

SIMON DAVID
 MARJANOWSKI
 ALEJANDRA MALDONADO
 BENOÎT SCHALLER
 JOHN-PATRIK MATTHIAS
 BURKHARD

Universitätsklinik für Schädel-,
 Kiefer- und Gesichtschirurgie,
 Inselspital, Universitätsspital
 Bern

KORRESPONDENZ

Dr. med. univ. Dr. med. dent.
 Simon David Marjanowski
 Universitätsklinik für Schädel-,
 Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Inselspital, Universitätsspital
 Bern
 Freiburgstrasse 18
 CH-3010 Bern
 Tel. +41 31 632 33 16
 Fax +41 31 632 19 90
 E-Mail:
 simon.marjanowski@insel.ch



Pentoxifyllin und Tocopherol

Die Bedeutung in der Behandlung der Osteoradionekrose –
 Literaturreview und Fallbericht

SCHLÜSSELWÖRTER

Osteoradionekrose, Radiotherapie, Pentoxifyllin,
 Tocopherol

Bild oben: Als konservativer Behandlungsansatz bei leichtgradiger Osteoradionekrose oder als Alternative, wenn kein chirurgischer Eingriff möglich oder erwünscht ist, scheinen die Ergebnisse der Therapie mit Pentoxifyllin und Tocopherol vielversprechend.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Osteoradionekrose (ORN) ist eine schwerwiegende Komplikation nach Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren und stellt aufgrund der schwierigen Therapie eine Herausforderung an den Behandler und den Patienten dar. Verschiedene nicht invasive Ansätze wurden zur Behandlung von geringgradigen ORN-Fällen bereits publiziert, jedoch ohne Etablierung eines Therapiestandards. Aufgrund des 2004 publizierten Ansatzes der ORN-Pathogenese – des sogenannten Radiatio-induzierten fibroatrophischen Pro-

zesses (RIF) – wurde ein neues Behandlungskonzept mit Pentoxifyllin und Tocopherol (PENTO) veröffentlicht. Vielversprechend scheinen die Ergebnisse der PENTO-Therapie als konservativer Behandlungsansatz bei leichtgradiger ORN oder als Alternative, wenn kein chirurgischer Eingriff möglich oder erwünscht ist. Die vorliegende Arbeit fasst den aktuellen Stand der Literatur zusammen und zeigt die Effektivität der PENTO-Therapie anhand eines Fallberichts.

Fallbericht

Anamnese

Jetziges Leiden

Wir berichten über eine 67-jährige Patientin, die sich mit progredienten Schmerzen im rechten Unterkiefer im Oktober 2018 zur weiteren Abklärung in der Sprechstunde der Klinik für Schädel-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Inselspitals Bern vorstellte.

Die Patientin berichtete über seit ungefähr 3 Monaten persistierende und seit einigen Tagen nun progrediente Schmerzen im Unterkiefer rechts. Trotz starken Schmerzmitteln, die sie jetzt mittlerweile regelmässig einnehmen müsse, seien die Beschwerden sowohl in Ruhe als auch bei der Nahrungsaufnahme zunehmend stärker geworden. Dadurch sei sie im Alltag und vor allem im Hinblick auf die Ernährung deutlich beeinträchtigt. Sie fühle sich abgeschlagen und antriebslos. An einen kausalen Zusammenhang der Beschwerden kann sie sich nicht erinnern. Vor 4 Monaten ging die 8-wöchige Radiotherapie zu Ende, die aufgrund eines Rezidivs eines Plattenepithelkarzinoms der Zunge rechts durchgeführt wurde. Insgesamt habe sie die Bestrahlung aber gut überstanden.

Die Patientin gibt einen Nikotinkonsum von 6 bis 10 Zigaretten pro Tag (kumulativ ca. 40 pack years) und gelegentlichen Alkoholkonsum an. Nebendiagnostisch liegt eine koronare Herzkrankheit seit 2017 vor mit Status nach Myokardinfarkt im November 2017. Seither nimmt die Patientin täglich Metoprolol 100 mg, Brilique 90 mg und Aspirin Cardio 100 mg ein. Allergien oder Medikamentenunverträglichkeiten werden keine angegeben.

Persönliche Anamnese

Vor 3 Jahren wurde bei der Patientin die Erstdiagnose eines mässig verhornenden Plattenepithelkarzinoms am Zungenrand rechts (pT1, pN0, cM0, G2, Stadium I) gestellt. Es erfolgte eine chirurgische Tumoresektion (pT1, pN0, cM0, G2, Stadium I nach UICC-TNM Edition 8, 2017) und eine beidseitige Halslymphknotenentfernung. In der regulären Tumornachsorgeuntersuchung zeigte sich im Januar 2018 eine erneute malignom-suspekte Läsion am Zungenrand rechts, die mittels Knipsbiopsie das Tumorzidiv bestätigte (rcT2, rcN2b, cM0, G2, Stadium IVa nach UICC-TNM Edition 8, 2017). Daraufhin wurde von März 2018 bis Mai 2018 eine perkutane Radiotherapie mit insgesamt 70 Gray (Gy) durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die Bestrahlung mit 50 Gy auf den elektiven Lymphabfluss zervikal rechts (Einzeldosis à 2 Gy) sowie konkomitierend die Immuntherapie mit Cetuximab (Erbix, Merck AG, Schweiz).

