

Julia Blank, Christian Hannig

Orale Folgen von Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich und ihre Bedeutung für die Nachsorge

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten

Mundhöhlenkarzinome stellen die wohl schwerwiegendste Erkrankung innerhalb der Zahnmedizin dar. Der Artikel soll Zahnärzten helfen, Betroffenen posttherapeutisch eine adäquate Unterstützung zu bieten.

Zusammenfassung: Die Bestrahlung ist bei der Behandlung von bösartigen Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich neben der chirurgischen Intervention und Chemotherapie nach wie vor von zentraler Bedeutung. Trotz der zunehmend computergestützten Planung und Steuerung der Photonenbestrahlung stellen die zahlreichen therapiebedingten Nebenwirkungen erhebliche Herausforderungen bei der zahnmedizinischen Betreuung dieser Patientenklientel dar.

Die Protonenbestrahlung scheint mit deutlich weniger lokaler Schädigung verbunden zu sein; umfassende klinische Studien hierzu liegen jedoch noch nicht vor.

Zu den wichtigsten radiogenen Langzeitnebenwirkungen gehören Xerostomie, Strahlenkaries und Osteoradionekrosen. Diesen Erkrankungen sollte im Rahmen eines strukturierten, interdisziplinär besetzten Nachsorgeprogramms begegnet werden. Die Etablierung einer optimalen Mundhygiene stellt in allen Fällen die Therapiegrundlage dar. Die Xerostomie kann pharmakologisch mit Pilocarpin oder durch externe Benetzung der Mundschleimhaut gelindert werden. Zur Vermeidung eines progredienten Kariesbefalls sind bei erwachsenen Patienten in der Nachsorge Zahnpasten mit 5000 ppm eine sehr gute Option. Bei entsprechender Adhärenz kommen hoch konzentrierte pH-neutrale Fluoridgele in Applikatorschienen zum Einsatz. Osteoradionekrosen können durch Beachtung spezieller Kautelen vor und nach Radiatio vermieden werden.

Eine große Herausforderung stellen in der Nachsorge nach Kopf-Hals-Tumorerkrankungen die limitierte Compliance der Patienten sowie das Fehlen systematischer klinischer Studien zu zahlreichen Aspekten des Themenfeldes dar.

Schlüsselwörter: Strahlentherapie; Protonentherapie; Xerostomie; Prävention

Oral side effects of radiation in the head and neck area and concepts for follow-up care

Abstract: Therapy of malignant tumours in the head and neck area is still based on radiation beside chemotherapy and surgical intervention. Despite computer-based control of radiation and the increasing adoption of particle therapy, the numerous therapy-associated side effects still represent a considerable challenge with respect to dental follow-up care of these patients. Thereby, particle therapy seems to have significantly less side effects though clinical studies are lacking. Xerostomia, radiation caries and osteoradionecrosis are the most important long-term side effects. These symptoms should be addressed by a consequent and well-structured interdisciplinary follow-up care.

Implementation of good oral hygiene is a prerequisite for successful therapy. Xerostomia can be relieved pharmacologically by application of Pilocarpin or by external moistening. In order to avoid rapid progression of caries, dentifrices with 5000 ppm are a good option for grown-up patients. Another approach are highly concentrated fluoride gels applied with individual splints. Infected osteoradionecrosis can be avoided if specific standards are respected.

A great challenge in the follow-up care after radiation in the head and neck area is the often limited compliance. Furthermore, there is a lack of clinical studies on many aspects of the topic.

Keywords: particle therapy; radiation; xerostomia; prevention

1. Einleitung

Maligne Tumoren im Mund-Rachen-Bereich stellen bei Männern in Deutschland die fünfthäufigste Krebs-erkrankungsart dar, bei Frauen rangiert Mundhöhlenkrebs auf dem 15. Platz. Die größte Bedeutung kommt dabei dem Plattenepithelkarzinom zu, es macht über 90 % aller bösartigen Neoplasien im Bereich der Mundhöhle aus. Jährlich treten in Deutschland etwa 10.000 Neuerkrankungen auf [151]. Neben Alkohol- und Nikotinabusus sind humane Papillomaviren und chronische Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus maßgebliche Ursachen für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich [124, 151]. Ebenfalls relevant sind u.a. Sarkome, Lymphome, Adenokarzinome der Speicheldrüsen, aber auch Metastasen unterschiedlicher Tumoren.

