

## Kapitel 11

# **Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung**

### **Prävalenz/Inzidenz**

---

*Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung in Deutschland?*

Die genaue Inzidenz von Kopf-Hals-Tumoren die Erkrankungsfall einer Radiotherapie unterzogen werden müssen, ist nicht bekannt. Grundsätzlich wird eine Zahnsanierung vor Bestrahlung durchgeführt. Mindestens die Hälfte der Patienten wird einmal im Erkrankungsfall mit großen Dosen (>60 Gy) unter Einschluss des Unterkiefers bestrahlt. Bei einem Teil dieser Patienten führt eine radiogene Xerostomie selbst bei prätherapeutisch gesunden Zähnen zur Zahnkaries und macht eine spätere Extraktion notwendig (Vasnaver und Mekjavic 1997). Daraus resultiert, daß genaue Zahlen nicht vorliegen.

Nach vorsichtigen Schätzungen basierend auf der Arbeit von Wingo et al. (1998) und dem Jahresbericht des Krebsregisters des Saarlandes aus dem Jahre 1992 (Statistisches Landesamt, Saarland 1995) erkranken etwa 150 bis 200 Personen pro 1 Mio. Einwohnern an Kopf-Halstumoren. Die tumorbedingte Mortalität liegt zwischen 26% (Wingo et al. 1998) und 41% (Stat. Landesamt, Saarland 1995). Das langfristige Überleben ist Voraussetzung für das Erleben später Nebenwirkungen! Aus beiden betrachteten Kollektiven ergibt sich übereinstimmend eine Zahl von 110 bis 120 Patienten pro  $10^6$  Einwohnern p.a., von denen aber nur die Hälfte bestrahlt wird und somit potentiell at risk wäre. Die Zähne der verbleibenden 60 Patienten pro  $10^6$

Einwohnern wurden vor der Bestrahlung saniert bzw. extrahiert.

Ausgehend von 5% bis maximal 10% Nebenwirkungsrate, über die im Rahmen der Vorbereitung einer Strahlenbehandlung aufgeklärt wird, liegt die erwartete

Obergrenze bei 600 Patienten pro Jahr in Deutschland ( $10^8$  Einwohner), wenn allen Mitbehandlern die Indikation bekannt wäre und ohne Berücksichtigung des Sachverhaltes, daß die vorangegangene Zahnsanierung das Risiko minimiert hat.

## **Diagnostik, Spontanverlauf und Behandlungsziele**

---

*Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung eindeutig festgelegt und abgegrenzt?*

Es handelt sich bei der Indikation um den prophylaktischen Einsatz der HBO bei Zahnextraktion aus vorbestrahlten Unterkiefern. Kandidaten für diese Therapie sind daher grundsätzlich alle Patienten die wegen eines Kopf-Hals-(Mundboden)-Tumors kurativ bestrahlt wurden, d.h. mindestens mit 50 Gy im Unterkieferbereich belastet wurden und bei denen eine Zahnextraktion aus dem zuvor bestrahlten Unterkiefer notwendig wird (Marx et al. 1985).

*Wie ist der Spontanverlauf bei Zahnextraktion nach Bestrahlung?*

Zunächst wird vorausgeschickt, daß grundsätzlich vor Beginn einer Strahlentherapie eine umfassende Zahnsanierung erfolgt. Erhaltungswürdige Zähne verbleiben in situ. Allerdings stellen sämtliche Speicheldrüsen ab einer Dosis von 50 Gy ihre Funktion ein. In Abhängigkeit von dem Ausmaß der Mitbelastung der Speicheldrüsen ergibt sich eine entsprechend stark ausgeprägte Xerostomie. Dadurch wird die Mundflora derart alteriert, daß auch vormals gesunde Zähne kariös werden und extrahiert

werden müssen (Pavy et al. 1995, Vesnaver und Mekjavic 1997). Ungesichert ist die direkte Strahlenwirkung auf den Zahn selbst. In der Westdeutschen Kieferklinik, Düsseldorf sind derzeit Untersuchungen angelaufen, die sich mit letzterem Punkt auseinandersetzen.

Gleichzeitig zu den Veränderungen der Mundflora kommt es über den Verlust von Endothelzellen zur Entwicklung eines bradytrophen Gewebes. Im Knochen entsteht über eine Osteoporose die Osteonekrose (Merkesteyn et al. 1996). Bei dem zu betrachtenden Indikationspektrum der HBO ist der Unterkiefer mehr betroffen als der Oberkiefer, weil hier eine geringere Gefäßbedichte vorliegt und gleichzeitig auf Grund der größeren Knochendichte mehr Strahlung absorbiert wird (Jain 1996).