Status/Befunde

Klinisch

Extraoral zeigte sich eine schwache Rötung der rechten Gesichtshälfte bei unauffälligen Narbenverhältnissen zervikal beidseits. Keine Hypästhesie, keine eingeschränkte Mundöffnung. Enoral imponierte im Bereich des Alveolarkammes distal zum aufsteigenden Unterkieferast ein ca. 1,5 × 0,8 mm grosser schmerzhafter Schleimhautdefekt mit nekrotischen Gewebsteilen sowie freiliegendem Knochen.

Weitere Befunde:

- Die übrige Mundschleimhaut präsentierte sich reizlos, rosig und gut durchblutet.
- Es fanden sich keine tastbaren Raumforderungen sowohl in der Mundhöhle als auch im Halsbereich.

- sanierungsbedürftige Restdentition mit Druckknopfprothese im Oberkiefer
- Unterkieferprothese mit insuffizientem Halt

Radiologisch

Das durchgeführte Orthopantomogramm (Oktober 2018) zeigte eine Atrophie des Alveolarkammes im rechten Unterkiefer mit einer ossären Aufhellung bzw. Transparenzsteigerung, in regio 46–47 (Abb. 1). Restbezahnung im Unterkiefer der Zähne 44, 43 und 33. Zahn 33 weist eine insuffiziente Wurzelfüllung mit inseriertem Kugelankerelement auf.

Verlauf/Therapie

In derselben Sitzung wurde eine Knochenbiopsie bei hochgradigem Verdacht auf eine ORN entnommen. Bis zur Besprechung der histopathologischen Resultate wurde eine Chlorhexidin-0,2%-Mundspülung zur Unterstützung der Mundhygiene mitgegeben.

Die Patientin stellte sich nach einer Woche zur Besprechung der histopathologischen Resultate vor, wo sich der initiale Verdacht auf eine ORN bestätigte. Der klinische und der radiologische Befund entsprachen einer ORN Grad II nach Notani. Das Vorliegen eines Karzinoms wurde durch das Fehlen einer Dysplasie oder Malignität widerlegt. Zur genauen Beurteilung des Strahlenfeldes sowie der applizierten Strahlendosis (Gesamtdosis) wurden die ISO-Dosen von den Kollegen der Radioonkologie angefordert (Abb. 2).

Aufgrund des deutlich reduzierten Allgemeinzustandes der Patientin entschieden wir uns gemeinsam für eine konservative, minimal-invasive Therapie. Dieses Vorgehen bestand aus regelmässigen Spülungen bei uns auf der Poliklinik mit H₂O₂ und Chlorhexidin 0,2%, lokalem Débridement der nekrotischen Wundränder und Knochenanteile sowie der systemischen Thera-

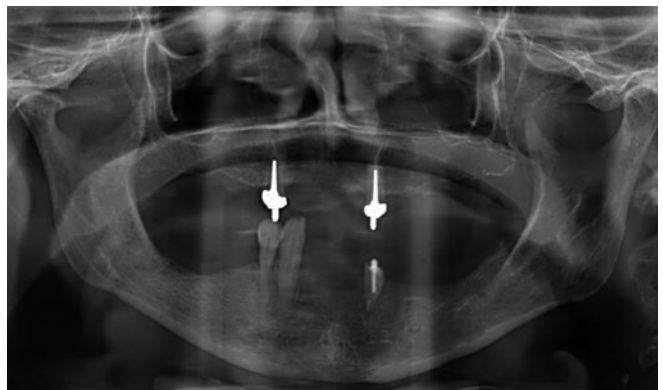


Abb. 1 Orthopantomogramm bei der Erstvorstellung

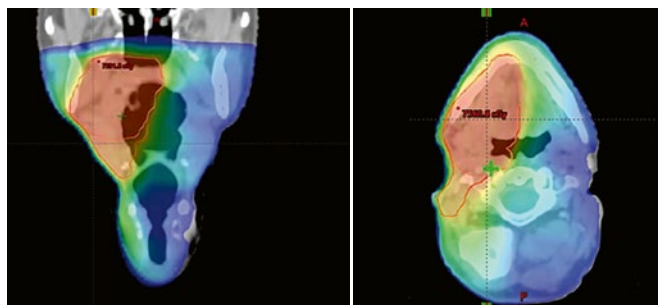


Abb. 2 Bestrahlungsfeld mit Angaben der ISO-Dosierung (koronare und axiale Ansicht)

pie mit Pentoxifyllin 400 mg morgens und abends (Pentoxi-Mepha® Ret Tabl 400 mg, Mepha Pharma AG) und Tocopherol 800 IE morgens (Evit® Kaps 800 IE, Vita Health Care AG). Zusätzlich erfolgte die Anweisung zur Mundspülung mit Chlorhexidin 0,2% (Streuli Pharma AG) 2- bis 3-mal täglich zu Beginn und nach ca. 3 Monaten Reduktion auf einmal täglich sowie die Instruktion zur lokalen Applikation von Plak Out Gel (KerrHawe SA) auf die Läsion ebenfalls für die ersten 3 Monate. Initial wurde einmalig eine 10-tägige Einnahme von Co-Amoxi Mepha Disp Tabl 625 mg (Amoxicillin, Clavulansäure) verordnet.

