

STUDER GABRIELA<sup>1</sup>  
GLANZMANN CHRISTOPH<sup>1</sup>  
STUDER STEPHAN P<sup>2</sup>  
GRÄTZ KLAUS W<sup>2</sup>  
BREDELL MARIUS<sup>2</sup>  
LOCHER MICHAEL<sup>3</sup>  
LÜTOLF URS M<sup>1</sup>  
ZWAHLEN ROGER A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>3</sup> Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Kieferchirurgie, Poliklinik für Orale Chirurgie, ZZMK, Universität Zürich

#### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Gabriela Studer, LA  
RadioOnkologie AN 16  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich  
E-Mail: gabriela.studer@usz.ch  
Tel. 044 255 29 31  
Fax 044 255 45 47

Schweiz Monatsschr Zahnmed 121:  
223–229 (2011)

Zur Veröffentlichung angenommen:  
18. August 2010

# Risiko-adaptierte Zahn- sanierung vor Intensitäts- modulierter Radiotherapie (IMRT)

## Resultate

Schlüsselwörter: Zahnsanierung vor Bestrahlung, Radio-Osteonekrose

**Zusammenfassung** *Hintergrund:* An der Klinik für Radio-Onkologie am Universitäts-Spital Zürich (USZ) werden Kopf-Hals-Tumor-(KHT-)Patienten/-innen seit 01/2002 mit Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) behandelt (n > 800). Diese Methode erlaubt eine verbesserte Schonung der tumornahen Normalgewebe. Im Kopf-Hals-Bereich konnte so – nebst der Reduktion der Rate höhergradiger Xerostomie – vor allem die Radio-Osteonekrose (RON)-Rate deutlich gesenkt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die standardmässige prä-radiotherapeutische Zahnsanierung an unserem Zentrum im Sinne einer zurückhaltenderen, *Risiko-adaptierten Zahnsanierung (RaZS)* angepasst. Die Richtlinien wie formuliert von Grötz et al. wurden dabei grundsätzlich beibehalten.

Die Prophylaxe der RON ist eines der wichtigsten Ziele der prä-radiotherapeutischen Zahnsanierung, die RON-Rate entsprechend der messbare Parameter für die Effektivität der Zahnsanierung bei gegebener Bestrahlungstechnik. *Ziel* der vorliegenden Arbeit war deshalb die Erfassung der Effektivität der RaZS

gemessen an der RON-Rate unserer IMRT-Patienten/-innen.

*Material und Methode:* Die RaZS wurde im August 2006 klinisch implementiert und seither konsequent bei allen KHT-Patienten/-innen vor IMRT praktiziert. Im IMRT-Intervall davor (1/2002–7/2006) erfolgte die Zahnsanierung nach dem üblichen Vorgehen.

*Resultat:* Es fand sich eine identische Grad-2-RON-Rate (2% vs. 1%) für die konventionell sanierte gegenüber der RaZS-Kohorte; Grad-3-RON-Ereignisse traten bis zum Zeitpunkt der Analyse nicht auf. Wie per definitionem zu erwarten, wurden in der RaZS-Kohorte weniger Zahnextraktionen durchgeführt (keine Extraktion bei 47% der RaZS-IMRT-Kohorte vs. 27% in der konventionell zahnsanierten IMRT-Kohorte).

*Konklusion:* Nach deutlich zurückhaltenderer Zahnsanierungs-Praxis traten keine höhergradigen RON, bzw. keine RON-bedingten Kiefer-Resektionen auf. Basierend auf den präsentierten Daten wird ein risikoadaptiertes, zurückhaltenderes Vorgehen bei der Zahnsanierung vor IMRT empfohlen.

## Einleitung

Entsprechend internationalen Richtlinien (GRÖTZ 2003; SHAW ET AL. 2000) wird an unserem Zentrum bei allen Kopf-Hals-Tumor(KHT)-Patienten/-innen vor Beginn jeder Bestrahlung seit mehr als zwei Jahrzehnten die standardisierte Herdabklärung bzw. Zahnsanierung durchgeführt.

Seit 01/2002 werden unsere KHT-Patienten/-innen mit Intensitäts-modulierter Radiotherapie (IMRT) behandelt (n > 800,

Stand März 2010). Klinischer Hauptgewinn durch diese neuere Technik ist eine substantiell verbesserte Normalgewebe-Schonung bei identischen oder verbesserten Tumorkontroll-Raten (LEE ET AL. 2002; EISBRUCH ET AL. 2003; EISBRUCH ET AL. 2004; CHAO ET AL. 2004; DE ARRUDA ET AL. 2006; PURI ET AL. 2005; STUDER ET AL. 2006a–c, STUDER ET AL. 2007c/d).

