktuation)
- Sequestrierung
- Granulationsgewebebildung
- Foetor ex ore
- Fistelung (auch extraoral)
- Erhöhte Zahnmobilität
- Funktionsstörung (Sensibilitätsstörung, Okklusionsstörung, Trismus)

Radiologische Befunde:

- Knochendestruktion/Osteolyse
- Veränderte Knochendichte
- Sequestrierung
- Pathologische Fraktur

Expertenkonsens (8/8)

Bei der IORN handelt es sich im Vergleich zur Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose häufiger um eine singuläre klinische Läsion (*Bagan J. V. et al. 2009*) [81].

4.2. Komplikationen

Zur Vermeidung progressiver Krankheitsverläufe und Minimierung des Risikos für Komplikationen ist die frühe Diagnose notwendig (*Pitak-Arnop et al. 2008*) [82].

Es können folgende orofaziale Funktionen primär oder als Therapiefolge in Mitleidenschaft gezogen werden:

- Beeinträchtigung der Kaufunktion durch:
 - Verlust von Zähnen/zahntragenden Kieferanteilen
 - limitierte Prothesenfähigkeit nach Kieferkammverlust
 - limitierte kaufunktionelle Rehabilitation wegen eingeschränkter Indikation zur Implantatinserterion (*Schiegnitz E. et al., 2015*) [83]
 - Kontinuitätsunterbrechung des Kiefers mit Aufhebung der Okklusion (z.B. durch pathologische Fraktur) (*Shawney und Ducic, 2013*) [84]
 - Mundöffnungseinschränkungen/Trismus bei Langzeitverläufen (*van der Geer S. J. et al., 2016*) [85]
- Minderung der Schluck- und Sprechfunktion durch:
 - Sensibilitätsminderung oder –verlust, insbesondere im Ausbreitungsgebiet des N. alv. inf. (Gefühlsminderung in der Unterlippe) (*Pollmann L. und Neukam F. W., 1977*) [86]
 - orokutane Fistel /temporär oder dauerhaft (*Koka V. N. et al., 1990*) [87]
 - dauerhaften oder temporären Verlust der anatomischen Begrenzung zwischen Mundhöhle und Nasen-/Kieferhöhle (oroantrale bzw. oronasale Fistel etc.)
- Minderung der physiognomischen Funktion durch:
 - Verlust der sichtbaren Bezahnung bei Mimik (Zahnverlust)
 - Affektion von Gesichtskonturen und/oder –prominenzen sowie Lippen/Wangenstütze (Kieferdefekte, Zahnverlust)
 - Verlust der vertikalen Höhe im unteren Gesichtsdrittel
 - dauerhafte oder temporäre orokutane Fistel (*Koka V. N. et al., 1990*) [87]
 - Deviation des Unterkiefers nach Kontinuitätsdurchtrennung mit Verlust der Okklusion auch im bezahnten Areal
- Erhöhung des Risikos eines Wiederauftretens der IORN durch:
 - Prothesendruckstellen
 - insuffiziente Kompetenz zur Sekundärheilung von Weichteilknochenwunden (Extraktionsalveole)
 - Medikamentös induzierte Mukositis
- Übergang in ein chronisches disseminiertes Stadium (*Mücke T. et al., 2013*) [88] durch:
 - Persistierende Infektion mit rezidivierendem Streuherd
 - Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika (*Pigrau C. et al., 2009*) [89]

Das Ereignis einer IORN kann damit zu einer relevanten und dauerhaften Einschränkung der (mundbezogenen) Lebensqualität führen und ist vom Ausmaß des Verlustes an knöchernem Lagergewebe abhängig, der wie folgt grob kategorisiert werden kann:

- geringer Knochenverlust (Sequesterabstoßung oder durch Dekortikation)
- mäßiger Knochenverlust (Sequesterabstoßung oder durch Spangen/Kastenresektion)

- fortgeschrittener Knochenverlust (pathologische Fraktur oder Kontinuitätsresektion)

5. Versorgungsstrategien, Versorgungsmaßnahmen

5.1. Versorgungsziele

- Vermeidung einer IORN durch
 - Prophylaxe einer IORN vor Beginn einer Strahlentherapie im Kopf/Halsbereich
 - Prävention einer IORN unter und nach Strahlentherapie im Kopf/Halsbereich

- Verbesserung der Diagnostik bei Verdacht auf eine IORN
- Verbesserung der Therapie einer IORN
- Erhalt, Wiederherstellung oder Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Vermeidung von Komplikationen durch stattgehabte IORN
 - Früherkennungsmaßnahmen
- Vermeidung von unnötigen bzw. nicht angebrachten medizinischen Maßnahmen in Prophylaxe, Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation einer IORN

5.2. Vermeidung einer IORN

5.2.1 Prophylaxe vor Strahlentherapie

5.2.1.1 Zahnsanierung vor Strahlentherapie

Empfehlung 10:

Die Sanierung von Infektionen und infektiologischen Eintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich soll zeitnah nach Indikationsstellung zur Strahlentherapie erfolgen, um den Beginn der Strahlentherapie nicht zu verzögern. Die Wundheilung soll vor Beginn der Strahlentherapie weitgehend abgeschlossen sein.

(Expertenkonsens 8/8).

Empfehlung 11:

Der fachkundige Arzt, der die Indikation zur Strahlentherapie stellt und die Therapie durchführt, soll vor Beginn der Strahlentherapie die zahnärztliche Vorstellung jedes Patienten (auch des klinisch unbezahnten) veranlassen.

(Expertenkonsens 8/8).

Empfehlung 12:

Für jeden Patienten (auch den klinisch unbezahnten) soll vor Strahlentherapie eine radiologische Bildgebung des Kiefers vorliegen.

(Expertenkonsens 8/8).

Die Notwendigkeit zur präradiotherapeutischen Sanierung der Mundhöhle ist durch verschiedene Studienergebnisse zur Inzidenz der IORN belegt, in denen ein Großteil (60-90%) der aufgetretenen IORN auf dentogene Auslöser zurückgeführt werden konnten (Mealey B. L. et al, 1994, Curi M. M. und Dib L. L., 1997, Grötz K. A. et al., 2001) [28, 90, 91]. Bzgl. der Notwendigkeit einer radiologischen Bildgebung des Kiefers vor Strahlentherapie sei erwähnt, dass die Datenlage sehr dünn ist und lediglich Hinweise aus retrospektiven Analysen vorliegen. Die formulierte Empfehlung erfolgte in Abwägung des Nutzens einer präventiven radiologischen Diagnostik gegenüber dem Risiko des Entwickelns einer IORN. In diesem Zusammenhang kann auch auf die im Rahmen des präoperativen Stagings erfolgte Bildgebung (z.B. CT) zurückgegriffen werden.

Statement 3:

Schwerpunktmäßig umfasst die Sanierung des Zahnstatus bzw. der Mundhöhle Maßnahmen, die auch unabhängig von der Strahlentherapie sinnvoll und notwendig sind, hier aber zur Risikominderung einer IORN dienen und deshalb von hoher Bedeutung sind.

(Expertenkonsens 8/8)

Die Maßnahmen zur Prophylaxe der IORN vor Strahlentherapie sowie zur Prävention unter und nach Strahlentherapie nehmen die höchste Priorität in den Zielsetzungen zur Vermeidung der IORN ein (*Grötz K. A., 2002, Studer G. et al., 2011*) [92, 93].