Die Therapie der Neoplasien ist abhängig von Art, Lage, Größe und Ausbreitungstendenz des Tumors, vom Allgemeinzustand des Patienten

sowie den voraussichtlichen funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen durch die Behandlung. Chirurgische Intervention, Bestrahlung und Chemotherapie werden individuell angepasst an den Ausgangsbefund in unterschiedlicher Kombination und Reihenfolge durchgeführt [111].

Die vollständige chirurgische Tumoresektion mit Sicherheitsabstand inklusive Entfernung eventuell befallener Lymphknotenstationen ist bei Karzinomen und Sarkomen anzustreben [111]. Lage und Ausdehnung der Neoplasie erfordern zudem häufig eine adjuvante oder alleinige Strahlentherapie [21, 111, 121]. Trotz umfangreicher Schutzmaßnahmen kommt es im Rahmen der Radiotherapie zu einer Schädigung gesunder Nachbarorgane. Hiervon sind insbesondere die äußere Haut, die Mundschleimhaut, die Muskulatur sowie die Speicheldrüsen, aber auch Augen und Zahnhartsubstanzen betroffen (Abb. 1–3) [141, 151]. Da

neue Therapieverfahren bessere Überlebensraten in Aussicht stellen [135], ist davon auszugehen, dass zukünftig mehr Patienten nach tumortherapeutischer Bestrahlung in der zahnärztlichen Praxis langfristig betreut werden müssen. Eine adäquate Behandlung dieser vulnerablen Patienten-Gruppe erfordert dabei Kenntnisse über die zahlreichen therapiebedingten Beeinträchtigungen der Mundgesundheit sowie über wirksame Verfahren, ihnen zu begegnen. Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende Artikel eine Orientierungshilfe für die Einbindung von tumortherapeutisch bestrahlten Patienten in ein strukturiertes Nachsorgeprogramm bieten. Dazu werden die häufigsten strahlentherapiebedingten Einschränkungen von Patienten mit oral manifestierten Malignomen sowie die entsprechenden zahnärztlichen Behandlungsmöglichkeiten in der präventiven und therapeutischen Tumornachsorge beschrieben.

2. Konventionelle und moderne Techniken der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich

Gängiges Verfahren in der Radiotherapie ist seit Jahrzehnten die Photonen-therapie. Energiereiche elektromagnetische Wellen (Wellenlängenbereich 10^{-2} nm) werden auf die vom Tumor betroffenen Gewebe aufgebracht. Im Strahlengang befindliches Gewebe wird relativ unspezifisch geschädigt. In Abhängigkeit von der Dichte des Gewebes wird die Energie nach und nach abgegeben, je tiefer die elektromagnetischen Wellen in den Körper eindringen. Damit verbunden sind die bekannten Kollateralschäden wie Mukositis, Mundtrockenheit und Osteoradionekrose [8]. Die Dosis von 65–72 Gray wird im Rahmen sog. konventioneller Fraktionierung über 7 Wochen an 5 Tagen pro Woche in Tagesdosen von 1,8 bis 2 Gy perkutan oder über einen implantierten Katheter appliziert [90, 112, 133]. Seit einigen Jahren kommen dabei spezielle Verfahren zum Einsatz, um die strahlenbedingten Gewebeschäden zu reduzieren. So wird bei der sog. Konformationsbestrahlung das Tumorgewebe durch Blenden und Filter möglichst