Prinzipielles zur IMRT-Technik wurde in einer früheren Veröffentlichung erläutert (STUDER ET AL. 2007a, Tab. I und Abb. 1). Bereits in den ersten Jahren nach Implementierung der IMRT

Tab. I (zugehörig zu Abb. 1) Schematische Übersicht zahnärztlicher Behandlungsmassnahmen für Patienten/-innen mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich vor/während/nach IMRT-Bestrahlung

	Vor IMRT-Bestrahlung	Während IMRT-Bestrahlung	Nach IMRT-Bestrahlung
<b>HR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zahnbehandlung wie bei konventioneller RT-Technik</li> <li>Dentahygiene</li> <li>Behandlung von Parodontalerkrankungen</li> <li>Zahnextraktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>devitale Zähne, apikale Pathologie</li> <li>fortgeschrittene PA, profunde Karies</li> <li>Glätten von Knochenkanten, -spitzen</li> <li>primärer Wundverschluss</li> </ul> </li> <li>Zahnerhaltende Massnahmen</li> <li>Sanierung von oralen Läsionen, z. B. Soor, Druckstellen ...</li> <li>Anfertigung von Fluoridierungsschienen</li> <li>Neue Interimsversorgungen weichbleibend unterfütternd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wöchentlicher Recall</li> <li>Dentahygiene, Motivation, Kontrolle</li> <li>Zahnextraktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>nach Konsultation der Radioonkologen</li> <li>antibiotischer Schutz bis zur Wundheilung (SHAW et al. 2000)</li> </ul> </li> <li>Mucositisprophylaxe (Bepanthen®-Lösung)</li> <li>Soor Prophylaxe (Ampho-Moronal®)</li> <li>Mundöffnungsübungen (Trismusprophylaxe)</li> <li>Feuchthaltung der Mundhöhle z. B. mit Salbeispülungen, ggf. Speichlersatz</li> <li>Anplikation der Fluoridierungsschienen 2–3×/d für 5 Minuten</li> <li>Prothesenkaenz nachts, ggf. auch am Tag, aber nicht bei Obturatoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recall beibehalten im ersten Jahr (6–8 Wochen)</li> <li>Dentahygiene, Motivation, Kontrolle</li> <li>Zahnärztlich chirurg. Eingriffe &amp; Ther. von Parotaschen <ul style="list-style-type: none"> <li>Antibiotische Therapie bis Wundheilung</li> <li>Atraumatische Zahnentfernung</li> <li>Abtragen scharfer Knochenkanten</li> <li>Primäre Schleimhautdeckung</li> </ul> </li> <li>Feuchthaltung der Mundhöhle z. B. mit Salbeispülungen, ggf. Speichlersatz</li> <li>Anplikation der Fluoridierungsschienen 1×/d für 5 Minuten</li> <li>Zahnerhaltende Massnahmen</li> <li>Prothesenkaenz nachts</li> <li>Wiederherstellung der Kaufunktion</li> <li>Implantation ca. 1 Jahr nach RT (eigene, unpublizierte Daten)</li> </ul>
<b>MR/NR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dentahygiene</li> <li>Behandlung von Parodontalerkrankungen</li> <li>Keine Zahnextraktion von: <ul style="list-style-type: none"> <li>ansonsten erhaltungswürdigen Zähnen</li> </ul> </li> <li>Wurzelbehandlung statt Extraktion</li> <li>Zahnextraktionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>10 Tage vor RT</li> <li>Glätten von Knochenkanten, -spitzen</li> <li>Primärer Wundverschluss</li> <li>Konservierende Zahnmedizin</li> </ul> </li> <li>Sanierung von oralen Läsionen, z. B. Soor, Druckstellen ...</li> <li>Anfertigung von Fluoridierungsschienen</li> <li>Neue Interimsversorgungen weichbleibend unterfütternd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wöchentlicher Recall</li> <li>Dentahygiene, Motivation, Kontrolle</li> <li>Mucositisprophylaxe (Bepanthen®-Lösung)</li> <li>Soor Prophylaxe (topische Antimykotika)</li> <li>Mundöffnungsübungen (Trismusprophylaxe)</li> <li>Feuchthaltung der Mundhöhle</li> <li>Anplikation der Fluoridierungsschiene 2–3×/d für 5 Minuten</li> <li>Nächtliche Prothesenkaenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recall beibehalten im ersten Jahr (6–8 Wochen)</li> <li>Dentahygiene, Motivation, Kontrolle</li> <li>Wiederherstellung der Kaufunktion</li> <li>Implantation ca. 1 Jahr nach RT (eigene, unpublizierte Daten)</li> <li>Zahnärztlich chirurg. Eingriffe &amp; Ther. von Parotaschen <ul style="list-style-type: none"> <li>Perioperative Gabe von Antibiotika, 1h prä-OP</li> <li>Atraumatische Zahnentfernung</li> <li>Abtragen scharfer Knochenkanten</li> <li>Primäre Schleimhautdeckung</li> </ul> </li> <li>Zahnerhaltende Massnahmen</li> <li>Nächtliche Prothesenkaenz</li> <li>ggf. Feuchthaltung der Mundhöhle mit Kamillosan-, Salbeispülungen, ggf. Speichlersatz</li> </ul>
<b>KR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Einschränkung für zahnärztliche Massnahmen</li> <li>Dentahygiene</li> <li>Behandlung von Parodontalerkrankungen</li> <li>Zahnextraktion von: <ul style="list-style-type: none"> <li>nicht erhaltungswürdigen Zähnen</li> <li>10 Tage vor RT</li> </ul> </li> <li>Anfertigung von Fluoridierungsschiene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Einschränkung für zahnärztliche Massnahmen</li> <li>Dentale Hygiene, Motivation, Kontrolle</li> <li>Anplikation der Fluoridierungsschiene für 5 Minuten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Einschränkung für zahnärztliche Massnahmen</li> <li>Behandlung von Parodontalerkrankungen</li> <li>Dentale Hygiene, Motivation, Kontrolle</li> <li>Zahnextraktion von nicht erhaltungswürdigen Zähnen</li> <li>Anplikation der Fluoridierungsschienen für 5 Minuten</li> </ul>