Das Tragen von Prothesen (Druckstellenrisiko) und die Notwendigkeit von Zahnentfernungen nach Strahlentherapie stellen univariat verifizierbare Risikofaktoren für eine IORN dar (*Raguse J. D. et al., 2016*) [21].

Im Einzelnen umfasst die Mundhöhlensanierung vor Strahlentherapie in Abhängigkeit von Grunderkrankung und Allgemeinzustand:

- die Entfernung aller harten und weichen Beläge am Restzahnbestand
- die Extraktion von avitalen nicht bereits wurzelkanalbehandelten, fortgeschrittenen parodontal-geschädigten und kariös zerstörten Zähnen und Wurzelresten sowie die Entfernung von nicht erhaltenswerten Implantaten
- die konservierende Therapie am Restzahnbestand (Glätten scharfer Kanten an Zähnen und Zahnersatz)
- die chirurgische Sanierung persistierender Epitheldefekte (Mukosaläsionen), sowie ggfs. das Abtragen scharfer Knochenkanten, Exostosen und Tori bei relevantem Risiko zur zukünftigen Mukosaperforation
- die Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen durch
 - Entfernung von teilretinierten Zähnen mit chronischer Perikoronitis,
 - Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und anderen enossalen chronischen Infektionsherden
- Motivation und Instruktion zu überdurchschnittlicher Mundhygiene (*Koga et al., 2008*) [18]
- Eingliederung des Patienten in ein Nachsorge-Programm

Empfehlung 13:

Eine prophylaktische Entfernung von erhaltungswürdigen Zähnen sollte nicht erfolgen. Gleiches gilt für verlagerte Zähne ohne Hinweis auf Schlupfwinkelinfektionen. Bei Fehlen von klin. Symptomen einer Infektion sollte gegenüber der chirurgischen Therapie apikaler Osteolysen ohne klinische Symptome einer Infektion Zurückhaltung geboten werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Der Umfang der Extraktion wird kontrovers diskutiert (*Beumer J. et al., 1983, Beumer J. et al., 1984, Studer G. et al., 2011*) [1, 93, 94]. Wenn vertretbar, sollte eine Totalsanierung vermieden werden. Insbesondere sollen, falls vertretbar, prothetisch wertvolle Pfeilerzähne erhalten werden.

Empfehlung 14 :

Die individuelle Indikation und das Ausmaß der Zahnsanierung sollten sich neben der Zielsetzung der Bestrahlung (kurativ vs. palliativ) und der geschätzten Lebenserwartung bzw. Heilungswahrscheinlichkeit an der Bestrahlungsdosis, dem Zielvolumen und an patientenspezifischen Parametern orientieren.

(Expertenkonsens 8/8)

Einteilung in vier Gruppen:

	<u>Patienteneigene Parameter</u>	<u>Maßnahmen vor Strahlentherapie</u>
1.	Zahnlose Patienten ohne enorale Weichteil-Knochen-Wunden und ohne radiologisch nachweisbare pathologische Befunde	Nach Bildgebung keine weitere Vorbehandlung
2.	Konservierend nicht sanierbarer Zahnstatus	Indikation zur Totalsanierung
3.	Konservierend therapierbare Karies und Zahnfleischtaschen <3mm Sondierung	Zurückhaltende risikoadaptierte Zahnsanierung
4.	Keine aktiven kariösen Läsionen und sehr gute Mundhygiene	Keine Zahnsanierung notwendig

Zahnlose Patienten die weder klinisch noch radiologisch sanierungsbedürftige Befunde aufweisen, benötigen keine weitere zahnärztliche Therapie vor Strahlentherapie. Klinisch unbezahnte Patienten bedürfen aber einer Bildgebung zum sicheren Ausschluss enossaler pathologischer Befunde. Die Strahlentherapie kann zeitnah beginnen.

Patienten deren Zahnstatus durch kurzfristige konservierende Maßnahmen nicht suffizient sanierbar ist sollten einer Totalsanierung zugeführt werden. Hierdurch soll die Zeitspanne bis zur Beginn der Strahlentherapie verkürzt werden.

Bei Patienten die durch kurzfristige konservierende Maßnahmen saniert werden können und die Zahnfleischtaschen <3mm aufweisen sollte eine zurückhaltende risikoadaptierte Zahnsanierung erfolgen um eine zeitnahe Bestrahlung zu gewährleisten.

Patienten ohne aktive kariöse Läsionen, ohne radiologisch pathologische Befunde und mit sehr guter Mundhygiene benötigen keine zahnärztlich-konservierenden Maßnahmen. Die Bestrahlung kann zeitnah beginnen.

5.2.2 Prävention unter und nach Strahlentherapie

5.2.2.1 Maßnahmen intra radiationem

Statement 4:

Unter laufender Strahlentherapie sind Zahn-Mund - und Kiefereingriffe mit einem hohen Komplikationsrisiko assoziiert. Dasselbe gilt für den Zeitraum bis zum Abheilen der radiogenen Akuttoxizitäten (ca. 6 – 8 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie).

(Expertenkonsens 8/8)

Oberste Priorität unter der Bestrahlung hat neben einer intensiven Mund-/und Schleimhauthygiene die Gewebeschonung, weswegen in der Phase der Bestrahlung bis zum Abheilen der radiogenen Akuttoxizitäten (ca. 6 – 8 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie) auf jegliche zahnärztliche und chirurgische Behandlungen die mit einer Traumatisierung (Extraktionen, Exzisionen, Parodontalbehandlungen) einhergehen verzichtet werden soll. Unabhängig vom Risiko für die Entwicklung einer IORN soll unter Strahlentherapie auf eben genannte Maßnahmen auch verzichtet werden, um eine potentielle Unterbrechung der Radiatio zu vermeiden. (*Chrcanovic B. R. et al. 2010*) [79].

Empfehlung 15:

Der Patient soll zu einer intensiven Mundhygiene unter Strahlentherapie motiviert und dahingehend unterwiesen werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Neben den regelmäßigen Kontrollen unter und nach Strahlentherapie kommt der Fortführung einer intensivierten Mundhygiene unter und nach Strahlentherapie eine entscheidende Rolle bei der Vermeidung des Auftretens einer IORN zu (*Cherix K. C. et al., 2013, Katsura K. et al., 2008, Chrcanovic B. R. et al., 2010, Gupta P. et al., 2013*) [17, 78-80].

Empfehlung 16:

Die Eingliederung eines Schleimhautretraktors soll immer dann erfolgen, wenn von relevanter lokaler Dosisüberhöhung (z.B. bei Schleimhautkontakt von Metall oder Zirkonoxid-Keramik) ausgegangen werden kann.

(Expertenkonsens 8/8)

Die Verwendung eines Schleimhautretraktors als Abstandhalter der Schleimhaut von metallischen dentalen Restaurationen auf Metallbasis oder bspw. auf Zirkonoxid-Gerüsten dient der Dosisreduktion durch Vermeidung einer Überhöhung bzw. von Streueffekten an der Oberfläche sehr dichter Materialien bzw. verschiedener Materialien mit großen Dichteunterschieden (*Obinata K. et al., 2003*) [95].

Empfehlung 17:

Bei Patienten mit erhaltenem Zahnschmelz soll die Anwendung topischer Fluoride auf Schmelz lebenslang durchgeführt werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Die Fluoridierungsprophylaxe sollte mittels Applikatorschiene durchgeführt werden.