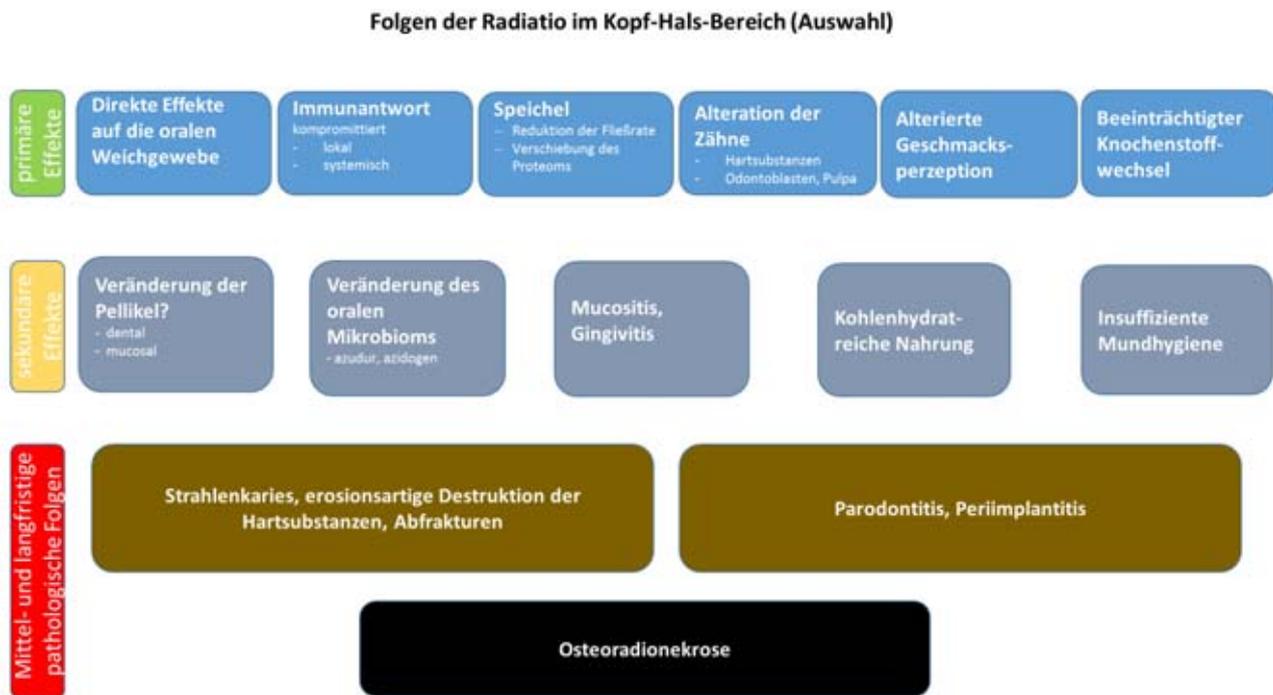


Abbildung 1 Auswirkungen einer Radiatio im Kopf-Hals-Bereich auf die Mundhöhle, modifiziert nach [94]

gezielt bestrahlt. Bei der stereotaktischen Bestrahlung wird durch Strahlenapplikation aus verschiedenen Richtungen eine hohe Dosis im Tumor bei gleichzeitig niedriger Dosis in der Umgebung realisiert. Ein weiterer Ansatz ist die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT). Die Bestrahlung der Zielregion erfolgt hierbei aus unterschiedlichen Richtungen mit modulierter Intensität [133].

Letztendlich erlauben moderne bildgebende Verfahren und eine computergestützte Planung und Steuerung der Bestrahlung aus verschiedenen Richtungen und in verschiedenen Intensitäten ein wesentlich gezielteres Vorgehen als früher [9]. Dies führt zu weniger Schädigungen umgebender oraler Gewebe [168]. Durch die Anwendung von Strahlenschutzschienen bzw. Schleimhautretraktoren soll die lokale Dosisüberhöhung durch Rückstreuung insbesondere an Metallen ergänzend vermindert werden.