**HR:** Hochrisikogebiete; **MR/NR:** mittlere und niedrige Risikogebiete; **KR:** kein Strahlen-spezifisches Risiko (PA: parodontale Schädigung)

Die zahnärztliche Sanierung soll vor der Bestrahlung erfolgen. Die chirurgischen Massnahmen müssen spätestens 10 Tage vor Bestrahlungsbeginn abgeschlossen sein. Wenn ausnahmsweise während der Bestrahlung eine Zahnextraktion erfolgen muss, so darf dies nur nach Rücksprache mit dem Strahlentherapeuten erfolgen. Die Gabe eines Antibiotikums erfolgt 1 Stunde vor dem Eingriff.

liess sich eine deutliche Regredienz der gefürchteten Radio-Osteonekrose (RON) beobachten (GLANZMANN & GRAETZ, 1995; STUDER ET AL. 2004; STUDER ET AL. 2006d; STUDER ET AL. 2007a; BEN-DAVID ET AL. 2007). Während bei herkömmlichen Bestrahlungstechniken zum Beispiel eines Tonsillen-Karzinoms der Kieferknochen bilateral «at risk» war aufgrund lateraler opponierender Herddosisinstrahlung, kann die erforderliche Dosis nun mittels IMRT viel selektiver in die Tumorregion gebracht werden. Der kontralaterale Kieferknochen ist bei einer solchen Tonsillen-Karzinom-Bestrahlung nicht mehr gefährdet, der ipsilaterale deutlich weniger. Deshalb erschien eine Adaptierung der Zahnsanierungs-Richtlinien nach Grötz (Tab. II) im Sinne einer fokussierteren Anwendung derselben sinnvoll (Tab. I). Dieses adaptierte Vorgehen – die Risiko-adaptierte Zahnsanierung (RaZS) – wird seit Mitte 2006 bei unseren IMRT-Patienten/-innen realisiert (STUDER ET AL. 2007b). Dies bedingt, dass RON-Risikobereiche, d. h. IMRT-Hochdosis-Bereiche am Kieferknochen, vom Radioonkologen topographisch vor der

Zahnsanierung definiert werden. Ebenso werden Areale mit niedrigem und mittlerem RON-Risiko für den Zahnmediziner definiert, sodass die Zahnsanierung in den Hochrisikoarealen herkömmlich erfolgen kann, während in den Bereichen mit weniger hoher Dosis zurückhaltender vorgegangen werden kann. Deshalb war eine stationär tiefe RON-Rate bei IMRT-Patienten nach RaZS, verglichen mit jener von IMRT-Patienten/-innen mit üblicher Zahnsanierung, zu erwarten (Hypothese).

## Material und Methoden

### Patienten/-innen-Kollektive

Für die vorliegende Analyse wurden zwei Patientengruppen untereinander verglichen (Tab. III): In der Gruppe 1 wurden 143 KHT-Patienten im Intervall zwischen Januar 2002 und Juli 2006 mit konventioneller standardmässiger Zahnsanierung vor kurativer IMRT behandelt: 100 mit einem Oropharynx-Karzinom, 43 mit einem Karzinom der Mundhöhle. Die mittlere/

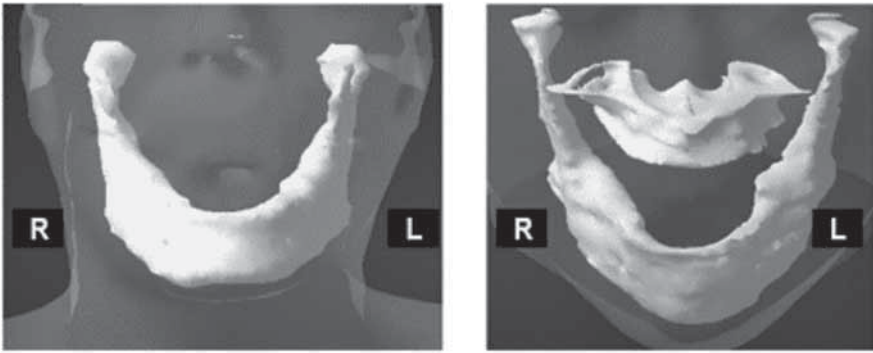
Radioonkologe/in: .....  
 Interne Sucher-Nr.: .....  
 Datum: .....