(Expertenkonsens 8/8)

In einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse konnten die Autoren neben Wechsel der Kostform (weich und kohlenhydratreich), Radioxerostomie und direkt

radiogene Zahnläsionen als Risikofaktor für das Auftreten einer Strahlenkaries identifizieren (*Lieshout H.F. et Bots C.P., 2014*) [96]. In einem anderen Review wurden ebenfalls direkt radiogene Zahnläsionen als Risikofaktor für eine Strahlenkaries genannt (*Schweyen R. et al., 2012*) [97]. Bereits mehrere ältere Studien verwiesen auf den protektiven Effekt der topischen Fluoridierung bei Patienten nach Strahlentherapie im Kopf/Halsbereich zur Vermeidung der radiogen bedingten Karies (*Dreizen et al., 1977; Horiot et al. 1977; Horiot et al. 1983; Horiot et al. 1991*) [98-101]. Eine aktuellere retrospektive Studie unterstreicht ebenfalls die Maßnahmen zur Zahnpflege inklusive Anwendung der Fluoridierung mittels Applikatorschiene zur Vermeidung des strahlenbedingten Zahnverlusts (*Sennhenn-Kirchner S. et al., 2009*) [102].

Da bei Patienten nach Strahlentherapie mit einer vulnerablen Mundschleimhaut zu rechnen ist, werden fluoridhaltige Mundspüllösungen von vielen Patienten schlecht toleriert. Auch wenn keine eindeutige Evidenz bzgl. der Überlegenheit der Fluoridapplikation mit Applikatorschiene gegenüber der Verwendung ohne Applikatorschiene vorliegt, rechtfertigt jedoch die deutlich bessere Handhabbarkeit, die vorliegende indirekte Evidenz (da die meisten Studien mit Applikatorschiene durchgeführt wurden) und die im Rahmen des klinischen Alltags etablierten Maßnahmen zur Vermeidung einer Strahlenkaries eine Empfehlung zur topischen Fluoridierung mittels Applikatorschiene.

Empfehlung 18:

Bei guter Verträglichkeit der topischen Fluoridapplikation kann diese bereits unter Strahlentherapie begonnen werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Sollten individuelle Gründe oder eigene Erfahrungen dafür sprechen, dass mit einer Fluoridierungsprophylaxe erst nach Abschluss der Strahlentherapie bzw. nach Abheilen der radiogenen Akuttoxizitäten begonnen werden kann, ist das vertretbar.

Entscheidend scheint die langfristige/lebenslängliche Durchführung der Fluoridapplikation (Fluoridierungsschienen, fluoridhaltige Mundspüllösungen) nach Abheilen der radiogenen Akuttoxizitäten (*Chrcanovic B. R. et al., 2010*) [79].

Empfehlung 19:

Eine Prothesenkarenz soll unter der Strahlentherapie und bei fortdauernder Mukositis erfolgen.

(Expertenkonsens 8/8)

Die Prothesenkarenz unter Strahlentherapie und bei fortdauernder Mukositis dient der Vermeidung von Druckstellen/Epitheldefekten die wiederum einen Risikofaktor für die Entstehung einer IORN darstellen (*Raguse J. D. et al., 2016*) [21].

5.2.2.2 Allgemeine Maßnahmen post radiationem

Empfehlung 20:

Nach Sanierung der Mundhöhlenbefunde soll dem Patienten durch den Zahnarzt eine Nachsorge im Sinne der dauerhaften lebenslangen Prävention empfohlen werden.

(Expertenkonsens 7/7)

Es konnten keine Studien identifiziert werden die den Nutzen eines spezifischen Nachsorgeprogramms für Patienten nach Bestrahlung des Kopf/Halsbereichs zur Vermeidung der Entstehung einer IORN belegen konnten. Allerdings konnten Mücke et al. in einer prospektiv randomisierten Fallkontrollstudie von Patienten unter Risiko für die Entwicklung einer bisphosphonatassoziierten Kiefernekrose eine signifikant niedrigere Rate an Kiefernekrosen (2,2% vs. 23,3%; $p=0,01$) in der engmaschiger nachgesorgten Studiengruppe aufzeigen (Mücke T. et al., 2016) [103]. Berücksichtigt man die hohe Morbidität der Patienten bei fortgeschrittener IORN und das hohe Komplikationsrisiko bei fortgeschrittener IORN, sowie die Daten zur bisphosphonatassoziierten Kiefernekrose rechtfertigen diese Tatsachen die strukturierte und dauerhafte Nachsorge.

Empfehlung 21:

Diese sollte auch eine Empfehlung zur Inanspruchnahme von professionellen Mundhygienemaßnahmen und eine Unterweisung zur Verbesserung der Patienten-seitigen Mundhygiene umfassen.

(Expertenkonsens 8/8)

5.2.2.3 Spezielle Kautelen bei Kieferoperationen

Empfehlung 22:

Nach einer Strahlentherapie sollen operative Kiefereingriffe lebenslang einerseits auf ihre Indikation hin kritisch überprüft werden und andererseits immer unter strengen Infektions- und Wundheilungs-Kautelen erfolgen.

(Expertenkonsens 7/8)

Dabei kann auch die Überweisung an einen Spezialisten erforderlich werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Idealer Zeitpunkt für einen operativen Eingriff nach Strahlentherapie scheint nach Abheilen der Akuttoxizitäten aber vor Auftreten klinisch manifester Spättoxizitäten (12 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie bis 6, ggfs. 12 Monate nach Strahlentherapie) zu sein.

Operative Eingriffe und Zahnentfernungen sollen bei Patienten dauerhaft nach einer Strahlentherapie oder falls in zwingenden Ausnahmefällen unter Strahlentherapie indiziert unter besonderen Kautelen erfolgen.

Diese sind im Einzelnen:

- Antibiotikagabe: Amoxicillin 1-2g oder bei oder bei Penicillinallergie 0,6 g Clindamycin (*Heibel H. et al. 2005, Pigrau C. et al., 2009*) [89, 104] (siehe auch: „Systemische perioperative Antibiotikaprophylaxe bei elektiven Eingriffen im Zahn-, Mund-, Kiefer- (ZMK) und im Mund-, Kiefer und Gesichts- (MKG) Bereich“ www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-097.html).
- Bei lokaler Infektion soll die Antibiotikatherapie früh vor OP begonnen werden. Amoxicillin 1-2g (1-1-1) oder bei Penicillinallergie 0,6g Clindamycin (1-1-1)
- Die Prophylaxe soll mindestens 60 Minuten vor OP begonnen werden.
- atraumatische Operation mit sparsamer Periost-Denudierung
- modellierende Osteotomie zur sorgfältigen Abtragung scharfer Knochenkanten
- primär plastische Deckung

Die Häufigkeit des tatsächlichen präventiven Einsatzes von Antibiotika erfolgt mit 16% bei Zahnärzten und 81 % bei MKG-Chirurgen (*McLeod N. M. et al. 2009*) [105] unzureichend.

Auch bei Eingriffen im unbezahnten Areal sollte bei Patienten nach Bestrahlung im Kopf/Halsbereich auf eine antibiotische Abschirmung nicht verzichtet werden.