In den engmaschigen wöchentlichen Verlaufskontrollen zeigte sich eine progrediente Weichteilrehabilitation. Die Patientin zeigte keine Nebenwirkungen von der einzunehmenden Medikation. Die Schmerzreduktion konnte bereits nach einigen Wochen beobachtet werden, bis auf die lokale, gelegentliche Gewebeanfrischung mit dem scharfen Löffel und der begleitenden Spültherapie mit Chlorhexidin 0,2% und H₂O₂. Die vollständige Wiedererlangung einer intakten Mundschleimhaut ohne Hinweis auf Dehiszenz oder Fistelbildung bei remittierter Schmerzsymptomatik zeigte sich insgesamt nach 11-monatiger (Oktober 2018 bis Juli 2019) lokaler und systemischer Therapie (Abb. 3a und 3b). Daraufhin wurden jegliche therapeutischen Massnahmen gestoppt. Anschliessend erfolgten drei monatliche Kontrollen zur weiteren Beobachtung. Da die Patientin beschwerdefrei blieb, fand im März 2020 die Abschlusskontrolle statt, 6 Monate nach Beendigung der therapeutischen Medikamenteneinnahme.

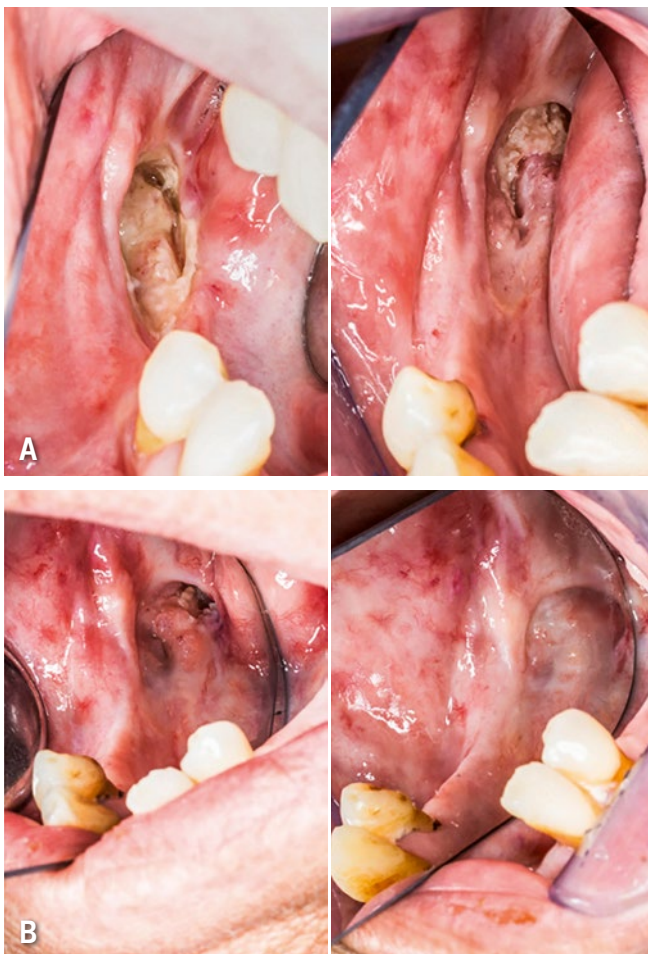


Abb. 3 Klinischer Verlauf unter PENTO-Therapie und lokalen Débridements
A: Aufnahme bei Erstuntersuchung (links), nach 3 Monaten (rechts)
B: nach 7 Monaten (links), nach 12 Monaten Behandlung (rechts)

Diskussion

Die Osteoradionekrose des Kiefers (ORN) ist eine schwerwiegende Komplikation nach Radiotherapie bei der Behandlung von malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die ORN wird als eine seit 3 Monaten durch die Mukosa oder Haut freiliegende Knochenstelle ohne Heilungstendenz, nach vorangegangener Radiotherapie bei fehlendem Nachweis eines Tumorrezidivs, definiert (REGAUD 1922; HARRIS 1992). Die Definition ist jedoch unvollständig, da sich eine ORN radiologisch auch als pathologische Fraktur mit klinisch intakter Schleimhaut oder Haut präsentieren kann. Die Inzidenz beläuft sich je nach Literaturangabe auf 2% bis 22% (LYONS & GHAZALI 2008; NABIL & SAMMAN 2012). Im Gegensatz zum relativ gut vaskularisierten Oberkiefer besteht der Unterkiefer hauptsächlich aus kortikalem Knochen, der im Wesentlichen von einer einzigen arteriellen Blutversorgung (Arteria alveolaris inferior) bei fehlenden Kollateralgefässen versorgt wird, wodurch er einem erhöhten Risiko einer ischämischen Nekrose ausgesetzt ist (RICE ET AL. 2015). Das Auftreten einer ORN ist wenige Monate bis zu mehreren Jahren nach einer Bestrahlung möglich (LYONS & GHAZALI 2008).