**Patienten-Etikette**

**Diagnose/TNM:** .....

**Zahnsanierung vor Radiotherapie mittels IMRT**  
**vom Radiotherapeuten zu markierende Risikobereiche:**

Hochrisikogebiet: **HR (rot)**  
 mittleres/niedriges Risikogebiet: **MNR (grün)**  
 kein Risikogebiet: **KR (gelb)**



UniversitätsSpital Zürich  
  
 Dept. Medizinische Radiologie  
 Klinik für Radio-Onkologie Zürich

**Abb. 1** (zugehörig zu Tab. I): UniversitätsSpital Zürich(USZ)-internes Schema zur Markierung der (IMRT-Dosis – abh.) individuellen Risikoareale für die Zahnsanierung vor Bestrahlung. Die entsprechenden Risikoareale (hoch/mittel-niedrig/kein Risiko für Kiefernekrose) für den/die individuelle/n IMRT-Patienten/-in werden vom Radioonkologen eingezeichnet, als Grundlage für die durchzuführende Zahnsanierung (s. Tab. I).

Tab. II Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung (GRÖTZ K A, Strahlenther Onkol 2003; 179 [4]: 275–278)

	Vor Bestrahlungstherapie	Während Bestrahlungstherapie	Nach Bestrahlungstherapie
<b>Konventionelle Bestrahlungstherapie</b>	<b>Zahnärztliche Behandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Entfernung von harten und weichen Belägen</li> <li>– Extraktion von avitalen, parodontal und kariös geschädigten, teilretinierten Zähnen</li> <li>– Konservierende Therapie von Restbe-zahnung</li> <li>– Chirurgische Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mukosa Läsionen</li> <li>– Entfernung scharfer Knochenleisten (mylohyoid line)</li> </ul> </li> </ul> <b>Extraktionsausmass</b> hängt vom Einschluss von Speicheldrüsen im Bestrahlungsfeld ab; vier Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zahnlose Patienten ohne Mukosaläsionen = Keine Vorbestrahlungstherapie</li> <li>– wenn konserv. Versorgung unmöglich = Totalsanierung mit Räumung</li> <li>– Konservative Kariesbehandlung möglich = Elektive Extraktionen</li> <li>– Keine aktuelle Karies, gute Mundhygiene = Keine Zahnextraktionen</li> </ul>	<b>Gewebe schonende Massnahmen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mukosa Retraktoren (Senkung der Oberflächendosis benachbarter Mukosa durch Sekundärstrahlung)</li> <li>– Fluoridierungsschiene und kontinuierliche Fluoridspülung</li> <li>– Prothesenkarenz wegen Druckstellen</li> <li>– Mukositis-Prophylaxe speziell wegen Xerostomie (Candida Kolonisation) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bepanthen®</li> </ul> </li> <li>– Topische Antimykotika (Nystatin = Moronal®)</li> <li>– Mundspülungen (Kamille, Salbei, Chloramin Tee; Sucralfat-Suspension)</li> <li>– Diflucan® (lokal &amp; systemische Pilzinfekte)</li> <li>– Karenz von externen Noxen <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alkohol, Nikotin</li> <li>– Keine heissen, scharfen &amp; säurehaltigen Getränke</li> </ul> </li> <li>– Dermatitisprophylaxe</li> <li>– Mundöffnungsübungen, falls Kaumuskeln und Kiefergelenk im Bestrahlungsfeld liegen</li> <li>– Behandlung der Xerostomie</li> <li>– Ethylol (Amifostin®) oder Cumarin/Troxerutin (Venalot-Depot®)</li> </ul>	<b>Gewebe schonende Massnahmen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Weiterfahren mit Fluoridapplikation</li> <li>– Prothesenkarenz für 3–6 Monate nach Bestrahlung</li> <li>– Zahn- oder Implantat-getragene Prothesen oder Oberkiefer-Prothesen können früher wieder eingesetzt werden, nach Abklingen der Mukositis</li> <li>– Wiederherstellung der Kaufunktion ist oft unmöglich wegen Xerostomie oder Kieferdefekten</li> <li>– Spezielle Richtlinien für zahnärztliche Chirurgie nach Radiatio zwecks Vermeidung von Osteoradionekrose: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Perioperative, systemische Antibiotikaprophylaxe (z. B. Amoxicillin), spätestens 24 h vor OP</li> <li>– Atraumatische Zahnextraktion, möglichst ohne Osteotomie</li> <li>– Entfernung scharfer Knochenleisten</li> <li>– Primär plastischer Mukosaverschluss</li> <li>– Behandlung der Xerostomie</li> <li>– Speichelersatz (cave: Glandosan® = Mineralverlust; Muzin-enthaltendes Saliva-medac® und Lysozym-enthaltende BioXtra®-Produkte)</li> <li>– Speicheldrüsen Stimulanzien Sialor®</li> <li>– Mundöffnungsübungen gegen Trismus</li> </ul> </li> </ul>

mediane Beobachtung dieser Gruppe betrug 40/33 Monate (5–86).