- Prophylaktische Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO):

Die perioperative Anwendung der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei dentalen Implantaten und anderen Kiefereingriffen zur Prophylaxe der IORN wurde in verschiedene Studien untersucht anhand derer die Wirksamkeit jedoch nicht ausreichend beurteilt werden kann (*Chuan et al., 2012, Heyboer et al. 2013*) [106, 107]. Weitere systematische Übersichtsarbeiten kommen zu demselben Schluss (*Coulthard et al., 2008, Fritz et al., 2010, Spiegelberg et al., 2010, Nabil et Samman., 2011*) [108-111]. Darüber hinaus kann die HBO erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen wie Ohr-Barotrauma, epileptische Anfälle und Myopie mit sich bringen. (Siehe auch Kapitel 5.4.1.1)

5.2.3 Früherkennung einer IORN

5.2.3.1 Orale Inspektion

Empfehlung 23:

Im Rahmen der Nachsorge und bei spontanen Wiedervorstellungen sollen von Seiten des Hauszahnarztes auch Maßnahmen zur IORN-Früherkennung (insbesondere eingehende klinische Untersuchung der Mundhöhle) erfolgen.

Expertenkonsens 8/8)

Empfehlung 24:

Im Rahmen der strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchungen soll auf klinische Anzeichen einer IORN geachtet werden. Dies soll dokumentiert werden. Bei klinischen Zeichen einer möglichen IORN soll eine zahnärztliche oder mundkiefer-gesichtschirurgische Untersuchung veranlasst werden.

(Expertenkonsens 7/8)

Entsprechend der Definition der IORN haben die Inspektion der Mundhöhle im Rahmen der klinischen Untersuchung und eine gezielte Anamneseerhebung die höchste Validität und vermutlich auch die höchste Sensitivität und Spezifität eine IORN zu entdecken. Verlässliche Daten liegen hierzu jedoch nicht vor. Da ohne sorgfältige Inspektion der Mundhöhle die eigentliche Prävalenz falsch eingeschätzt wird, stellt die eingehende klinische Untersuchung der Mundhöhle die entscheidende Maßnahme zur Früherkennung einer IORN dar.

5.2.3.2 Bildgebende Untersuchungen

Statement 5:

Bildgebende Verfahren und serologische Untersuchungen haben für die Früherkennung bzw. als Screening-Untersuchung keinen gesicherten Stellenwert.

(Expertenkonsens 8/8)

Empfehlung 25:

Falls im Rahmen der Tumornachsorge eine Bildgebung erfolgt, sollte diese auch auf Zeichen einer IORN hin betrachtet und befundet werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Eine ORN kann auch bei intakter Mukosa vorliegen und sollte bei entsprechender Anamnese und klinischer Symptomatik radiologisch abgeklärt werden, um eine potentielle Infektion zu vermeiden (*Store et al., 2000, Owosho et al. 2015*) [5, 112]. OPTGs können bei großer Verfügbarkeit, allerdings relativ geringer Sensitivität und Spezifität, als Screeninguntersuchung oder bei Verdacht auf eine ORN verwendet werden (*Store et al., 2000, Owosho et al. 2015, Chan et al., 2016*) [5, 112, 113]. Bessere Sensitivität und Spezifität zeigen die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Bei unklarer Diagnose sollten diese Untersuchungsmodalitäten beansprucht werden, insbesondere zum Ausschluss eines Tumorrezidivs (*Saito et al., 2012, Deshpande et al., 2015*) [114, 115].

Die digitale Volumentomographie (DVT) ist dem CT aufgrund des schlechteren Weichgewebkontrastes hinsichtlich der Früherkennung und Beurteilbarkeit der

Infektionsausdehnung unterlegen, weshalb bei Verdacht auf eine IORN eine CT oder MRT Untersuchung bevorzugt werden sollte [114].

5.3. Diagnostik der IORN

5.3.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Entsprechend der Ätiologie und Definition der IORN ist die Diagnosestellung neben der gezielten Anamnese an die klinische Untersuchung/Inspektion der Mundhöhle und Perioralregion (Os libre) gebunden. Die standardmäßige klinische Untersuchung soll folgende Punkte umfassen:

- Inspektion der Mundhöhle und Perioralregion
- Palpation
- Vitalitätsprüfung benachbarter Zähne
- Sensibilitätsprüfung

Weiterhin soll die klinische Diagnostik durch laborchemische Untersuchungen (CRP, Leukozyten und ggf. weitere Entzündungsmarker) ergänzt werden.

5.3.2 Bildgebende Untersuchung

Empfehlung 26:

Bildgebende Diagnostik soll bei V.a. eine manifeste IORN vor definitiver Therapieplanung erfolgt und befundet sein, da sie hier, anders als bei der Früherkennung, einen hohen Stellenwert hat.

(Expertenkonsens 7/7)

Empfehlung 27:

Der die IORN fachlich Behandelnde soll den Umfang der Diagnostik (dreidimensionale Bildgebung) festlegen.

(Expertenkonsens 7/7)

Das Orthopantomogramm (OPTG) weist im Vergleich zu schichtbildgebenden Verfahren (Computertomographie) eine reduzierte Sensitivität auf (Store G. und Larheim T. A., 1999) [116].

Aufgrund der besseren Beurteilbarkeit der Weichgewebe sind die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei der radiologischen Beurteilung einer potentiellen IORN der digitalen Volumentomographie (DVT) überlegen (*Watanabe H. et al., 2011, Desphande S. S. et al., 2015*) [114, 117].

Die dreidimensionale Bildgebung weist eine gute Korrelation zum tatsächlichen intraoperativen Befund auf und kann deshalb zur Therapieplanung insbesondere zur Operationsplanung empfohlen werden (*Desphande S. S. et al., 2015*) [114].

5.3.3 Histologische Untersuchung

Empfehlung 28:

Bei klinischem Verdacht auf eine IORN soll eine histologische Sicherung zum Ausschluss eines malignen Geschehens erfolgen.

(Expertenkonsens 7/7)

Neben dem Ausschluss der Differentialdiagnose eines malignen Geschehens (z.B. Rezidiv, Metastase) oder einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose bei Vorliegen einer entsprechenden Anamnese (*Mitsimponas K. T. et al., 2014, Marwan H. et al., 2014*) [118, 119] dient die feingewebliche Untersuchung des entnommenen Gewebes der histologischen Sicherung der Diagnose IORN.

5.4 Therapie der IORN

Empfehlung 29:

Bei Vorliegen einer IORN soll die zielgerichtete Behandlung in den Händen eines hierfür spezialisierten Behandlers liegen.

(Expertenkonsens 7/7)

Statement 6:

Die Überweisung kann durch den behandelnden Strahlentherapeuten, den Hauszahnarzt, den Hausarzt oder andere in die Tumorthherapie bzw. -nachsorge involvierte Ärzte/Zahnärzte erfolgen.

(Expertenkonsens 7/7)

5.4.1 Primärtherapie

Je nach Ausmaß der IORN kann zwischen der umschriebenen und fortgeschrittenen Osteoradionekrose unterschieden werden, nach der sich die weitere Therapie richtet. Während bei umschriebenen Befunden noch konservative Maßnahmen (lokale antiseptische Maßnahmen, Schmerztherapie) zur Anwendung kommen, besteht die Therapie der fortgeschrittenen Osteoradionekrose in der chirurgischen Sanierung (*Calhoun K. H. et al., 1988, Pitak-Arnop P. et al., 2008*) [82, 120].

Empfehlung 30:

Bei Patienten mit umschriebenen IORN-Befunden kann initial entweder eine konservative Therapie (unter engmaschiger Verlaufskontrolle) mittels lokaler antiseptischer Maßnahmen, medikamentöser Schmerztherapie und systemischer Antibiotikagabe oder einer begrenzten operativen Therapie (orale systemische Antibiotika-Abschirmung, Lokalanästhesie, umschriebene Dekortikation / Nekrosektomie mit lokaler plastischer Deckung) unter ambulanter Betreuung vorgenommen werden.