Verschiedene Risikofaktoren können die Entwicklung einer ORN begünstigen. Häufig ist eine Zahnextraktion oder eine Prothesendruckstelle vor oder nach einer Radiotherapie ursächlich. Weitere kausale Faktoren wie die kumulative Strahlendosis über 60 Gray (Gy), die Art der Radiotherapie sowie eine schlechte Mundhygiene mit konsekutiver Begünstigung parodontaler Erkrankungen und fortgesetzter Alkohol- und Nikotinkonsum sind beschrieben (HE ET AL. 2020).

Die Diagnose einer ORN basiert in erster Linie auf der Patientengeschichte und den klinischen Befunden. Per Definition liegt eine ORN vor, wenn sich klinisch eine Schleimhaut- oder Hautdehiszenz mit freiliegendem Knochen, eine oroantrale Fistelbildung mit oder ohne Pussekretion oder radiologisch eine pathologische Fraktur zeigt. Die meisten Patienten berichten über lokale Schmerzen, Schwellung, Dysästhesie (Sensibilitätsstörungen), Halitosis (Mundgeruch) und Trismus (Kiefersperre) (LYONS & GHAZALI 2008; HE ET AL. 2020). Radiologische Befunde sind häufig in den frühen Stadien der ORN nicht eindeutig. Darüber hinaus kann die ORN auch im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit in der Bildgebung erschwert erkennbar sein. Erhöhte Dichtewerte sowie Sklerosezonen, periostale Verdickung, diffuse Strahlendurchlässigkeit, fleckige Bereiche und Sequestrierung weisen auf das Vorliegen einer ORN hin. Als Bildgebung der Wahl dient die Computertomographie (CT) oder das digitale Volumentomogramm (DVT). Eine einheitliche Klassifikation mit entsprechendem Behandlungskonzept existiert aufgrund der Hypothesenvielfalt nicht und variiert je nach Schweregrad der ORN. Die 2003 publizierte Klassifikation von Notani et al. ist die am häufigsten verwendete in der Literatur (Tab. I) (NOTANI ET AL. 2003).

Die Pathophysiologie der ORN wird noch immer kontrovers diskutiert. Vier Hypothesen wurden bereits beschrieben, wobei initial eine Reihe von lokalen Verletzungen und bakteriellen Infektionen im Zusammenhang mit der Bestrahlung für die Entstehung einer ORN verantwortlich gemacht wurden (WATSON & SCARBOROUGH 1938; MEYER 1970). Deshalb wurde die Antibiotikatherapie gemeinsam mit der chirurgischen Resektion des befallenen Knochens als die Therapie der Wahl propagiert (MCCAUL 2014). 1983 beschrieb Marx die «Triple-H»-Hypothese (hypozellulär, hypoxisch und hypovaskulär), die die ORN als Folge einer mikrovaskulären Schädigung des Knochens mit konsekutiver Verminderung der Durchblutung sieht (MARX 1983), weswegen die Behandlung mittels hyperbarer Sauerstofftherapie (HBO) als

Tab. I Klassifikation der Osteoradionekrose nach NOTANI ET AL. 2003

Stadium/Grad	Klinische und radiologische Merkmale
1	Histologisch gesicherte Osteoradionekrose (ORN) beschränkt auf den Alveolarkamm
2	ORN limitiert auf den Alveolarkamm oder Unterkiefer über dem Level des Canalis mandibulae
3	ORN mit Ausbreitung bis unterhalb des Canalis mandibulae und/oder Hautfistel und/oder pathologische Fraktur

aussichtsreich angepriesen wurde (RICE ET AL. 2015; MCCAUL 2014). Die dritte Hypothese geht von einer Radiatio-induzierten Unterdrückung des Osteoklasten-vermittelten Knochenumsatzes aus, ähnlich der Theorie zur Entstehung einer Medikamenten-assoziierten Osteonekrose (MCCAUL 2014). Die vierte und neuste Hypothese wurde von Delanian & Lefaix 2004 publiziert und basiert auf den histopathologischen Merkmalen der Erkrankung. Die Autoren wiesen dabei auf einen fibroatrophyischen Prozess des bestrahlten Gewebes hin (DELANIAN & LEFAIX 2004). Die ionisierende Strahlung verursacht eine Zerstörung der Endothelzellen und eine chronische Entzündung, was durch die dabei ausgeschütteten Zytokine zu einer abnormalen Aktivität der Myofibroblasten und zu einem Fibrosierungsprozess der extrazellulären Matrix führt. Im Verlauf gehen die Myofibroblasten durch Apoptose zugrunde, wobei das fibroatrophyische Gewebe zurückbleibt. Dieses «minderwertige» Gewebe hält physisch-chemischen Traumata nur unzureichend stand, wodurch die Entwicklung einer ORN begünstigt werden kann (LYONS & GHAZALI 2008).