Marx und Johnson (1987) konnten bei einer Serie von 536 Patienten mit Osteoradionekrose nachweisen, daß die Traumatisierung vorbestrahlter Kieferknochen, wie z.B. die Zahnextraktion sie darstellt, nicht nur in der Akutphase nach der Bestrahlung bedeutsam ist, sondern vielmehr ein dauerhaft anhaltendes Risiko induziert. Bei der Zahnextraktion werden Eintrittspforten für Erreger geschaffen, die auf immuninkompetentes Gewebe treffen. Infektionen mit conse-

aktiven Nekrosen sind die Folge (Miller and Rudolph 1990). 80% aller betroffenen Patienten entwickeln eine infizierte Osteoradionekrose des Kieferknochens, die nicht selten mit dem Totalverlust des Unterkieferknochens einhergeht (Pape et al. 1994).

*Welche prioritären Ziele gelten für die Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung?*

Die Primärtherapie von Kopf-Hals-Tumoren stellt häufig einen mutilierenden Eingriff dar, der für den Patienten mit Einschränkungen in der Kommunikation mit der "gesunden" Umwelt vergesellschaftet ist. Der zusätzliche Verlust des Unterkiefers stellt dabei eine vermeidbare Härte dar. Neben der optischen Alteration wird die natürliche Nahrungsaufnahme unmöglich, der Verlust der Sprache führt zur psychosozialen Isolation. Zahnextraktionen aus bestrahlten Kiefern sind nicht immer vermeidbar (s.o.). Ziel des prophylaktischen Einsatzes der HBO-Therapie ist es, das Risiko der Kieferresektion zu vermindern (Pape et al. 1994, Marx et al. 1985).

*Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?*

Da die traumatische Osteoradionekrose mit massiven Schmerzen einhergeht, steht im Vordergrund die klinische Diagnostik, die den Anlaß zu weiteren bildgebenden Verfahren gibt. Die meisten zitierten Autoren belegen daher ihre Ergebnisse zusätzlich durch native Röntgenuntersuchungen (z.B. Marx et al. 1985; Pape et al. 1994; Merkesteyn et al. 1996). Marx et al. (1985, 1987) führen ferner histopathologische Ergebnisse zu Beleg ihrer Erkenntnisse an.

*Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?*

Bezüglich der klinischen Symptomatik gibt es sicherlich eine sehr große Schwankungsbreite, die von der Persönlichkeitsstruktur des betroffenen Patienten beeinflusst wird. Bereits einfache radiologische Methoden wie z.B. die Panorama-Röntgenaufnahmen lassen in Synopsis mit dem klinischen Bild eine eindeutige differentialdiagnostische Zuordnung zu (Burgener und Komano 1988). Am genauesten ist sicherlich die bioptische Sicherung, die aber das Risiko der zusätzlichen Eintrittspforte für Erreger bildet.

## Behandlungsmethoden, Notwendigkeit der HBO und erreichbare Ziele

---

*Welche Ziele sind (ggf. teilweise) bei der Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung zu erreichen?*

Thiel (1989) stellt in einer Metaanalyse die Daten von vier Studien mit 245 Patienten zur Osteoradionekrose des Unterkiefers dar. Bei etwa 50% der Patienten

## **Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung**

---

(n=122) war eine konservative Therapie erfolgreich. Die konservative Therapie war allerdings in 27 Fällen erfolglos, ohne daß eine OP-Indikation gestellt wurde. Bei 98 Patienten (40%) wurde eine chirurgische Intervention notwendig. Es fand sich eine hohe OP-bedingte Mortalität (n=28; 11.5%), während bei 69 Patienten (28 %) eine Unterkieferresektion erfolgte. Thiel (1989) gibt keinen Hinweis auf die Größe des betrachteten Grundkollektivs. Legt man zusätzlich die Arbeit von Marx et al. (1985) zu Grunde, so entspräche bei einer Inzidenz von 29.9% das von Thiel (1989) analysierte Patientengut einer Gesamtzahl von etwa 1000 Patienten.