(Expertenkonsens 7/7)

Statement 7:

Bei Patienten mit umschriebenen IORN-Befunden ist in begründeten Fällen auch ein ausschließliches Zuwarten trotz der Risiken der Progredienz einer IORN möglich.

(Expertenkonsens 7/7)

Primäres Ziel der konservativen Therapie ist die Schmerzfreiheit des Patienten. Demzufolge soll eine adäquate Schmerztherapie erfolgen. Außerdem gilt es ein Fortschreiten der IORN zu vermeiden, was eine sorgfältige und intensivierete Mundhygiene notwendig macht. Zu diesem Zweck stehen lokale antiseptische Maßnahmen zur Verfügung. Um eine weitere Traumatisierung der Gingiva zu vermeiden soll Prothesenkarenz eingehalten werden und insuffizient sitzende Prothesen ggfs. angepasst werden. Zusätzlich kann eine systemische Antibiotikagabe, entsprechend des Antibiogramms indiziert sein. Grundsätzlich beschränkt sich die konservative Therapie auf umschriebene Befunde und Frühstadien der IORN. Ein ausschließliches Zuwarten kann in begründeten Fällen (z.B. Adhärenz, palliative Situation, Begleiterkrankungen) trotz des Risikos der Progredienz der IORN erfolgen.

In Fallsammlungen und retrospektiven Analysen kleinerer Patientenkollektive konnten durch die rein konservative Therapie der umschriebenen IORN Heilungsraten von bis zu 66% beobachtet werden. (*Epstein J. B. et al., 1987, Wong J. K. et al., 1997, Beumer J. et al. 1984*) [1, 2, 121].

- Pentoxifyllin/Tocopherol/Clodronat (PENTOCLO)

Bei Patienten mit umschriebenen IORN-Befunden im Kieferbereich, bei denen die konservative oder eine begrenzte operative Therapie nicht zum Therapieerfolg geführt hat oder nicht eingesetzt werden konnte, ist eine lokale Therapie mit Pentoxifyllin und Tocopherol zum Teil in Kombination mit Clodronat eingesetzt worden. Kleinere retrospektive Studien und Fallserien berichten von einer Ausheilung nach Anwendung von PENTOCLO von bis zu ca. 60% (*Delanian S. et al., 2005, Delanian S. et al., 2011, McLeod N. M. et al. 2012, D`Souza J. et al., 2014, Robard L. et al., 2014, Lyons A. et al., 2014*) [122-127].

Diese Daten sind jedoch nicht ausreichend, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von PENTOCLO auszusprechen.

- Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO)

Empfehlung 31:

Die HBO soll in der Therapie der IORN außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.

(Expertenkonsens 8/8)

Der Nutzen der HBO zur Therapie der IORN wird kontrovers diskutiert (*Jamil M. U. et al., 2000, Freiburger J. J. und Feldmeier J. J. 2010, Hampson N. B. et al., 2012, D`Souza J. et al., 2007, Bessereau J. und Annane D., 2010, Chuang S. K. et al., 2012*) [106, 128-131]. Allerdings weisen trotz Fehlen von kontrolliert randomisierten Studien mehrere Fallberichte auf eine erfolgreiche Therapie der fortgeschrittenen IORN hin (*Pasquier D. et al., 2004, Spiegelberg L. et al. 2010*) [111, 132]. Demgegenüber ließ sich in einer verblindeten, placebokontrollierten, prospektiv randomisierten Studie von Annane et al. kein Vorteil der HBO erkennen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da sich ein tendenziell schlechteres Outcome in der Patientengruppe zeigte die mit HBO therapiert wurden. Eine eindeutige Beurteilung für die leichte bis mäßige Osteoradionekrose lässt sich aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der Studienlage nicht treffen (*Annane et al., 2004*) [133]. Allerdings kann die HBO erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen wie Ohr-Barotrauma, epileptische Anfälle und Myopie mit sich bringen. In einer weiteren Übersichtsarbeit kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die HBO nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte, sondern ihre Anwendung lediglich als zusätzliche Maßnahme bei Hochrisiko-Patienten nach Versagen der konservativen und operativen erwogen werden kann (*Sultan A. et al., 2017*) [134]. Bennet et al. schlussfolgerten in einem Cochrane Review mit 14 eingeschlossenen Studien, dass sich die Anwendung der HBO positiv auf Mukosaheilung bei IORN ($p=0,003$; NNTB:5), Vermeidung der IORN nach Zahnentfernung ($p=0,009$; NNTB:4) und Heilung bei Hemimandibulektomie ($p=0,001$; NNTB:5) auswirke. Allerdings werden diese Aussagen lediglich auf Basis von 6 älteren Studien (3 Publikationen für Aussage 1, 1 Publikation für Aussage 2, 2 Publikationen für Aussage 3) getroffen von denen 5 durch denselben Autor verfasst wurden, was bei der kritischen Bewertung des Reviews berücksichtigt werden muss (*Bennet M.H. et al., 2016*) [135]. Weiterhin wird in der englischsprachigen NICE Guideline no.36 „Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and older“ der Einsatz der HBO zur Behandlung der IORN ebenfalls nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen (*National Collaborating Centre for Cancer, 2016*) [136].

5.4.1.2 Operative Therapie

Empfehlung 32:

Fortgeschrittene IORN-Befunde sollten zeitnah einer operativen Therapie nach den o.g. Kautelen (siehe Kap. 5.2.2.3) zugeführt werden, insbesondere zur Vermeidung einer Mitbeteiligung des Nervus alveolaris inferior (Taubheit der Unterlippe) und/oder zur Vermeidung eines Kontinuitätsdefekts (pathologische Fraktur).

(Expertenkonsens 6/6)

Entsprechend der in Kapitel 5.2.2.3 definierten Kautelen soll eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin 1-2g (1-1-1) oder bei Penicillinallergie mit 0,6g Clindamycin (1-1-1) früh vor OP begonnen werden. Die Operation soll atraumatisch mit sparsamer Periost-Denudierung und unter modellierender Osteotomie zur sorgfältigen Abtragung scharfer Knochenkanten und primär plastischer Deckung erfolgen.

Empfehlung 33:

Der die IORN Behandelnde soll die Wahl der Kautelen (stationäre Betreuung, Intubationsnarkose, i.v.-Antibiotikaabschirmung, temporäre Sondenernährung etc.) festlegen.

(Expertenkonsens 6/6)

Statement 8:

Für diese Maßnahmen kann eine detaillierte interdisziplinäre Absprache mit dem behandelnden Strahlentherapeuten sinnvoll und erforderlich sein.

(Expertenkonsens 6/6)

Durch die chirurgische Therapie der fortgeschrittenen IORN konnte in einer Vielzahl verschiedener Studien eine Wundheilungsrate von bis zu 91% erreicht werden (*Dai T. et al., 2015, Alam D. S. et al., 2013, Notani K. et al., 2003, Chang D. W. et al. 2001*) [11, 51, 137, 138]. Weiterhin enthält die englischsprachige NICE Guideline no.36 „Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and older“ die Empfehlung die chirurgische Therapie bei der Behandlung der IORN zu erwägen (*National Collaborating Centre for Cancer, 2016*) [136]. Zusätzlich rechtfertigt die klinische Erfahrung bei der chirurgischen Therapie der IORN den Einsatz der operativen Therapie.