Dieses neue Verständnis der Entstehung der ORN eröffnete neue Therapieansätze. Pentoxifyllin und Tocopherol (PENTO) wirken antifibrotisch und antioxidativ und zeigen vielversprechende Resultate in der konservativen Therapie einer ORN (NGUYEN ET AL. 2019). Wenige Studien wurden bisher publiziert. Die vorliegende Studie fasst den aktuellen Stand der Literatur zusammen und zeigt die Effektivität der PENTO-Therapie anhand eines Fallberichts.

Das Management der Osteoradionekrose mit sowohl konservativen als auch chirurgischen Therapieansätzen wird nach wie vor kontrovers diskutiert, wobei eine vereinheitlichte Therapieempfehlung bis heute fehlt. Typischerweise liegt in frühen Stadien der ORN eine nur kleine, nicht heilende Läsion vor, sodass ein konservatives Prozedere mit analgetischer und antibiotischer Therapie und zusätzlicher lokaler Anwendung antiseptischer Mundspüllösungen gewählt wird. Zudem fördert ein oberflächliches Débridement oder eine Sequesterektomie die gewünschte Weichteildeckung. Über die Hälfte dieser Läsionen im Frühstadium können mit diesem Vorgehen therapiert werden, wobei eine ausgezeichnete Mundhygiene seitens des Patienten obligat ist (RICE ET AL. 2015).

Auf Basis der «Triple-H»-Theorie wird die hyperbare Sauerstofftherapie durchgeführt. Es wird angenommen, dass die HBO den Sauerstoffgradienten im Blut erhöht und somit die Diffusion in das hypoxische Gewebe verbessert und zudem die Angiogenese durch die Expression von Wachstumsfaktoren (u.a. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, VEGF) und die Osteogenese stimuliert werden soll. Die Wirksamkeit der HBO ist jedoch in der Literatur umstritten und wird nicht als Monotherapie der ORN empfohlen, sondern viel mehr als adjuvante Therapie zu anderen Behandlungsregimen gesehen (HE ET AL. 2020).

Die neuen Erkenntnisse zur Pathogenese der ORN betreffend die Theorie einer RIF scheint mit der Verschreibung von Pentoxifyllin und Tocopherol (PENTO) ein vielversprechender Therapieansatz zu sein (MCCAUL 2014). Pentoxifyllin (PEN) ist ein Methylxanthin-Derivat, das in der Angiologie für die Behandlung der peripher arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) eingesetzt wird. Durch seine Wirkung wird eine Vasodilatation erreicht sowie die Blutviskosität reduziert, was die Verbesserung des peripheren Blutflusses ermöglichen soll (SEO ET AL. 2020). PEN inhibiert zudem Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin 1 (IL-1), Fibroblast Growth Factor (FGF) und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) und reduziert die Fibroblastenaktivität (PAREEK ET AL. 2016). Relevante Medikamenteninteraktionen sind bisher keine beschrieben worden. Lediglich wurden die Wirkungssteigerung anderer Xanthine (z.B. Theophyllin) sowie die Erhöhung der Blutungsneigung bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin) beobachtet (PAREEK ET AL. 2016).

Tocopherol (TO), ein fettlösliches Vitamin-E-Präparat, spielt eine wichtige Rolle als Antioxidans bei der Beseitigung von freien Radikalen, die im Gewebe – beispielsweise durch ionisierende Strahlung – schwere Zellschäden hervorrufen können. Zusätzlich wird TO eine gewisse antifibrotische Wirkung nachgesagt (MCCAUL 2014; PAREEK ET AL. 2016).

Grundsätzlich wird die Einnahme von PENTO gut vertragen und weist praktisch keine Nebenwirkungen auf (DELANIAN & LEFAIX 2004; SEO ET AL. 2020; DELANIAN ET AL. 2005; HAYASHI ET AL. 2015; BOHN ET AL. 2016; KAHENASA ET AL. 2012). Über milde unerwünschte Wirkungen, die primär den Gastrointestinaltrakt betreffen (beispielsweise Nausea oder Magenirritationen), wurde berichtet (PATEL ET AL. 2016). Zudem wurde von einigen Patienten die erschwerte Einnahme der Tabletten aufgrund deren Grösse angegeben (PATEL ET AL. 2016; MCLOED ET AL. 2012).

In präklinischen Studien und Phase-II-Studien konnte bei der Anwendung von PENTO eine über 50%ige Reduktion der durch die Bestrahlung hervorgerufenen Hautfibrosierung nachgewiesen werden (PAREEK ET AL. 2016). Diese Ergebnisse werden von anderen Studien aber widerlegt (GOTHARD ET AL. 2004). Die Kombination von PEN und TO erzeugt im Tierversuch eine synergistische Wirkung, die dem RIF-Prozess stärker entgegenzuwirken scheint, als bei Monotherapie (NGUYEN ET AL. 2019). Der genaue pharmakologische Mechanismus ist bisher nicht erklärt (DELANIAN & LEFAIX 2004).