Marx et al. (1985) präsentieren Daten einer prospektiv randomisierten Studie zur beantragten Indikation. Die Autoren können belegen, daß der prophylaktische Einsatz der HBO-Therapie die Rate der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion von 29.9% (Kontrollgruppe mit Penicillin-Prophylaxe) auf 5.4% senken kann. Hinzu kommt, daß die HBO-Therapie eine

nebenwirkungsarme Therapieform darstellt (Welslau und Almeling 1996). Durch Reduzierung der Notwendigkeit einer OP-Intervention wird somit die Behandlungsmorbidität und Letalität gesenkt.

*Welche Methoden stehen zur Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung grundsätzlich zur Verfügung?*

HBO ist zur Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung einzige verfügbare Therapie die bei einem kausalen Heilungsansatz (Marx und Johnson 1987) dramatisch mutilierende Eingriffe zu verhindern vermag (Thiel 1989) und darf deshalb keinem Patienten vorenthalten werden.

*Ist angesichts der Behandlungsalternativen die HBO erforderlich und wenn ja warum?*

Ernstzunehmende Alternativen sind nicht verfügbar. Der Einsatz von Antibiotika bringt nicht den erwarteten Erfolg (Marx und Johnson 1987).

## **Spezifische Wirkmechanismen der HBO**

---

Durch eine vorangegangene Strahlenbehandlung werden alle Normalgewebe subklinisch alteriert. Die Gewebe sind lange Zeit in der Lage, die chronische Entzündung und den Zellverlust zu kompensieren. Allerdings entwickeln sich derartige Veränderungen unaufhaltsam progressiv bis zu einem bei Diagnose unbekanntem Endpunkt (Hartmann et al. 1996).

Marx und Johnson (1987) führen dazu aus, daß das Überschreiten der Schwelle zur klinischen Symptomatik eine Funkti-

on der Zeit ist. Sie führen dies insbesondere auf Zellzykluseffekte zurück. Dies gewinnt insbesondere an Bedeutung, wenn man sich vergegenwärtigt, daß alle Körperregionen als Mischgewebe aufzufassen sind. Eine besondere Rolle scheint dabei der ausreichenden Funktion der Blutgefäße zuzukommen. Marx und Johnson (1987) belegen, daß ionisierende Strahlung einen progressiven Gefäßschaden verursacht, aus dem eine Endarteriitis, Thrombose und Fibrose resultieren. Diese Feststellung wird von Ang et al. (1993) unterstützt. Für Endothelzellen

wurden Zellzykluszeiten von bis zu 63 Jahren beschrieben (Hobson und Dene-kamp 1984).

Marx und Johnson (1987) machen diesen zugrundeliegenden Gefäßschaden zu einem Großteil verantwortlich für die Kaskade der Entwicklung der Osteoradionekrose. Merkesteyn et al. (1996) beschreiben vier Phasen der Entwicklung der Strahlentherapie-Nebenwirkungen (RT-NW). Initial (I) findet sich eine Akutreaktion, die jedoch weitgehend kompensierbar ist (II). Daneben kann sich bereits jetzt eine Gewebshypoplasie entwickeln, die von fibrotischem Gewebe ersetzt wird (Narbenbildung). Erste chronische Gefäßveränderungen werden evident. Die Phase III ist gekennzeichnet durch relative Stabilität. Gefäßveränderungen und Fibrosen entwickeln sich nur langsam fort. In der Phase IV wird dann durch den langsamen Progreß die Schwelle zur Defektbildung überschritten. Es kommt zum rapiden Zusammenbruch des Gewebes und zu Nekrosen.

Der Unterkieferknochen ist besonders empfindlich gegenüber einer Strahlentherapie. Jain (1996) führt dies zurück auf eine physiologisch geringere Gefäßdichte. Hinzu kommt, daß bei der Bestrahlung wegen HNO-Tumoren sämtliche zuführenden Gefäße im Zielvolumen liegen (z.B. Wang 1988).

Aus der Betrachtung der RT-NW-Kaskade und der Besonderheiten bei Unterkieferknochen resultiert für Marx und Johnson (1987), zwischen spontaner und traumatischer Dekompensation zu differenzieren. Die Zahnextraktion aus dem bestrahlten Unterkiefer stellt eine Störung des labilen Gleichgewichts dar (Fleming 1990). Eintrittspforten für

Erreger werden in bradytrophen Geweben eröffnet und die Kaskade wird beschleunigt und endet bei 29.9% der Patienten mit dem Verlust von Teilen des Unterkiefers (Marx et al. 1985) bei hoher OP-Mortalität (Thiel 1989).