Alternativ zur Radiotherapie mit Photonen kann eine Partikel- oder Protonentherapie angewendet werden [9, 78, 107, 146]. Der Protonenstrahl kann dreidimensional ausgerichtet und die Eindringtiefe ins Gewebe präzise gesteuert werden. Das

erlaubt eine gezielte Applikation auf das Tumorgewebe. Von elementarer Bedeutung ist dabei das physikalische Phänomen des Bragg-Peak: Je stärker die Protonen abgebremst werden, desto mehr Energie geben sie ab. Den Tumor umgebende gesunde Strukturen werden somit wesentlich weniger geschädigt als bei konventioneller Photonenbestrahlung. Vor dem Tumor wird folglich weniger Energie an das gesunde Gewebe abgegeben als am Tumor selbst, hinter dem Tumor kommt keine Strahlung mehr an. Dies ist insbesondere bei Tumoren im Neuro- und Viszerokranium sehr vorteilhaft. Im Gegensatz zur weitverbreiteten Bestrahlung mit Photonen ist die Bestrahlung mit Protonen aufgrund der sehr aufwendigen und teuren technischen und baulichen Voraussetzungen (Teilchenbeschleuniger) nur an wenigen Zentren in Deutschland möglich (Berlin, Dresden, Essen, Heidelberg, München) [185].

Aus zahnmedizinischer Sicht relevant ist, dass Metalle aus dem mit Protonen zu bestrahlenden Bereich entfernt werden müssen, da Streustrahlenartefakte die zur Planung und Ausrichtung der Bestrahlung notwendigen bildgebenden Verfahren beein-

trächtigen [148]. Dies betrifft Füllungen, Kronen, Brücken, Suprakonstruktionen, aber auch Implantate. Umfassende Implantatversorgungen sind somit eine Kontraindikation für die Protonentherapie. Man geht davon aus, dass die Protonentherapie wesentlich weniger langfristige orale Nebenwirkungen hat als die Photonentherapie [9, 78, 146]. Daher findet sich unter den Patienten in der Protonentherapie ein überproportional hoher Anteil an Kindern und Jugendlichen [175, 185], die wiederum in der oralpräventiven Nachsorge besonders berücksichtigt werden müssen. Umfassende Studien hierzu stehen jedoch noch aus.

3. Speichel und orales Milieu

Durch eine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich kommt es zu einer irreversiblen Schädigung des im Strahlengang liegenden Parenchyms der großen und kleinen Speicheldrüsen und damit verbunden zu einer drastischen Reduktion des Speichelflusses [167, 183]. Nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität des Speichels verändert sich. In einer älteren Studie wurden ausgewählte und funktionell relevante Proteine im Speichel von bestrahlten Patienten

im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht. Berücksichtigt wurde die relative Menge von prolinreichen Proteinen, Cystatinen, Histatinen, Staherin und Amylase. Die relative Menge der für die Oberflächeninteraktionen relevanten prolinreichen Proteine war reduziert [52, 56, 57]. Moderne Proteomanalysen bestätigen einen Einfluss der Bestrahlung auf die Protein- und Peptidzusammensetzung des Speichels (Abb. 1) [76, 77, 178]. Auch wird eine unterschiedliche Prädisposition zur Entwicklung einer Mukositis in Abhängigkeit vom Speichelproteom aufgezeigt. Welche funktionellen Interaktionen hierbei eine Rolle spielen, ist jedoch noch offen [76, 77]. Es ist davon auszugehen, dass im deutlich veränderten oralen Milieu von bestrahlten Patienten auch eine alterierte Pellikelbildung – sowohl auf den Zähnen als auch auf den oralen Weichgeweben auftritt. Dies hat potenziell Auswirkungen auf die protektiven Eigenschaften dieser physiologischen Schutzschichten an den Grenzflächen von Zähnen, Schleimhäuten und oralen Flüssigkeiten. Zusammensetzung, Funktion und Ultrastruktur der Pellikel bei bestrahlten Patienten wurden jedoch bislang nicht untersucht.