In der Gruppe 2 wurden 161 Patienten/-innen im Intervall zwischen August 2006 und Dezember 2008 kurativ IMRT-behandelt: 106 Patienten mit einem Oropharynx- Karzinom, 55 mit Karzinom der Mundhöhle. Bei allen Patienten/-innen der Gruppe 2 wurde eine Risiko-adaptierte Zahnsanierung (RaZS) vor IMRT durchgeführt. Die mittlere/mediane Beobachtung dieser Gruppe belief sich auf 19/13 Monate (6–44).

Ausgewertet wurden nur Patienten/-innen mit einem Risiko für die Entwicklung einer RON, also Patienten/-innen mit Tumoren des Oropharynx (n total = 206) und der Mundhöhle (n total = 98).

#### Methode

Es wurde die RON-Inzidenz im eigenen IMRT-Kollektiv im Zeitintervall seit Einführung der RaZS (08/2006–12/2008, Gruppe 2) mit der Inzidenz nach herkömmlicher Zahnsanierung (01/2002–07/2006, Gruppe 1) verglichen. Erwartet wurde prinzipiell eine unverändert geringe RON-Inzidenz in Gruppe 2 gegenüber Gruppe 1, da die RON in Hochdosis-Bereichen auftritt (meist nach Dosen > 66 Gy), in welchen die Herdsanierung gemäss üblichem Standard beibehalten wurde.

Basierend auf bekannten, unterschiedlichen Toleranz-Schwellenwerten verschiedener Normalgewebe für eine gegebene Bestrahlungsdosis, liess sich eine Risikoeinteilung für Patienten/-innen mit vorgesehener Mundhöhlenbestrahlung definieren (s. unten, a–d). Da vom Radioonkologen die topographischen IMRT-Hochdosisbereiche, sprich auch RON-Hochrisiko-Bereiche, vor Behandlung identifizierbar sind, können diese beim individuellen Patienten entsprechend dem Zahnmediziner zwecks Risiko-adaptiertem Vorgehen bei der Zahnsanierung

Tab. III Übersicht über die verglichenen beiden Patienten/-innen-Subgruppen. RT: Radiotherapie; FU: follow up; Risiko-adaptierte Zahnsanierung

Parameter	Gruppe 1 n = 143	Gruppe 2 n = 161
<b>Zahnsanierung</b>	Standard	RaZS
<b>RT-Technik</b>	IMRT	IMRT
<b>Zeitintervall Behandlung</b>	1/2002–7/2006	8/2006–12/2008
<b>Diagnose</b>		
Oropharynx (n = 206)	100	106
Mundhöhle (n = 98)	43	55
<b>Mittlere/mediane FU-Zeit in Monaten</b>	40/33	19/33

(siehe STUDER ET AL. 2007b) angegeben werden. Das im Gebrauch befindliche Patienten-Dokument zur Markierung der Risiko-Areale für die RaZS ist gezeigt in Abb. 1 und Tab I.

#### a) Hochrisikoregionen:

≥ 60 Gy am Unterkieferknochen und/oder > 50 Gy im Bereich der Gingiva.

#### b) Mittlere Risikoregionen:

> 45 Gy an der Gingiva, Unterkieferknochen < 60 Gy oder: Unterkieferknochen < 60 Gy, und relevante Reduktion der Salivation aufgrund Schleimhaut und Speicheldrüsenbestrahlung (kein RON-Risiko, aber erhöhtes Kariesrisiko – zum Beispiel nach gewissen zervikalen M. Hodgkin-Bestrahlungen).

c) *Niedrigrisikoregionen:*

Unterkiefer < 60 Gy oder nur aufsteigender Ast «im Feld» und Gingiva < 45 Gy und wenigstens ein Parotis-Volumenäquivalent mit mittlerer Dosis von  $\leq 26$  Gy.

d) *kein Radiotherapie-spezifisches Risiko:*

Unterkieferknochen < 50 Gy, Gingiva < 40 Gy und beide Parotiden ausserhalb des RT-Feldes (< 10 Gy mittlere Dosis).