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, daß die Anwendung von hyperbarem Sauerstoff (HBO) die pathophysiologische Kaskade günstig zu beeinflussen vermag. Marx et al. (1990) bestrahlten die Unterkiefer von männlichen Kaninchen mit klinisch relevanten Dosen von 60 Gy in 6 Wochen. Sie konnten nachweisen, daß sich bereits 6 Monate nach der Radiatio angiographisch Veränderungen nachweisen lassen. Es wurden 3 Behandlungsgruppen untersucht. Ambiente Kontrollen wurden 20 Behandlungen mit 100% Sauerstoff bei 100 kPa und einer HBO-Behandlung (240 kPa, 90 Minuten) gegenübergestellt. Es konnte eine hochsignifikante Verbesserung der Vaskularisation in der HBO-Gruppe nachgewiesen werden. Es wurde durch diese Arbeit belegt, daß HBO die Angiogenese stimuliert und so eine Revaskularisation verursacht. Der zugrundeliegende Mechanismus ist eine erhöhte Sauerstoffspannung zwischen afferenten Gefäßen und hypoxischen Geweben (Knighton et al. 1983), die nur unter hyperbaren Bedingungen zu erreichen ist, weil nur dann nennenswerte Mengen an Sauerstoff physikalisch gelöst sind.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Funktion radiogen kompromittierter Gewebe ist die Aktivität von Fibroblasten. Wang et al. (1998) konnten an C3H/He-Mäusen belegen, daß 20 Behandlungen mit HBO (200 kPa, 180 Minuten) signifikant das Knochenwachstum nach Bestrahlung verbessert.

### **Klinische Studien**

---

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse IIa (andere prospektive Interventionsstudien) einzuordnen:

**Marx, R.E., et al.: Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. JADA 111 (1985):49-54:**

Diese prospektiv randomisierte Studie untersucht den Wert der prophylaktischen HBO-Therapie vor Zahnextraktion aus hochdosiert vorbestrahlten Kiefern. In den Behandlungsarmen mit je 37 Patienten wurde die Prophylaxe mit HBO (240 kPa, 100% Sauerstoff, 90 Minuten, 20x vor und 10x nach Extraktion) der antibiotischen Abdeckung (1 Mio. I.E. Penicillin G + 500 mg Phenomethylpenicillin 4x/Tag, 10 Tage post OP) gegenübergestellt. Die Inzidenz von Osteoradionekrosen konnte hochsignifikant ( $p=0.0005$ ) von 29.9% auf 5.4% in der HBO-Gruppe gesenkt werden. Es wird in dieser Arbeit gleichzeitig ausführlich auf die physiologischen Effekte eingegangen. Neben der Steigerung der Neoangiogenese wird an Hand von histologischen Schnitten belegt, daß die Knochendichte im Verlaufe der HBO-Therapie zunimmt. Dies wird zurückgeführt auf die Steigerung der Fibroblastenproliferation und Kollagenproduktion (vgl. zusätzlich die Übers.: Plafki und Carl, 1998).

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse IIb (gut geplante Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe) einzuordnen:

**Granström, G.: The swedish experience with adjunctive HBO in the treatment of osteoradionecrosis. Vortrag auf dem HBO-Workshop "Hyperbare Sauerstoff-Therapie –Indikationen in Kopfbereich-", Kassel, 16.3.1996 (1996): 1-15.**

Neben vielen anderen bedeutsamen Aspekten wird in dieser Arbeit die prospektive Analyse von 35 Patienten mit Osteoradionekrose des Unterkiefers in Zusammenhang mit einer Operation im Hochdosisbereich vorgenommen. Die HBO-Therapie wurde gem. o.g. Marx-Schema vorgenommen. Obwohl die chirurgische Intervention in der HBO-Gruppe ( $n=17$ ) deutlich aggressiver war als in der konventionellen Gruppe ( $n=18$ ), konnten in der HBO-Gruppe 13 von 15 auswertbaren Patienten geheilt werden. In der konventionellen Gruppe waren es nur 4 von 12 auswertbaren Patienten. Auch diese hochsignifikanten Daten belegen den Wert der prophylaktischen HBO-Therapie vor chirurgischer Manipulation.

**Mansfield, M.J. et al.: Hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. J Oral Surg 39 (1981): 582-589.**

Bei 12 Patienten entwickelte sich nach Zahnextraktion/Trauma eines vorbestrahlten Unterkiefers eine Osteoradionekrose/Osteomyelitis. Zunächst wurden konservative Methoden angewendet. Zu der vorliegenden Untersuchung fanden

nur solche Patienten Zugang, bei denen konservative Methoden über 2 Monate wirkungslos blieben. Es wurde HBO bei 240 kPa für 90 Minuten eingesetzt. 7 Patienten konnten geheilt werden, 4 waren klinisch gebessert.