Seit 2004 sind bereits mehrere retrospektive Studien und Fallberichte mit vielversprechenden Resultaten durchgeführt worden, die die PENTO-Therapie als unterstützende (SEO ET AL. 2020; BOHN ET AL. 2016; PATEL ET AL. 2016) oder alleinige (DELANIAN ET AL. 2005; HAYASHI ET AL. 2015; KAHENASA ET AL. 2012; MCLEOD ET AL. 2012; BREIK ET AL. 2019) Therapieform beschreiben (siehe dazu Tab. II). DELANIAN & LEFAIX (2004) zeigten in einer prospektiven, experimentellen Studie eine komplette Remission bei 16 von 18 behandelten ORN-Patienten, nachdem 10 Patienten mit PENTO und 8 Patienten mit PENTO-Clodronat behandelt worden waren. SEO ET AL. (2020) zeigten, dass durch eine alleinige PENTO-Therapie eine komplette Remission der Erkrankung bei einem ORN-Patienten mit Notani Grad II stattfand. Aktuell fehlen jedoch randomisierte Fall-Kontroll-Studien mit grossen Fallzahlen. Ausserdem ist ein Vergleich aufgrund der diversen Studiendesigns schwer möglich.

Eine kürzlich erschienene Literaturübersicht und Meta-Analyse konnte eine komplette Remission der ORN in 60% der Fälle oder zumindest eine signifikante Verbesserung des Krankheits-

Tab. II Literaturübersicht

Autoren-schaft	Studientyp	Patienten-anzahl	Klassifi-kation	Therapie	Einnahmedauer	Resultate
DELANIAN ET AL. 2005	Prospektive, experimentelle Studie	18	Epstein I–III	10 PENTO 8 PENTOCLO	Median: 6 Monate	– Totale durchschnittliche Regression der Knochenexposition bei 84% der Fälle – Vollständige Schleimhautabheilung bei 89% (16/18)
KAHENASA ET AL. 2012	Fallbericht	1	–	PENTO	6 Monate	– Vollständige Schleimhautabheilung und homogene Knochenstruktur im OPT nach 6 Monaten
MCLEOD ET AL. 2012	Retrospektive Fallserien	12	Epstein I–III	PENTO	4–46 Monate	– Die Epstein-Klassifikation verbesserte sich bei 5 Patienten, blieb bei 5 unverändert und verschlechterte sich bei 2 Patienten.
HAYASHI ET AL. 2015	Retrospektive Fallserien	13	–	PENTO	Durchschnitt: 13,5 Monate	– Verbesserung und Abheilung bei 84% (11/13)
BOHN ET AL. 2016	Fallberichte	3	–	PENTO +/- CHIR/AB	3, 4, 6 Monate	– Abheilung oder Verbesserung der Knochenexposition
PATEL ET AL. 2016	Retrospektive Fallserien	62 (45 follow-up-Patienten)	Notani I–III	PENTO +/- CHIR/AB/ HBO	Durchschnitt: 237 Tage	– Abheilung oder Progressionsstopp bei 71% (32/45)
BREIK ET AL. 2019	Fallberichte	2	Notani III	PENTO	Fall 1: 6 Monate Fall 2: 12 Monate	– Verschluss der orokutanen Fistel – Keine Schmerzsymptomatik – Knochenwachstum im Frakturspalt
KOLOKYTHAS ET AL. 2019	System. Review und Meta-Analyse	7 Studien	Epstein I–III Notani I–III	PENTO +/- CHIR/AB/ HBO	Empfehlung: 6 Monate	– Komplette Remission der ORN in 60% der Fälle
SEO ET AL. 2020	Retrospektive Fallserien	8	Notani I–III	PENTO +/- CHIR	56–315 Tage	– Signifikante Zunahme der Knochendichte auf OPT bei > 90 Tagen PENTO-Einnahme

zustandes zeigen. Jedoch stellen nicht nur die kleinen Fallzahlen, sondern auch diverse einflusshabende Begleitfaktoren wie eine zusätzliche Medikation neben dem PENTO-Protokoll eine Schwäche der Studie dar. In 3 der 7 Studien wurde zusätzlich zu PENTO Clodronat (PENTOCLO) oder Doxycycline verabreicht (KOLOKYTHAS ET AL. 2019). Beim PENTOCLO-Regime wird das PENTO-Protokoll um das Bisphosphonat Clodronat erweitert, das speziell bei höhergradigen oder refraktären ORN-Stadien jeweils eine komplette Remission erzielen konnte (DELANIAN ET AL. 2005; DELANIAN ET AL. 2011). Dennoch fehlt die Evidenz für einen Mehrwert des Clodronat bisher. Ebenfalls fehlt die Evidenz für eine antibiotische Begleittherapie bei einer manifesten ORN (LYONS & GHAZALI 2008; HE ET AL. 2020). Lediglich bei Vorliegen einer infizierten ORN ist eine systemische oder perorale Antibiotikatherapie evident, wobei meistens gleichzeitig eine chirurgische Infektbehandlung mittels Entlastungen notwendig wird (DELANIAN ET AL. 2005; PATEL ET AL. 2016).