Die Erhebung der RON (Tab. IV) erfolgte im Rahmen der onkologischen Routine-Nachsorgekontrollen (durch die Kliniken für Kiefer- und Gesichtschirurgie USZ, ORL USZ, Radioonkologie USZ) regelhaft 4–6 Wochen nach Behandlungsabschluss, dann 2- bis 3-monatlich in den ersten 2 Jahren. Im Verdachts- bzw. positiven Falle einer RON werden die Kollegen der Kieferchirurgie zur weiteren Beurteilung und Behandlung hinzugezogen.

Tab. IV Graduelle Einteilung der Radio-Osteonekrose (GLANZMANN & GRÄTZ 1995)	
Verwendete Einteilung der Radio-Osteonekrose (RON)	
Grad	Ereignis
1	Freiliegender Knochen ohne Infektionszeichen während mind. 3 Monaten
2	Freiliegender Knochen mit Infektionszeichen oder Sequester, aber nicht Grad 3–5
3	Knochennekrose behandelt mittels Mandibula-Resektion, mit befriedigendem Resultat
4	Knochennekrose mit persistierenden Problemen trotz Mandibula-Resektion
5	Tod aufgrund Radio-Osteonekrose

Tab. V Auftreten von Radio-Osteonekrose (RON) nach konventioneller bzw. nach Risiko-adaptierter Zahnsanierung (RaZS).			
	Konventionell 1/2002–7/2006 n = 143	Risiko-adaptiert 8/2006–12/2008 n = 161	Total n = 304
RON Grad 1	0	0	0
RON Grad 2	3	2	5 (1,6%)
RON Grad 3	0	0	0

Tab. VI Details zu den 5 Patienten mit Grad-2-RON: vergleichbare RON-Grad-2-Rate bei Oropharynx- vs. Mundhöhlen-Tumor-Patienten mit 2% (4/206) vs. 1% (1/98)							
	Diagnose	Stadium	Lokalisation RON	RON-Therapie	Verlauf	Auftreten nach IMRT	Dauer (Monate)
1	Oropharynx	cT4cN2c	Boost-Region	O	Abgeheilt	12	20
2	Oropharynx	cT3cN2b	Boost-Region	Part. Dekortikation	Saniert	4	5
3	Oropharynx	cTcN2b	Boost-Region	O	Abgeheilt	22	30
4	Mundboden	pT2pN0	Boost-Region	Part. Dekortikation	Saniert	0	6
5	Oropharynx	cT3cN2b	Boost-Region	O	Abgeheilt	6	20

Nr. 4 und 5 wurden Risiko-adaptiert zahnsaniert (RaZS) vor IMRT  
 Betreffend die lokale Bestrahlungs-Dosis konnten keine Auffälligkeiten gegenüber anderen Patienten ohne RON gefunden werden.  
 Die 5 Ereignisse waren lokalisiert in regio 37/retromolar links/31–32/37/47.  
 pTpN: postoperative Stadium  
 cTcN: definitive IMRT ohne vorgängige Chirurgie

Nur drei Patienten aus dem hier interessierenden Kollektiv entzogen sich den regelmässigen Verlaufskontrollen und konnten entsprechend nicht analysiert werden.

**Resultate**

**Tumorkontrolle**

Bei 90% der Patienten/-innen wurde eine simultane Chemotherapie (Cisplatin oder Cetuximab) verabreicht. Anlässlich der letzten Kontrolle «last time seen» waren 74% der Patienten/-innen tumorfrei am Leben, 12% am Leben mit Krankheit, 12% am Tumorleiden verstorben und knapp 3% unabhängig vom Tumorleiden verstorben. Die 2-Jahres-Lokalkontrolle beläuft sich für das gesamte Kollektiv auf 85% bei Oropharynx- und 65% bei Mundhöhlen-Karzinom-Patienten/-innen.

**RON-Inzidenz**

Die RON-Inzidenz ist wiedergegeben in Tabelle V. Es zeigte sich eine identische Rate an Grad-2-RON (Sequester-Bildung) für Gruppe 1 und 2; alle 5 beobachteten Fälle entsprechen auch gemäss NCI- und EORTC-Klassifizierung einer RON Grad 2. Tabelle VI zeigt Details zu den 5 Sequester-Patienten/-innen. Alle RON-Ereignisse fanden sich im Bereich der Hochdosis. Andere unerwartete Reaktionen im Bereich von Mucosa oder Zähnen ausserhalb der Hochdosisareale wurden nicht beobachtet; die restriktivere Zahnsanierung ausserhalb der Hochdosisareale bei der RaZS-Gruppe 2 zeigte keine klinisch fassbaren ungünstigen Folgen.