Durch die Bestrahlung und insbesondere durch die Veränderung von Speichelzusammensetzung und Speichelfluss, aber auch aufgrund der veränderten Ernährung kommt es zu einer nachhaltigen Veränderung der oralen Mikroflora. Dies wurde zunächst mit konventionellen mikrobiologischen Verfahren (Kultivierung) untersucht. Trotz einer großen Heterogenität der Ergebnisse zeigen die Studien im Wesentlichen, dass es zu einer Zunahme pathogener Spezies kommt. Dies betrifft vor allem *Candida*-Spezies, Enterokokken, aber auch Laktobazillen und andere kariespathogene und kariesassoziierte Streptokokkenspezies [106, 165, 177]. In diesem Kontext ist die Bedeutung von *Candida*-Spezies für die Kariesprogression zu beachten [98–100]. Demgegenüber wird ein Rückgang anderer Streptokokkenspezies in verschiedenen Studien beobachtet [106, 177]. Insbesondere zu den Streptokokken sind die Befunde jedoch uneinheitlich [180]. Angesichts der sehr

hohen Prävalenz von *Candida*-Infektionen ist zu berücksichtigen, dass die Wirkung topischer Antimykotika limitiert ist [106]. Aktuelle Untersuchungen mit Verfahren der Mikrobiomanalytik (Hochdurchsatz-Gensequenzierung, Sequenzierung der 16S-rRNA) vermitteln weitergehende Kenntnisse zum Einfluss der Strahlentherapie auf das Ökosystem Mundhöhle; auch nicht kultivierbare Spezies werden erfasst [68, 69]. In Abhängigkeit von der Dosis werden Verschiebungen des Mikrobioms festgestellt, die Anzahl operationaler taxonomischer Einheiten nimmt dabei ab [42, 68, 162]. Die Studien zur Mikrobiomanalytik belegen aber auch die große interindividuelle Variabilität des oralen Mikrobioms, die mit einer Ursache für die unterschiedlich starke Ausprägung von Mukositis, Karies und Parodontitis bei den Patienten ist [42].

Bei IMRT ist die Verschiebung des oralen Mikrobioms weniger stark ausgeprägt als bei konventioneller Bestrahlung, was die Vorteile moderner gezielter Formen der Strahlenapplikation belegt [162].

Zunehmend werden umfassende Daten zu Mikrobiom, Metabolom, Lipidom und Proteom des Speichels und der Pellikel generiert. Die Analytik der funktionell relevanten Glykoproteine (Muzine) bedarf noch eingehender Untersuchungen. Neben gesunden Probanden müssen dabei auch Patienten nach Tumorthherapie berücksichtigt werden. Über die bloße Bestandsaufnahme hinaus ist jedoch eine vernetzte und funktionelle Betrachtung dieser sehr umfassenden Daten erforderlich, um eine adäquate Grundlage u.a. für die Entwicklung eines geeigneten Kunstspeichels zu schaffen.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen eine nachhaltige und längerfristige Alteration oraler Epithelien durch Bestrahlung. Die typische Mikroplicae-Struktur war in vielen Biopsien zerstört [5]. Dies hat im Zusammenspiel mit der veränderten Speichelzusammensetzung potenziell Auswirkungen auf die Ausbildung der protektiven mukosalen Pellikel auf den oralen Weichgeweben. Das kann unter Umständen pathologische Veränderungen der oralen

Weichgewebe begünstigen. Die Zusammensetzung und Struktur der mukosalen Pellikel sind jedoch auch bei Gesunden bislang nur sehr unzulänglich untersucht [52].

4. Mukositis

Die orale Mukositis ist eine der häufigsten Nebenwirkungen der Therapie maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Sie tritt bei nahezu allen Patienten unter Radiotherapie auf, ca. 30 % der Betroffenen entwickeln schwerwiegende Symptome [26, 48, 179]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten schwerer Mukositis-symptome steigt bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, älter als 65 Jahre sind und unter Komorbiditäten wie Diabetes mellitus leiden [119]. Demgegenüber kann eine Intensitätsmodulation der Bestrahlung oder die Anwendung von Protonen das Ausmaß der Mukositis reduzieren [127], auch bei Protonentherapie kommt es jedoch dosisabhängig zur Mukositis [185].