Gemäss der aktuellen Literaturlage konnten die erfolgreichsten Resultate der PENTO-Therapie in gering bis mittelgradigen ORN-Stufen (Notani I–II) erzielt werden (MARTOS-FERNANDEZ ET AL. 2018). In fortgeschrittenen Stadien (Grad III) oder in refraktären ORN-Fällen ist weiterhin die chirurgische Knochenresektion vorzuziehen (RICE ET AL. 2015; KOLOKYTHAS ET AL. 2019; MARTOS-FERNANDEZ ET AL. 2018). Bei ORN im Frakturstadium bzw. bereits vorhandener pathologischer Fraktur verhalf die PENTO-Therapie zu einer vollständigen Frakturkonsolidierung oder zumindest zu einem Progressionsstopp der ORN (MCLEOD ET AL. 2012; BREIK ET AL. 2019). Dennoch sollte die Wirksamkeit einer alleinigen Gabe von PENTO zur Therapie fortgeschrittener ORN-Schweregrade mit Vorsicht bewertet werden, weil aufgrund diverser Klassifika-

tionssysteme der ORN-Stadien sowie in der Literatur heterogen verwendeten Schweregradeinteilungen ein Vergleich der Resultate nur bedingt möglich ist. Die Evidenz über den Effekt der Therapie fehlt nach wie vor (SEO ET AL. 2020; DELANIAN ET AL. 2005; MCLEOD ET AL. 2012; BREIK ET AL. 2019).

Zu welchem Zeitpunkt und wie lange eine PENTO-Therapie durchgeführt werden sollte, bleibt ebenfalls umstritten. SEO ET AL. (2020) empfiehlt eine mindestens zweimonatige PENTO-Therapie, da signifikante Unterschiede in der Knochendichtemessung erst nach einer gewissen Therapiedauer nachzuweisen sind. Die Autoren untersuchten zwei Gruppen (1: PENTO unter 90 Tagen, 2: PENTO über 90 Tage), wobei in der Gruppe 2 eine signifikante Zunahme der Knochendichte – gemessen anhand OPT vorher/nachher – bei einer Behandlung von über 90 Tagen festgestellt werden konnte. Allerdings variieren in der Literatur die angegebenen Therapieschemata bezüglich Dauer und Beginn einer Behandlung zwischen 3 und 46 Monaten (siehe Tab. II) (DELANIAN ET AL. 2005; HAYASHI ET AL. 2015; BOHN ET AL. 2016; KAHEENASA ET AL. 2012; PATEL ET AL. 2016; MCLEOD ET AL. 2012; BREIK ET AL. 2019). Eine andere Meta-Analyse empfiehlt eine Dauermedikation von 6 Monaten und deren Fortsetzung solange Heilungsfortschritte ersichtlich sind (KOLOKYTHAS ET AL. 2019).

Ob bei Risikopatienten mit vorangegangener Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich vor dentoalveolärer Chirurgie eine prophylaktische PENTO-Gabe erfolgen sollte, ist aus der aktuellen Literatur nicht ersichtlich (LYONS & GHAZALI 2008; HE ET AL. 2020). Derzeit scheint die effektivste Massnahme zur Verhinderung einer ORN die regelmässige Zahnkontrolle und die Fokussanierung vor Bestrahlung zu sein, zudem wirken ein Rauchstopp sowie die Vermeidung von übermässigem Alkoholkonsum und

eine penible Mundhygiene als präventive Massnahmen unterstützend (RICE ET AL. 2015).

Somit bleibt die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten, Hausärzten, MKG-Chirurgen, HNO-Ärzten und Radioonkologen von grösster Wichtigkeit, um Patienten nach Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich bei der Prävention und Früherkennung sowie bei der Therapie von ORN bestmöglich betreuen zu können.

Fazit

Neue Erkenntnisse über die Radiatio-induzierte fibroatrophische (RIF) Pathogenese der ORN eröffnen das antioxidative und antifibrotische Behandlungskonzept mit PENTO. Diese nicht invasive, leicht zugängliche und gut verträgliche Therapieform ermöglicht eine komplette Remission von gering- bis mittelgradigen ORN-Fällen. Wie auch dieser Fallbericht aufzeigt, können dadurch ausgedehnte chirurgische Eingriffe vermieden werden. Auch bei fortgeschrittenen Fällen, bei denen kein invasiver Eingriff mehr erwünscht oder möglich ist, kann PENTO eine alternative oder additive Therapiemodalität darstellen. Weitere prospektive, randomisiert kontrollierte klinische Studien mit einer einheitlichen Klassifizierung der ORN sind nötig, um die Wirksamkeit der PENTO-Therapie zu bestätigen und somit die Indikationsstellung zu rechtfertigen.