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse IIc (zeitlicher oder räumliche Vergleiche mit bzw. ohne die zu untersuchende Intervention) einzuordnen:

**Mainous, E.G. et al.: Osteoradionecrosis of the mandible. Arch Otolaryngol 101 (1975): 173-177.**

14 Patienten mit Osteoradionekrose des Unterkiefers nach Zahnextraktion wurden mit HBO bei 200 kPa für 120 Minuten täglich 40 mal behandelt. 6 Monate später wurde ein zweiter Kurs mit 20 HBO-Fraktionen appliziert. Alle Patienten wurden geheilt entlassen.

**Teixera, W. et al.: Hyperbarer Sauerstoff in der Behandlung der Radioosteonekrose des Unterkiefers. Laryngo-Rhino-Otol. 70 (1991): 380-383.**

8 Patienten mit Osteoradionekrose des Unterkiefers wurden perioperativ mit HBO bei 220 bis 280 kPa behandelt. Zum Ablauf der HBO-Therapie werden nur spärliche Angaben gemacht. Heilungen nur bei Patienten, die mehr als 50 Stunden behandelt wurden (n=2).

**Mounsey, R.A. et al.: Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. Laryngoscope 103 (1993): 605-608.**

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Osteoradionekrose bei 34 von 41 Patienten die Symptomatik durch eine alleinige HBO-Therapie gebessert. Es wurden 40

+ 2 HBO-Fraktionen bei einem Druck von 200 kPa appliziert.

**Pape, H.-D. et al.: Therapie der infizierten Osteoradionekrose des Unterkiefers. Suppl. Schweizerische Rundschau für Medizin, Ed. S.L. Roth: Klin. Onkol. '94/'95 (1994): 310-313.**

Es werden Daten von 36 Patienten vorgelegt, bei denen sich eine Osteoradionekrose in der Folge einer chirurgischen Intervention (n=13), einer Parodontitis (n=13), eines Wurzelrestes (n=3) oder spontan (n=7) entwickelt hatte. Nachdem konservative Maßnahmen längerfristig nicht den gewünschten Erfolg gezeigt hatten, wurde bei 10 Patienten 30 mal HBO (240 kPa, 90 min.) vor und 10 mal nach der OP appliziert. Im Gegensatz zu den nicht mit HBO behandelten Patienten (n=26) konnte in der HBO-Gruppe in allen Fällen eine komplette Abheilung erzielt werden.

**Merkesteyn, J.P. et al.: Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 80 (1995): 12-16.**

Bei 69% von 29 Patienten mit Osteoradionekrose wurde eine komplette Abheilung erzielt, wenn eine perioperative HBO-Therapie (300 kPa, 90 Minuten, 30x vor OP, 10x post-OP) mit Antibiotikabehandlung kombiniert wurde. Die Autoren stellen fest, daß ihre Ergebnisse bedeutend besser sind als bei anderen Gruppen, die auf HBO verzichten.

**Fattore, LaD. und Strauss, R.A.: Hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 63 (1987): 280-286.**

In dieser Fallbeschreibung wird ein Patient 22x mit HBO (240 kPa, 90 Minuten)

behandelt, nachdem konservative Methoden bei Unterkiefersequestrierung versagt hatten. Bereits nach der 10. Therapie wurde der Patient schmerzfrei und am Ende konnte eine komplette Abheilung konstatiert werden. In dieser Arbeit werden viele Teilaspekte zum Wirkmechanismus in synoptischer Betrachtung angeführt.

**Neovious, E.B. et al. Hyperbaric oxygen therapy for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: A review of the literature and a report of 15 consecutive patients. Head Neck 19 (1997), 315-322.**

In dieser Arbeit werden Komplikationen bei 15 Patienten nach OP im vorbestrahlten Kopf/Hals-Bereich subsummiert, die dann sämtlich einer HBO-Therapie (250/280 kPa, 75/90 Minuten) zugeführt wurden. Bei nur 5 von diesen Patienten war der Unterkiefer betroffen (Median 30x HBO, Range 20-40). Insgesamt kam es bei 12 von 15 Patienten in engen zeitlichen Zusammenhang mit der HBO-Therapie zur kompletten Abheilung. Alle Fälle von Unterkiefernekrose wurden saniert.