Ausgelöst wird die Entzündung der Mukosa durch eine Kombination aus direkter Strahlenschädigung der schnell proliferierenden Epithelzellen (Störung des Zellzyklus und Apoptose der epithelialen Basalzellen), einer proinflammatorischen Immunantwort des Gewebes (verstärkte Produktion und Freisetzung von Zytokinen und katabolen Enzymen) sowie einer lokalen Abwehrschwäche (Neutropenie und fehlender Speichel) [166]. Das Ausmaß der resultierenden Gewebeschädigung ist variabel. Zu ihrer Beschreibung werden unterschiedliche Klassifikationen verwendet, die das klinische Erscheinungsbild sowie die subjektiven Beschwerden und funktionellen Einschränkungen der Betroffenen berücksichtigen [149, 150].

Allgemein zeigen sich circa 2 Wochen nach Beginn der Bestrahlung bei einer kumulativen Strahlendosis von ca. 15 Gy erste Entzündungssymptome an der Schleimhaut. Neben einem Erythem kommt es zu Mundbrennen oder leichten Schmerzen. Mit zunehmender Bestrahlungsdauer bilden sich lokale Desquamationen und Ulzerationen, die konfluieren und mit pseudomembranösen Belägen bedeckt sind. Im weiteren

Verlauf treten bei steigender Schmerzintensität Gewebenekrosen und Spontanblutungen auf. Die Schleimhautläsionen persistieren in der Regel bis 2 Wochen nach Ende der Bestrahlung und heilen dann langsam ab. Etwa 8 Wochen nach Bestrahlungsende ist eine Restitutio ad integrum zu erwarten [25, 47, 149, 150, 158–160].

Obwohl reversibel, stellt die orale Mukositis eine ernstzunehmende Komplikation der Tumorthherapie dar, die sich signifikant auf das Behandlungsergebnis und die Überlebensrate der Patienten auswirkt. So führen die schmerzhaften Läsionen der Mundschleimhaut zu einer erschwerten und letztlich reduzierten Nahrungsaufnahme, die im Extremfall eine parenterale Ernährung notwendig macht. Hieraus resultieren längere stationäre Behandlungszeiten und ein schlechterer Gesundheitszustand der Betroffenen [20]. Zudem stellen die Ulzerationen eine Eindringpforte für pathogene Mikroorganismen dar, wodurch gravierende Sekundärfekte entstehen können. Ausgeprägte Mukositis-symptome machen mitunter eine Unterbrechung der Radio- und/oder Chemotherapie erforderlich, sodass es in dieser Zeit zu einem ungehinderten Wachstum resistenter Krebszellen kommen kann [49, 119].

Aufgrund dieser weitreichenden Bedeutung für das Therapieergebnis spielen Prävention und Therapie der Mukositis eine zentrale Rolle bei der Betreuung von Patienten mit malignen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Derzeit existieren jedoch kaum evidenzbasierte Handlungsempfehlungen. Konsens besteht lediglich über die Notwendigkeit der Etablierung einer suffizienten Mundhygiene sowie einer geeigneten systemischen Schmerzmedikation [109].

Für die Durchführung der täglichen Mundpflege werden weiche Zahnbürsten, fluoridhaltige Zahnpasta und Interdentalbürsten oder Zahnseide empfohlen. Zusätzlich kann die mehrfache tägliche Spülung der Mundhöhle mit alkoholfreien, geschmacksneutralen Lösungen hilfreich sein. Da Studien keine Überlegenheit einzelner Wirkstoffe in Mundspülungen zeigen konnten, wird aus Kostengründen der Einsatz