Art und Umfang der operativen Therapie sollen vom IORN Behandelnden festgelegt werden. Je nach Ausmaß der IORN, dem geplanten Umfang der operativen Therapie und in Abhängigkeit von weiteren patientenspezifischen Einflussfaktoren wie der lokalen Entzündungssituation und Narkosefähigkeit kann eine detaillierte interdisziplinäre Absprache mit dem behandelnden Strahlentherapeuten sinnvoll und erforderlich sein.

5.4.1.3 Alternative Therapieverfahren

Empfehlung 34:

Alternative Therapiemaßnahmen sollen außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden.

(Expertenkonsens 6/6)

Es existiert keine Evidenz die eine sichere Aussage zur Wirksamkeit von alternativen Therapiemaßnahmen (PRP, Ozon, Amifostine, Ultraschall) in der Prävention und Therapie der IORN zulässt. Die Wirksamkeit alternativer Therapieverfahren (Ozon, Amifostine, plateled rich plasma (PRP)) ist durch die vorliegenden Studien nicht belegt

(Scala M. et al., 2010, Gallesio G. et al. 2015, Batinjan G. et al., 2014, Page E. E. et al., 2015, Wu et al., 2013) [139-143].

5.4.2 Ergänzende Maßnahmen

5.4.2.1 Obligatorische, ergänzende Maßnahmen

Empfehlung 35:

Die kalkulierte Antibiotikagabe soll unter Berücksichtigung der polymikrobiellen Bakterienflora anaerobier-wirksam erfolgen (z.B. Amoxicillin + Clavulansäure, oder Kombination mit Nitroimidazolen). Die individuelle und lokale Erreger- und Resistenzsituation soll für die kalkulierte antibiotische Therapie berücksichtigt werden.

(Expertenkonsens 6/6)

Empfehlung 36:

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer IORN sollte eine mikrobiologische Untersuchung mit Antibiogramm veranlasst werden mit der Möglichkeit einer Anpassung der antibiotischen Therapie unter Berücksichtigung einer Bestimmungslücke im Bereich anaerober Erreger.

(Expertenkonsens 6/6)

Als notwendige Begleitmaßnahme gelten

- eine systemische Antibiotika-Therapie (bei IORN meist intravenös) und
- eine ausreichende Anästhesie (bei IORN oft OP unter Intubationsnarkose)

Aufgrund des Erregerspektrums und der post radiationem veränderten Mundflora mit Vermehrung bestimmter Bakterienspezies (Streptokokken, Aktinomyzeten) sollten im Rahmen der kalkulierten antibiotischen Therapie der IORN primär Beta-Laktamantibiotika mit breitem Spektrum (z.B. Amoxicillin + Clavulansäure) angewendet werden (Heibel et al., 2005, Pigrau et al., 2009, Store et Olsen, 2005, Beumer et al. 1979, Andrews et Griffiths, 2001) [6, 89, 104, 144, 145]. Bei Nachweis einer Kolonialisierung mit Aktinomyzeten sollte wegen der schlechteren Heilungsrate eine prolongierte antibiotische Therapie mit Amoxicillin ggfs. mit Clavulansäure durchgeführt werden (Hansen et al., 2006a, Hansen et al., 2006b. Curi et al., 2000) [146-148].

Weiterhin birgt die vermehrte und wiederholte Anwendung von Antibiotika bei der Therapie der IORN die Gefahr der Resistenzentwicklung (z.B. gegen Clindamycin) (Pigrau et al. 2009) [89].

5.4.2.2 Fakultative, ergänzende Maßnahmen

Als fakultative perioperative Begleitmaßnahmen können genannt werden:

- Änderung der Kostform in einem Stufenkonzept:
 - o Orale flüssige oder passierte Kostform bei begrenzter Belastbarkeit des OP-Feldes und kooperativen Patienten.

- Temporäre Umgehung der oralen Nahrungspassage durch Ernährungssonden (z.B. nasogastrale Ernährungssonde oder Gastrostoma) bei sehr begrenzter Belastbarkeit des Op-Feldes und/oder geringer Kooperationsmöglichkeit des Patienten.

5.5. **Rekonstruktion / Rehabilitation bei Kiefer- und Weichteildefekten**

Empfehlung 37:

Der Behandelnde soll das Rekonstruktionsverfahren individuell auswählen.
(Expertenkonsens 6/6)

Statement 9:

Die Geweberekonstruktion wegen ausgedehnter Defekte mittels mikrochirurgisch anastomosierter Transplantate stellt unter Abwägung der Risiken eine etablierte Methode dar.
(Expertenkonsens 6/6)

Die chirurgische Rekonstruktion bei Kiefer- und Weichteildefekten umfasst die Verwendung von Rekonstruktionsplatten, autologen Knochentransplantaten, regionalen Lappenplastiken und freien Gewebetransplantaten (*Pitak-Arnnop P. et al., 2008, Cheriex K. C. et al., 2013*) [78, 82]. Eine zunehmende Anzahl an Studien mit großen Patientenkollektiven verweist auf die erfolgreiche Rekonstruktion IORN-bedingter Defekte mittels mikrovaskulär gestielter Transplantate unter Verweis auf die erhöhte Komplikationsrate (ca. 10%) nach stattgehabter Tumorthherapie (*Santamaria E. et al., 1998, Chang D. W. et al., 2001., Ang E. et al., 2003, Okay D. et al., 2016, Lee M. et al., 2015, Zaghi S. et al., 2014, Cannady S. B. et al., 2011, Hirsch D. L. et al., 2008*) [138, 149-155].

5.6 **Rehabilitation der Kaufunktion / Zahnersatzversorgung**

Die Rehabilitation der Kaufunktion (insbesondere mittels Implantat-getragendem Zahnersatz) soll nicht Gegenstand dieser Leitlinie sein.

Bei geplanter implantatprothetischer kaufunktioneller Rehabilitation sollen entsprechend der S3-Leitlinie Implantat-Versorgung zur oralen Rehabilitation im Zusammenhang mit Kopf-Hals-Bestrahlung, die Vorteile der Implantatinsertion gegenüber dem relativen Risiko einer IORN abgewogen werden. Eine durchgemachte IORN stellt diesbzgl. eine ausgeprägte Indikationseinschränkung für die Implantatinsertion dar (*Schiegnitz E. et al., 2015*) [83].

6. **Indikationseinschränkungen**

Von den in dieser Leitlinie getroffenen Empfehlungen zur Prophylaxe, Prävention und / oder Behandlung einer IORN kann abgesehen werden, wenn übergeordnete Gründe

(z.B. palliative Behandlungssituation mit limitierter Lebenserwartung) dies medizinisch sinnvoll machen.

7. Zusammenfassung:

Die infizierte Osteoradionekrose der Kiefer (IORN) bei therapeutischer Bestrahlung im Kopf/Halsbereich ist eine schwerwiegende Therapiefolge, die wichtige Aspekte der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigen kann.

Sinnvoll, notwendig und wirksam sind Maßnahmen zur IORN-Prophylaxe vor Beginn der Strahlentherapie, zur IORN-Prävention unter/nach Strahlentherapie und zur Früherkennung der IORN im Rahmen der regulären hauszahnärztlichen Betreuung, ggf. unter Einbeziehung anderer Fachdisziplinen.