Unseres Erachtens sind die folgenden Quellen in Evidenzklasse III (Meinung anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees) einzuordnen:

**Camporesi, E. (Ed.): Hyperbaric Oxygen Therapy, A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Kensington, MD, USA, 1996, 42**

Die HBO-Wirkungen bei Gewebeschäden nach Bestrahlung werden ausführlich dargestellt und die vorhandenen klinischen Studien in diesem Bereich eingehend diskutiert. Insgesamt wird der Einsatz der HBO aufgrund der Möglichkeit, langwierige klinische Behandlungen abzukürzen, im COMMITTEE REPORT sehr positiv beurteilt.

**Perret, C. (Ed.): 1<sup>st</sup> European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine- Recommendations of the jury, Lille (F), 19.-21.September 1994**

Die Jury macht folgende Aussagen zum Einsatz der HBO bei Radionekrosen: HBO wird bei Strahlennekrosen des Knochens dringend empfohlen (Typ 1-Empfehlung, "strongly recommended"). Das am häufigsten angewandte Behandlungsprotokoll umfaßt 20 präoperative und 10 postoperative HBO-Sitzungen.

**Vasseur M. Indikationen zur Sauerstofftherapie unter hyperbaren Bedingungen (HBO). MDK Baden-Württemberg, Freiburg, Juli 1996**

In dieser Empfehlung des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung wird als HBO-Indikation genannt: "Radionekrosen".



## **Praktischer Einsatz der HBO**

*Ist die HBO alternativ oder additiv anzuwenden?*

Die HBO-Therapie versteht sich bei der beantragten Indikation als adjuvante Maßnahme. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, daß die Behandlung nach Marx et al. (1985) mit 20 präoperativen und 10 postoperativen HBO Behandlungen ausreichenden Schutz gewährt. Bei ausgedehnter Weichteilbeteiligung kann es je nach klinischem Bild sinnvoll sein, die Therapie auf 30x HBO präOP zu erweitern, bzw. zusätzlich mit Antibiotika zu kombinieren. Die erweiterte Zahl ergibt sich insbesondere aus den Darstellungen anderer Autoren (s.o.). Die Arbeiten sind jedoch methodisch voneinander verschieden. Die Daten von Marx sind am besten dokumentiert.

*Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?*

Eine perioperative HBO zur Verbesserung der Vaskularisation im vorbestrahlten Unterkieferbereich stellt eine Steigerung der Heilungsaussichten dar. Dies erspart zwar nicht primär den Einsatz anderer aufwendiger Methoden, ist aber von besonderer volkswirtschaftlicher Bedeutung, da es a) längere stationäre Therapien abkürzt und b) die verbesserte

Gesundheit nach dem Eingriff chronische Therapiekosten reduziert (Vesnaver und Mekjavic 1997; Ashamalla et al. 1996 a,b).

*Welches Therapieschema muß bei der Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung eingehalten werden und wie ist dieses belegt?*

Marx et al. (1985) haben HBO im Sandwich-Verfahren mit der chirurgischen Intervention kombiniert. Es werden 20 Fraktionen vor und 10 Fraktionen nach dem Eingriff als ein sinnvolles Vorgehen festgestellt. Die HBO Therapie wird seitdem in vielen Zentren nach diesem Problemwunden-Schema (Therapieschema TS 240-90) durchgeführt (240 kPa, 90 Min. O<sub>2</sub>) (GTÜM, VDD)..

*Ist die Prophylaxe der Osteoradionekrose bei Zahnextraktion nach Bestrahlung mittels HBO stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?*

Gerade bei der beantragten Indikation besteht die Möglichkeit, die Therapie in den ambulanten Sektor zu verlagern. Es wird aus psychosozialer Sicht sogar der ambulante Therapieansatz besonders gefördert. Die stationäre Betreuung bleibt einer ausgesuchten vorbehalten.

## **Wirtschaftlichkeit**

---

*Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der HBO, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung der Druckkammer? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)*

Ashamalla et al. (1996a,b) gehen ausführlich auf die volkswirtschaftliche Bilanz ein. Die Kosten eines kombinierten Therapiekonzeptes aus HBO-Therapie und chirurgischem Vorgehen liegen bei etwa DM 30.000, wenn alle therapeutischen Optionen ausgeschöpft werden. Davon entfallen DM 12.000 auf die HBO-Therapie.

Die radiogene Osteomyelitis des Unterkiefers ist eine schwerwiegende Komplikation, die von klinischer Bedeutung ist (Pape et al. 1994). Eine langfristige hochdosierte Antibiotikatherapie bedingt die Hospitalisierung. Langfristige Krankenhausaufenthalte sind keine Seltenheit (Thiel 1989).