**Zahnextraktionen**

In Tabelle VII ist die Anzahl der durchgeführten Zahnextraktionen beider Gruppen aufgelistet. Erwarteterweise/Per definitionem wurden in der RaZS-Kohorte weniger Zahnextraktionen durchgeführt. In diesem Zusammenhang anzuführen ist das klinisch relevante (nicht quantifizierte) Faktum, dass kaum noch Bestrahlungs-Planungs-Computertomogramme (CT) zeitlich verschoben werden müssen aufgrund ausgeprägter Gesichtsschwellung nach multiplen Zahnextraktionen im Rahmen der vorangehenden Zahnsanierung. Dies war in der Ära der konventionellen Zahnsanierung (Gruppe 1) sehr häufig der Fall und beinhaltete 1–2 Wochen Wartezeit bis zur genügenden Abschwellung, mit entsprechender Verzögerung der Radiotherapie.

Es zeigte sich auch eine Tendenz häufiger möglicher dentaler Rehabilitationen (keine statistische Auswertung dieser retrospektiven Daten).

Tab. VII Retrospektive Erfassung der Anzahl durchgeführter Zahnextraktionen im Rahmen der jeweiligen prä-radiotherapeutischen Zahnsanierung, bzw. der durchgeführten dentalen Rehabilitationen nach IMRT (dentale Implantate, mobile Teil- oder Totalprothesen)

Parameter	Konventionelle Zahnsanierung (IMRT Gruppe 1)	Risiko-adaptierte Zahnsanierung (IMRT Gruppe 2)
<b>Zahnlose Patienten/-innen</b>	17%	15%
<b>Patienten/-innen</b>		
– Keine Exaktion	27%	47%
– 1–3 Zähne extrahiert	36%	29%
– 4–15 Zähne extrahiert	37%	24%
<b>Dentale Rehabilitation</b>	23%	36%

## Diskussion

Die RON ist – nebst der schweren Xerostomie – das wichtigste Kriterium für die Bestrahlungstoleranz bei Mundhöhlen- und Oropharynx-Karzinom-Patienten/-innen und ist Hauptgrund für die konsequent durchzuführende Zahnsanierung vor Bestrahlungsbeginn. Die zahnärztlich-chirurgische Zahnsanierung vor Radiotherapie im Mund-Kieferbereich ist von zentraler Bedeutung für die Prophylaxe der Knochennekrose des bestrahlten Kiefers.

Zur Einteilung der RON sind verschiedene Definitionen publiziert worden. An unserem Zentrum wird die von Glanzmann und Grätz vorgeschlagene Einteilung verwendet (GLANZMANN & GRÄTZ 1995, Tab. IV). Den Vorteil dieser Einteilung gegenüber jenen der EORTC (LENT/SOMA) oder der NCI (JERECZEK-FOSSA ET AL. 2002) sehen wir in ihrem Bezug zu den therapeutischen und klinischen Konsequenzen, wobei sich Grad-2-Ereignisse in allen genannten Einteilungen entsprechen.

Mit den historischen Bestrahlungsmöglichkeiten musste die erforderliche Tumordosis hauptsächlich via seitlich opponierende Felder eingebracht werden, was eine Mitbestrahlung eines Grossteils der Mundhöhle bzw. des Kieferknochens beinhaltet. Dies hatte eine höhere Kieferknochenbelastung mit höherer RON-Rate zur Folge als dies in der IMRT-Ära beobachtet wird; es musste entsprechend meist der gesamte bezahnte Kiefer als «Risikoregion» betrachtet und entsprechend zahnsaniert werden. Mit der IMRT wurde ein Vorgehen verfügbar, das die «Hochrisikoregion» auf das dem Tumor benachbarte Kieferknochenvolumen einzuschränken erlaubt. Die RON konnte dank IMRT von ca. 5–10% auf  $\leq 1\%$  gesenkt werden (GLANZMANN & GRÄTZ, 1995; STUDER ET AL. 2004; STUDER ET AL. 2006d; STUDER ET AL. 2007a; BEN-DAVID ET AL. 2007). Das entspricht einem relevanten Erfolg im Bemühen um die Reduktion von Bestrahlungs-Spätnebenwirkungen. Die «fokussierte» Hochdosisbelastung und der 2006 erbrachte Nachweis der eindrücklich gesunkenen RON-Rate nach IMRT in unserem Patientengut legte nahe, konsequenterweise auch die Zahnsanierung «fokussierter» zu halten. Dieser Schritt wurde an unserem Zentrum Mitte 2006 umgesetzt. Tabelle 1 zeigt die zahnärztlichen Vorgehensschritte für die RaZS: Anpassung des Vorgehens auf das jeweilige lokale Risiko für Kieferknochen und Weichteile vor/während/nach IMRT; Tabelle 2 fasst die bislang bestehende standardmässige Vorgehensweise zusammen. Der Hauptunterschied liegt, wie mehrfach angeführt, in der fokussierteren Vorgehensweise bei RaZS.