Literatur

- BOHN J C, SCHUSSEL J L, STRAMANDINOLI-ZANICOTTI R T, SASSI L M: Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol – report of three cases. *Oral Maxillofac Surg* 20: 97–101 (2016)
- BREIK O, TOCACIU S, BRIGGS K, TASFIA SAIEF S, RICHARDSON S: Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48: 1022–1027 (2019)
- BRIERLEY J D, MARY K, GOSPODAROWICZ M K: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Edition, Wiley-Blackwell, Oxford (2017)
- DELANIAN S, CHATEL C, PROCHER R, DEPOND J, LEFAIX J L: Complete Restoration of Refractory Mandibular Osteoradionecrosis by Prolonged Treatment with a Pentoxifylline-Tocopherol-Clodronate Combination (PENTOCLO): A Phase II Trial. *Int J Radiat Oncol* 80: 832–839 (2011)
- DELANIAN S, DEPOND J, LEFAIX J L: Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head Neck* 27: 114–123 (2005)
- DELANIAN S, LEFAIX J L: The radiation-induced fibro-atrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol* 73: 119–131 (2004)
- GOTHARD L, CORNES P, EARL J, HALL E, MACLAREN J, MORTIMER P, PEACOCK J, PECKITT C, WOODS M, YARNOLD J: Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 73: 133–139 (2004)
- HARRIS M: The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 30: 313–318 (1992)
- HAYASHI M, PELLEGER M, CHUNG E, SUNG E: The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dent* 35: 268–271 (2015)
- HE Y, MA C, HOU J, LI X, PENG X, WANG H, WANG S, LIU L, LIU B, TIAN L, LIU Z, LIU X, XU X, ZHANG D, JIANG C, WANG J, YAO Y, ZHU G, BAI Y, SUN C, LI J, HE S, WANG C, ZHANG Z, QIU W: Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 49: 411–419 (2020)
- KAHENASA N, SUNG E C, NABILI V, KELLY J, GARETT N, NISHIMURA I: Resolution of pain and complete healing of mandibular osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113: 18–23 (2012)
- KOLOKYTHAS A, RASMUSSEN J T, 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* 48: 173–180 (2019)
- LYONS A, GHAZALI N: Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46: 653–660 (2008)
- MARTOS-FERNANDEZ M, SAEZ-BARBA M, LOPEZ-LOPEZ J, ESTRUGO-DEVESA A, BALIBREA-DEL-CASTILLO J M, BESCOS-ATIN C: Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125: 431–439 (2018)
- MARX R: Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 41(5): 283–288 (1983)
- MCCAUL J A: Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 26: 247–252 (2014)
- MCLEOD NMH, PRATT C A, MELLOR T K, BRENNAN P A: Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50: 41–44 (2012)
- MEYER I: Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg* 28(1): 17–26 (1970)
- NABIL S, SAMMAN N: Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113: 54–69 (2012)
- NGUYEN TTH, EO M Y, SEO M H, MYOUNG H, KIM S M, LEE J H: Effects of pentoxifylline and tocopherol on a rat-irradiated jaw model using micro-CT cortical bone analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 276: 3443–3452 (2019)
- NOTANI K, 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* 25: 181–186 (2003)
- PAREEK P, SAMDARIYA S, SHARMA A, GUPTA N, SHEKHAR S, KIRUBAKARAN R: Pentoxifylline and vitamin E alone or in combination for preventing and treating side effects of radiation therapy and concomitant chemoradiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(3): doi.org/10.1002/14651858.CD012117
- PATEL V, GADIWALLA Y, SASSOON I, SPROAT C, KWOK J, MCGURK M: Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54: 342–345 (2016)
- REGAUD C: Sur la necrose des os atteinte par un processus cancreux et traites par les radiations. *Compt Rend Soc Biol* 87: 629 (1922)
- RICE N, POLYZOIS I, EKANAYAKE K, OMER O, STASSEN L F A: The management of osteoradionecrosis of the jaws – A review. *Surgeon* 13: 101–109 (2015)
- SEO M H, EO M Y, MYOUNG H, KIM S M, LEE J H: The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 46: 19–27 (2020)
- WATSON W L, SCARBOROUGH J E: Osteoradionecrosis in intraoral cancer. *Am J Roentgenol* 40: 524–534 (1938)

Interessenkonflikt

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Abstract

MARJANOWSKI S D, MALDONADO A, SCHALLER B, BURKHARD J P M: **Pentoxifylline and tocopherol – The importance in the treatment of osteoradionecrosis – Literature review and case report** (in German). *SWISS DENTAL JOURNAL SSO* 131: 713–718 (2021)

Osteoradionecrosis (ORN) is a serious complication after radiotherapy for head and neck cancer and is a challenging condition for both the therapist and the patient because of its difficult treatment. Different non-invasive approaches have been published for the treatment of low-grade ORN cases without establishing a standard regimen for treatment. Based on the approach of ORN pathogenesis, the so-called radiatio-induced fibroathrophic process (RIF), a new treatment concept with pentoxifylline and tocopherol (PENTO) has been published. The results of PENTO therapy seem promising as a conservative treatment approach for mild ORN or as an alternative when surgical intervention is not possible or desired. The present study summarizes the current state of the literature and shows the effectiveness of PENTO therapy based on a case report.