*Wie sind die Kosten der HBO im Vergleich zu etablierten Methoden?*

Eine exakte Abschätzung der Kostenersparnis durch die HBO ist nicht möglich. Dies liegt im wesentlichen in dem Deutschen Sozialsystem begründet, in dem eine Trennung der Kostenträger vorliegt. Die Vermeidung des Anspruchs auf eine Rente muß in Deutschland von den Krankenversicherungen finanziert werden, ohne daß ein Finanzausgleich zu erkennen ist.

*Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der HBO vermieden werden?*

Eine HBO-Therapie ist grundsätzlich ambulant durchführbar (Vesnaver und Mekjavic 1997). Geht man von etwa DM 30.000 im Behandlungsfall aus (Ashamalla et al. 1996a,b), in dem HBO mit einem Beitrag von DM 12.000 eingesetzt wird, so wäre dieser Betrag ohne HBO bei einem Pflegesatz von nur DM 800 (geschätzter Durchschnitt) nach etwa 40 Tagen verbraucht, ohne Garantie für eine Sanierung und ohne positive Beeinflussung der Lebensqualität wie sie von zahlreichen Autoren beschrieben wird (s.o.). Ohne HBO sind die tatsächlichen Kosten und Folgekosten daher sicherlich höher anzusetzen.

Wie oben dargestellt wären in Deutschland maximal 600 Patienten p.a. zu erwarten. Werden diese 30x mit HBO behandelt, so liegt der Bedarf bei 18.000 Therapieeinheiten HBO. Bei etwa DM 400 pro HBO-Fraktion muß man von maximal DM 7.200.000 p.a. ausgehen. Demgegenüber stehen bei 60 Tagen stationäre Versorgung zu DM 800 pro Tag, entsprechend 36.000 Bettensätze p.a.. Dies entspricht DM 28.800.000.

Durch den Einsatz der HBO-Therapie können also in Deutschland die Kosten auf 25% gesenkt werden. Diese Darstellung steht in Einklang mit Berechnungen von Ashamalla et al. (1996b), der angibt, daß sich die Behandlungskosten ohne HBO um den Faktor drei erhöhen.

Allein die Option, 25% der Patienten das Schicksal einer Unterkieferamputation (Marx et al. 1985) ersparen zu können, ist aus medizinischer Sicht ein gewichti-

ger Grund, die HBO-Therapie einzusetzen. Eine bilanzierte Gegenüberstellung der Kosten für die HBO-Therapie versus Finanzierung eines Pflegefalles ist ein

gewichtiger volkswirtschaftlicher Grund, zunächst immer HBO prophylaktisch einzusetzen.

### Literatur

1. Ang, K. K., R. E. Price, L. C. Stephens, G. L. Jlang, Y. Feng, T. E. Schultheiss, L. J. Peters: The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25 (1993), 459-464.
2. Ashamalla, H. L., J. W. Ames, A. Uri, P. Winkler: Hyperbaric oxygen in the management of osteoradionecrosis. *Med Pediatric Oncol* 27 (1996b), 48-53.
3. Ashamalla, H. L., S. R. Thom, J. W. Goldwein: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced sequelae in children. *Cancer* 77 (1996a), 2407-2412.
4. Burgener, F. A., M. Kormano: Röntgenologische Differentialdiagnostik. Thieme Verlag (1988).
5. Camporesi, E. (Ed.): Hyperbaric Oxygen Therapy, A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society, Kensington, MD, USA, 1996, 42
6. Fattore, La D. und Strauss, R. A.: Hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63 (1987): 280-286.
7. Fleming, T. J.: Oral tissue changes of radiation oncology and their management. *Dent Clin N Am* 34 (1990): 223-237.
8. Granström, G.: The swedish experience with adjunctive HBO in the treatment of osteoradionecrosis. Vortrag auf dem HBO-Workshop "Hyperbare Sauerstoff-Therapie –Indikationen in Kopfbereich-", Kassel, 16.3.1996 (1996): 1-15.
9. Hartmann, A., M. Almeling, U. M. Carl: Hyperbare Oxigenierung (HBO) zur Behandlung radio-gener Nebenwirkungen. *Strahlenth. Onkol.* 172 (1996): 641-648.
10. Hobson, B., J. Denekamp: Endothelial proliferation in tumours and normal tissues. Continuous labelling studies. *Br J Cancer* 49 (1984): 405-413.
11. Jain, K. K.: Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Radionecrosis. In: Jain, K.K. (Ed.) *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Hogrefe und Huber Publishers 1996.
12. Knighton, D. R., Hunt, T. K., Scheuenstuhl, H., Halliday, B. J.: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science* 221 (1983): 1283-1285.
13. Mainous, E. G. et al.: Osteoradionecrosis of the mandible. *Arch Otolaryngol* 101 (1975): 173-177.
14. Mansfield, M. J. et al.: Hyperbaric oxygen as an adjunct in the treatment of osteoradionecrosis of the mandible. *J Oral Surg* 39 (1981): 582-589.
15. Marx, R. E., et al.: Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *JADA* 111 (1985):49-54.
16. Marx, R. E., R. P. Johnson, S. N. Kline: Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc* 111 (1985), 49-54.