Zur Therapie der manifesten IORN können bei umschriebenen Befunden eine konservative Therapie oder die wenig invasive Operation zielführend sein. Zur Therapie der fortgeschrittenen IORN ist oft eine operative Therapie unter strengen Kautelen medizinisch notwendig.

8. Literatur

1. Beumer, J., et al., (1984). *Head Neck Surg*, **6**, 819-27.
2. Epstein, J.B., et al., (1987). *J Oral Maxillofac Surg*, **45**, 104-10.
3. Harris, M., (1992). *Br J Oral Maxillofac Surg*, **30**, 313-8.
4. Marx, R.E., (1983). *J Oral Maxillofac Surg*, **41**, 351-7.
5. Store, G., et al., (2000). *Clin Otolaryngol Allied Sci*, **25**, 378-84.
6. Beumer, J., 3rd, et al., (1979). *Head Neck Surg*, **1**, 301-12.
7. Marx, R.E., (1983). *J Oral Maxillofac Surg*, **41**, 283-8.
8. Morrish, R.B., Jr., et al., (1981). *Cancer*, **47**, 1980-3.
9. Schuurhuis, J.M., et al., (2015). *Oral Oncol*, **51**, 212-20.
10. Chrcanovic, B.R., et al., (2010). *Oral Maxillofac Surg*, **14**, 3-16.
11. Dai, T., et al., (2015). *J Craniofac Surg*, **26**, e175-9.
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF), (2016). *AWMF Registernummer 032-054OL*,
13. Studer, G., et al., (2016). *Strahlenther Onkol*, **192**, 32-9.
14. Thorn, J.J., et al., (2000). *J Oral Maxillofac Surg*, **58**, 1088-93; discussion 1093-5.
15. Tsai, C.J., et al., (2013). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **85**, 415-20.
16. Reuther, T., et al., (2003). *Int J Oral Maxillofac Surg*, **32**, 289-95.
17. Katsura, K., et al., (2008). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **105**, 731-8.
18. Koga, D.H., et al., (2008). *Oral Dis*, **14**, 40-4.
19. Nabil, S., et al., (2012). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **113**, 54-69.
20. Niewald, M., et al., (2013). *Radiat Oncol*, **8**, 227.
21. Raguse, J.D., et al., (2016). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **121**, 215-221 e1.
22. Kluth, E.V., et al., (1988). *J Prosthet Dent*, **59**, 194-201.
23. Zevallos, J.P., et al., (2009). *Cancer*, **115**, 4636-44.
24. Lee, I.J., et al., (2009). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **75**, 1084-91.
25. Monnier, Y., et al., (2011). *Otolaryngol Head Neck Surg*, **144**, 726-32.
26. Sulaiman, F., et al., (2003). *J Oral Maxillofac Surg*, **61**, 1123-31.
27. Cheng, V.S., et al., (1974). *Radiology*, **112**, 685-9.
28. Curi, M.M., et al., (1997). *J Oral Maxillofac Surg*, **55**, 540-4; discussion 545-6.
29. Friedman, R.B., (1990). *NCI Monogr*, 145-9.
30. Glanzmann, C., et al., (1995). *Radiother Oncol*, **36**, 94-100.
31. Goldwasser, B.R., et al., (2007). *J Oral Maxillofac Surg*, **65**, 2311-6.
32. Gowgiel, J.M., (1960). *J Dent Res*, **39**, 176-97.
33. Monroe, A.T., et al., (2016). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*,
34. Murray, C.G., et al., (1980). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **6**, 543-8.
35. Murray, C.G., et al., (1980). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **6**, 549-53.
36. Studer, G., et al., (2004). *Strahlenther Onkol*, **180**, 233-40.
37. De Felice, F., et al., (2016). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **122**, 28-34.
38. Ang, K.K., et al., (2001). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**, 571-8.
39. Cummings, B., et al., (2007). *Radiother Oncol*, **85**, 7-16.
40. Fu, K.K., et al., (2000). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **48**, 7-16.
41. Laszlo, A., et al., (2001). *Cancer Radiother*, **5**, 130-7.
42. Niewald, M., et al., (1996). *Br J Radiol*, **69**, 847-51.
43. Skladowski, K., et al., (2006). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **66**, 706-13.
44. Suwinski, R., et al., (2008). *Radiother Oncol*, **87**, 155-63.
45. Carl, W., et al., (1972). *Cancer*, **30**, 448-53.
46. Cheng, S.H., et al., (2006). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **66**, 992-1003.
47. Grant, B.P., et al., (1966). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, **96**, 28-36.
48. Hansen, H.J., et al., (2012). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **114**, e50-4.

49. Homma, A., et al., (2009). *Cancer*, **115**, 4705-14.
50. Madani, I., et al., (2009). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **73**, 424-32.
51. Notani, K., et al., (2003). *Head Neck*, **25**, 181-6.
52. Parliament, M., et al., (2005). *Int J Oral Maxillofac Surg*, **34**, 114-21.
53. Tong, A.C., et al., (1999). *Aust Dent J*, **44**, 187-94.
54. van den Broek, G.B., et al., (2006). *Radiother Oncol*, **81**, 143-50.
55. Ahmed, M., et al., (2009). *Med Dosim*, **34**, 217-24.
56. Bak, S.Y., et al., (2016). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **121**, 43-8.
57. Ben-David, M.A., et al., (2007). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **68**, 396-402.
58. de Arruda, F.F., et al., (2006). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **64**, 363-73.
59. De Maesschalck, T., et al., (2017). *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **274**, 517-526.
60. Eisbruch, A., et al., (2010). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **76**, 1333-8.
61. Huang, K., et al., (2008). *Cancer*, **113**, 497-507.
62. Jerezek-Fossa, B.A., et al., (2003). *Radiother Oncol*, **66**, 49-56.
63. Nguyen, N.P., et al., (2012). *Oral Oncol*, **48**, 653-7.
64. Studer, G., et al., (2006). *Strahlenther Onkol*, **182**, 331-5.
65. Thariat, J., et al., (2012). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **82**, 1858-65.
66. Wang, X., et al., (2011). *Nat Rev Clin Oncol*, **8**, 639-48.
67. Budach, V., et al., (2015). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **91**, 916-24.
68. Budach, V., et al., (2005). *J Clin Oncol*, **23**, 1125-35.
69. Brizel, D.M., et al., (1998). *N Engl J Med*, **338**, 1798-804.
70. Chronopoulos, A., et al., (2015). *J Craniomaxillofac Surg*, **43**, 837-46.
71. Cooper, J.S., et al., (2004). *N Engl J Med*, **350**, 1937-44.
72. Denis, F., et al., (2003). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **55**, 93-8.
73. Fallai, C., et al., (2006). *Tumori*, **92**, 41-54.
74. Huguenin, P., et al., (2004). *J Clin Oncol*, **22**, 4665-73.
75. Jeremic, B., et al., (2000). *J Clin Oncol*, **18**, 1458-64.
76. Racadot, S., et al., (2008). *Radiother Oncol*, **87**, 164-72.
77. Semrau, R., et al., (2006). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **64**, 1308-16.
78. Cheriex, K.C., et al., (2013). *J Reconstr Microsurg*, **29**, 69-75.
79. Chrcanovic, B.R., et al., (2010). *Oral Maxillofac Surg*, **14**, 81-95.
80. Gupta, P., et al., (2013). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, **65**, 140-3.
81. Bagan, J.V., et al., (2009). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, **14**, e616-9.
82. Pitak-Arnop, P., et al., (2008). *Eur J Surg Oncol*, **34**, 1123-34.
83. Schiegnitz E., A.-N.B., Grötz K. A., (2015). *AWMF-online*, **AWMF Registernummer: 007/089**,
84. Sawhney, R., et al., (2013). *Otolaryngol Head Neck Surg*, **148**, 54-8.
85. van der Geer, S.J., et al., (2016). *Acta Oncol*, **55**, 1318-1323.
86. Pollmann, L., et al., (1977). *Dtsch Zahnärztl Z*, **32**, 723-5.
87. Koka, V.N., et al., (1990). *J Laryngol Otol*, **104**, 305-7.
88. Mucke, T., et al., (2013). *J Cancer Res Clin Oncol*, **139**, 389-94.
89. Pigrau, C., et al., (2009). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **28**, 317-23.
90. Grötz K A , A.-N.B., Kutzner, J, Brahm R, Kuffner H-D, Wagner W, (2001). *Deutsch Zahnärztl Z*, **56**, 43-46.
91. Mealey, B.L., et al., (1994). *Compendium*, **15**, 442, 444, 446-52 passim; quiz 458.
92. Grötz, K.A., *Gemeinsame Empfehlung zur Zahnärztlichen Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung*, in *Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde) und DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Medizinische Physik und Strahlenbiologie)2002*.
93. Studer, G., et al., (2011). *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, **121**, 216-29.
94. Beumer, J., 3rd, et al., (1983). *Head Neck Surg*, **5**, 514-21.
95. Obinata, K., et al., (2003). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **95**, 246-50.
96. Lieshout, H.F., et al., (2014). *Clin Oral Investig*, **18**, 17-24.