Nach einer Beobachtungszeit von mittlerweile mehr als drei Jahren seit Einführung der Risiko-adaptierten Richtlinien für die Zahnsanierung vor IMRT fanden sich bei dieser Patienten/-innen-Gruppe 2 bislang keine ungünstigen Folgen, vor allem keine erhöhte RON-Inzidenz, verglichen mit der IMRT-Ver-

gleichsgruppe 1, die in den Jahren zuvor dem herkömmlichen Standard gemäss herdsaniert wurde. Trotz entsprechend unterschiedlicher Beobachtungszeit der beiden Gruppen sind die Resultate als verlässlich zu erachten, da beide Gruppen IMRT-Kollektive sind, d. h., da bei beiden eine sehr gute Kieferknochenschonung mit wenig Knochenvolumen im Hochdosisareal realisiert werden konnte, sodass aufgrund der angewandten IMRT-Technik keine vermehrte RON zu erwarten war. Zudem wurde die Zahnsanierung in den Hochrisikoregionen auch in der RaZS-Kohorte, wie erwähnt, entsprechend dem allgemeinen Standard gehandhabt. Zurückhaltender sanierte «intermediate» oder «low risk»-Areale erfahren per definitionem mittlere oder sehr wenig Dosisbelastung, weshalb theoretisch mit keinen vermehrten Nebenwirkungen in diesen Gewebereichen in RaZS-Gruppe 2 zu rechnen ist, was sich in drei Jahren RaZS-Praxis bestätigte. Vergleiche mit der Literatur können mangels verfügbarer Daten nicht herangezogen werden.

Die Anzahl der Zahnextraktionen konnte dank RaZS bei einem grossen Teil der Patienten/-innen deutlich reduziert oder oft ganz vermieden werden (50% mehr Patienten/-innen ohne Extraktionen, Tab. VII), da IMRT mehr Niedrig- und Intermediär-Risikoareale schafft (vormals Hochdosisareale), welche auch entsprechend zurückhaltender saniert wurden.

Klinisch relevant ist in diesem Zusammenhang auch die kaum noch beobachtete Gesichtsschwellung nach RaZS. Dies entspricht einem weiteren Vorteil der RaZS, da keine Zeit mehr durch Abwarten der Abschwellung verloren wird: die sogenannte «Planungs-Computertomographie» (Planungs-CT) dient als Basis für die Computergestützten dreidimensionalen Berechnungen der Strahlendosisverteilung in Gewebe/Tumor, und erfolgt raschmöglichst nach Zahnsanierung. Diese CT wird mit einer anmodellierten Fixationsgesichtsmaske aus Plastik gefahren (zwecks reproduzierbarer Patientenlagerung über die Behandlungswochen – jede Bestrahlung wird unter Verwendung dieser Maske durchgeführt). Wird die Maske auf ein geschwollenes Gesicht angepasst, wird sie nach Abschwellung locker sitzen – Fixationsmaske inklusive millimetergenauer Bestrahlungsplan werden wertlos.

Erfahrungsgemäss werden vorsichtige Manipulationen am Kieferknochen und an der darüberliegenden Mucosa nach Strahlenbelastungen von einer bis ~50-Gy-Dosis gut toleriert, während in Arealen mit einer Dosis >50 Gy invasive Interventionen mit einem zunehmenden RON-Risiko bzw. abnehmender Gewebetoleranz einhergehen. Eine bessere Restbezahnung in bestmöglich geschontem Gewebe verbessert die Möglichkeiten für eine nachfolgende zahnmedizinische Sanierung erheblich, mit entsprechend positivem Einfluss auf die Lebensqualität der Tumorpatienten (ZWAHLEN ET AL. 2008). Dies scheint sich in den retrospektiv ermittelten Zahlen zur dentalen Rehabilitation zu bestätigen (Tab. VII).

Vom ökonomischen Standpunkt her entspricht die Vermeidung einer RON Grad 3–4 einer Ersparnis von mindestens ~30 000 Euro (Schweizer Basis); die verbesserten Möglichkeiten einer dentalen Rehabilitation bzw. die Vorteile mehr belassener Zähne sind kostenmässig schwieriger abschätzbar; der gesundheitliche Vorteil bzw. der Gewinn an Lebensqualität für die Patienten/-innen steht ausser Zweifel. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Inzidenz der Bisphosphonate-assoziierten Osteonekrose jene der RON nach IMRT mittlerweile deutlich übertrifft (18,6%, WALTER ET AL. 2008; DANNEMANN ET AL. 2008).

## Schlussfolgerung

Nach deutlich zurückhaltenderer Zahnsanierungs-Praxis traten in unserem IMRT-Patientengut nach wie vor keine höhergradigen RON bzw. keine RON-bedingten Kiefer-Resektionen auf. Die bislang geltenden invasiveren Standardrichtlinien für die Zahnsanierung vor Bestrahlung scheinen für IMRT-Patienten/-innen nicht mehr gerechtfertigt. Basierend auf den präsentierten Daten wird ein risikoadaptiertes, zurückhaltenderes Vorgehen bei der Zahnsanierung vor IMRT empfohlen.

*Literaturverzeichnis siehe englischen Text, Seite 222.*