17. Marx, R. E., R. P. Johnson: Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 64 (1987), 379-390.
18. Marx, R. E., W. J. Ehler, P. Tayapongsak, L. W. Pierce: Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissues. *Am J Surg* 160 (1990), 519-524.
19. Merkesteyn, J. P. et al.: Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 80 (1995): 12-16.
20. Merkesteyn, J. P., D. J. Bakker, R. Kooijman: Radionecrosis. in: *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Eds: G. Oriani, A. Maroni, F. Wattel. Springer Verlag (1996).
21. Miller, S. H., R. Rudolph: Healing in the irradiated wound. *Clin Plast Surg* 17 (1990), 503-508.
22. Mounsey, R. A. et al.: Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 103 (1993): 605-608.
23. Neovius, E. B. et al. Hyperbaric oxygen therapy for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: A review of the literature and a report of 15 consecutive patients. *Head Neck* 19 (1997), 315-322.
24. Pape, H.-D. et al.: Therapie der infizierten Osteoradionekrose des Unterkiefers. *Suppl. Schweizerische Rundschau für Medizin, Ed. S.L. Roth: Klin. Onkol.* '94/'95 (1994): 310-313.
25. Pape, H.-D., U. Konter, D. Tirpitz: Therapie der infizierten Osteoradionekrose des Unterkiefers. *Suppl. Schweizerische Rundschau für Medizin, Ed. S.L. Roth: Klin. Onkol.* '94/'95 (1994): 310-313.
26. Pavy, J. J., J. Denekamp, J. Letschert, B. Littbrand, F. Mornex, J. Bernier, D. Gonzales-Gonzales, J.-C. Horiot, M. Bolla, H. Bartelink: EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother. Oncol.* 35 (1995), 11-60.
27. Perret, C. (Ed.): 1<sup>st</sup> European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine- Recommendations of the jury, Lille (F), 19.-21. September 1994
28. Statist. Landesamt Saarland 180 (1995): Morbidität und Mortalität an Bösartigen Neubildungen im Saarland 1992.
29. Teixeira, W. et al.: Hyperbarer Sauerstoff in der Behandlung der Radioosteonekrose des Unterkiefers. *Laryngo-Rhino-Otol.* 70 (1991): 380-383.
30. Thiel, H.-J.: Die Osteoradionekrose II: Therapie und Prävention. *Radiobiol Radiother* 30 (1989), 493-501.
31. Vasseur M.: Indikationen zur Sauerstofftherapie unter hyperbaren Bedingungen (HBO). MDK Baden-Württemberg, Freiburg, Juli 1996
32. Vesnaver, A., Mekjavic, I. B.: Cost-benefit analysis of hyperbaric oxygen therapy for post-irradiation injuries. *Proc. Div Hyperbaric Med* (1997), 224-226.
33. Wang, C. C.: Cancer of Head and Neck. in: Wang, C.C. (Ed.): *Clinical Radiation Oncology*. PSG Publishing Company (1988).
34. Wang, X., Ding, I., Xie, H., Wu, T., Wersto, N., Huang, K., Okunieff, P.: Hyperbaric oxygen and basic fibroblastic growth factor promote growth of irradiated bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (1998): 189-196.
35. Welslau, W., Almeling, M.: Toxicity of hyperbaric oxygen (HBO) - Incidence of major CNS-intoxications. *Strahlenther Onkol* 172, Suppl. II (1996): 10-11.
36. Wingo, P. A., Ries, L. A. G., Rosenberg, H. M., Miller, D. S., Edwards, B. K.: Cancer incidence and mortality, 1973-1995. *Cancer* 82 (1998): 1197-1207.