97. Schweyen, R., et al., (2012). *Strahlenther Onkol*, **188**, 21-8.
98. Dreizen, S., et al., (1977). *J Dent Res*, **56**, 99-104.
99. Horiot, J.C., et al., (1977). *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, **78**, 385-96.
100. Horiot, J.C., et al., (1983). *Radiother Oncol*, **1**, 77-82.
101. Horiot, J.C., et al., (1991). *Rev Belge Med Dent (1984)*, **46**, 72-86.
102. Sennhenn-Kirchner, S., et al., (2009). *Clin Oral Investig*, **13**, 157-64.
103. Mucke, T., et al., (2016). *J Craniomaxillofac Surg*, **44**, 1689-1693.
104. Heibel, H., et al., (2005). *Mund Kiefer Gesichtschir*, **9**, 214-9.
105. McLeod, N.M., et al., (2010). *Br J Oral Maxillofac Surg*, **48**, 301-4.
106. Chuang, S.K., (2012). *J Evid Based Dent Pract*, **12**, 248-50.
107. Heyboer, M., 3rd, et al., (2013). *Undersea Hyperb Med*, **40**, 283-8.
108. Coulthard, P., et al., (2008). *Eur J Oral Implantol*, **1**, 105-10.
109. Fritz, G.W., et al., (2010). *J Oral Maxillofac Surg*, **68**, 2653-60.
110. Nabil, S., et al., (2011). *Int J Oral Maxillofac Surg*, **40**, 229-43.
111. Spiegelberg, L., et al., (2010). *J Oral Maxillofac Surg*, **68**, 1732-9.
112. Owosho, A.A., et al., (2015). *Oral Oncol*, **51**, e93-6.
113. Chan, K.C., et al., (2016). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, **121**, 666-72.
114. Deshpande, S.S., et al., (2015). *Clin Radiol*, **70**, 197-205.
115. Saito, N., et al., (2012). *Radiographics*, **32**, 1261-82; discussion 1282-4.
116. Store, G., et al., (1999). *Dentomaxillofac Radiol*, **28**, 295-300.
117. Watanabe, H., et al., (2011). *Eur J Radiol*, **77**, 397-402.
118. Marwan, H., et al., (2016). *J Oral Maxillofac Surg*,
119. Mitsimponas, K.T., et al., (2014). *Int J Clin Exp Pathol*, **7**, 496-508.
120. Calhoun, K.H., et al., (1988). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **114**, 1157-62.
121. Wong, J.K., et al., (1997). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **84**, 16-21.
122. D'Souza, J., et al., (2014). *Br J Oral Maxillofac Surg*, **52**, 356-62.
123. Delanian, S., et al., (2011). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **80**, 832-9.
124. Delanian, S., et al., (2005). *Head Neck*, **27**, 114-23.
125. Lyons, A., et al., (2014). *Br J Oral Maxillofac Surg*, **52**, 392-5.
126. McLeod, N.M., et al., (2012). *Br J Oral Maxillofac Surg*, **50**, 41-4.
127. Robard, L., et al., (2014). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, **131**, 333-8.
128. Bessereau, J., et al., (2010). *J Oral Maxillofac Surg*, **68**, 1907-10.
129. D'Souza, J., et al., (2007). *Int J Oral Maxillofac Surg*, **36**, 783-7.
130. Freiburger, J.J., et al., (2010). *J Oral Maxillofac Surg*, **68**, 1903-6.
131. Hampson, N.B., et al., (2012). *Cancer*, **118**, 3860-8.
132. Pasquier, D., et al., (2004). *Radiother Oncol*, **72**, 1-13.
133. Annane, D., et al., (2004). *J Clin Oncol*, **22**, 4893-900.
134. Sultan, A., et al., (2017). *Oncologist*, **22**, 343-350.
135. Bennett, M.H., et al., (2016). *Cochrane Database Syst Rev*, **4**, CD005005.
136. in *Cancer of the Upper Aerodigestive Tract: Assessment and Management in People Aged 16 and Over*. 2016: London.
137. Alam, D.S., et al., (2009). *Otolaryngol Head Neck Surg*, **141**, 196-201.
138. Chang, D.W., et al., (2001). *Head Neck*, **23**, 830-5.
139. Batinjan, G., et al., (2014). *Saudi Med J*, **35**, 1260-3.
140. Gallesio, G., et al., (2015). *J Craniofac Surg*, **26**, 731-6.
141. Page, E.E., et al., (2015). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, **68**, 98-103.
142. Scala, M., et al., (2010). *In Vivo*, **24**, 889-93.
143. Wu, G., et al., (2013). *J Surg Res*, **182**, 55-61.
144. Andrews, N., et al., (2001). *Aust Dent J*, **46**, 88-94.
145. Store, G., et al., (2005). *Int J Oral Maxillofac Surg*, **34**, 777-81.
146. Curi, M.M., et al., (2000). *Oral Oncol*, **36**, 294-9.
147. Hansen, T., et al., (2006). *Hum Pathol*, **37**, 61-7.
148. Hansen, T., et al., (2006). *Int J Oral Maxillofac Surg*, **35**, 1001-4.

149. Ang, E., et al., (2003). *Br J Plast Surg*, **56**, 92-9.
150. Cannady, S.B., et al., (2011). *Head Neck*, **33**, 424-8.
151. Hirsch, D.L., et al., (2008). *J Oral Maxillofac Surg*, **66**, 2545-56.
152. Lee, M., et al., (2015). *J Craniomaxillofac Surg*, **43**, 2026-33.
153. Okay, D., et al., (2016). *J Oral Maxillofac Surg*,
154. Santamaria, E., et al., (1998). *Plast Reconstr Surg*, **101**, 921-9.
155. Zaghi, S., et al., (2014). *Laryngoscope*, **124**, 1329-35.