medikamentenfreier Lösungen wie Kochsalz oder Bikarbonat bzw. klares Wasser empfohlen [24, 48, 139]. Insbesondere kann auf die standardmäßige Anwendung von Chlorhexidin während der Bestrahlung verzichtet werden [142], zumal diese Spüllösungen aufgrund ihres scharfen Geschmacks von Betroffenen ohnehin meist abgelehnt werden. Wichtig ist, dass Patienten unter Radiochemotherapie im Kopf-Hals-Bereich regelmäßig unterstützende professionelle Maßnahmen und Anleitung durch geschultes Fachpersonal erhalten. Kashiwazaki et al. konnten dazu zeigen, dass Tumorpatienten, bei denen regelmäßig professionelle dentalhygienische Maßnahmen bereits während der Bestrahlung durchgeführt wurden, ein signifikant geringeres Risiko für das Auftreten schwerer Mukositis-symptome haben [81].

Zur Kontrolle der mukositisbedingten Schmerzen empfiehlt sich eine Stufentherapie, die mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) beginnt und über verschiedene Opioidanalgetika gesteigert werden kann. Zusätzlich können bei Bedarf Oberflächenanästhetika eingesetzt werden [58].

Darüber hinaus wird eine Reihe v.a. topisch anzuwendender Substanzen zur Prävention oder Therapie der oralen Mukositis diskutiert. Neben rein pflanzlichen Präparaten wie Salbei-, Cistus- oder Kamillentees gehören hierzu auch verschiedene pharmakologische Substanzen [24, 117, 158–160]. Unter diesen wird lediglich die Mundspülung mit dem nichtsteroidalen Antirheumatikum Benzydamin zur Prävention von radiogener Mukositis empfohlen. Benzydamin wirkt entzündungshemmend, lokal-anästhesierend sowie leicht bakterizid/fungizid und konnte in Studien eine effektive Reduktion der Mukositis-symptome von bestrahlten Patienten erzielen [85].

Demgegenüber ergab sich durch die Applikation von Wachstumsfaktoren auf die Mundschleimhaut keine ausreichende Wirkung bei der Prävention oder Therapie der Mukositis [17]. Diese Substanzen (z.B. Palifermin oder Keratinozyten bzw. Granulozyten/Makrophagen stimulierende Wachstumsfaktoren) fördern die Pro-

liferation von Fibroblasten, Endothelzellen und Immunzellen und können so einen positiven Einfluss auf die Regenerationsfähigkeit der Mundschleimhaut ausüben. Neben dem fehlenden Nachweis eines klinischen Nutzens in der Mukosistherapie sind Wachstumsfaktoren bei Tumoren der Mundhöhle kontraindiziert, da epitheliale Tumorzellen ebenfalls Rezeptoren für diese Substanzen besitzen, wodurch eine Beschleunigung des Tumorwachstums zumindest theoretisch möglich wäre [20].

Ebenso wird die Kryotherapie (z.B. das Lutschen von Eiswürfeln), welche sonst in der Krebstherapie zur Verringerung der Mukositis-symptome erfolgreich eingesetzt wird, bei Mundhöhlentumoren nicht generell empfohlen. Hintergrund ist die Annahme, dass eine kältebedingte Vasokonstriktion die Effektivität der Tumorthherapie am Wirkort beeinträchtigt [20].

Der systemische oder lokale Einsatz von antibakteriellen, antiviralen oder antifungalen Medikamenten sollte in Fällen mit diagnostizierter Superinfektion durch den entsprechenden Erreger vorbehalten bleiben. Eine präventive Gabe der antimikrobiellen Substanzen zeigte sich nicht effektiv zur Vermeidung oder Therapie der Mukositis und sollte daher aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen und der Gefahr der Resistenzbildung unterlassen werden [20]. Gleiches gilt für den Einsatz von Steroiden [131, 132].

Gelegentlich wird auch die Applikation schutzfilmbildender Cremes zur Linderung der Schmerzen oder Förderung der Heilung bei Mukositispatienten empfohlen. Die Präparate auf der Basis von Saccharosesulfat (Sucralfat) bzw. Polyvinylpyrrolidon (Gelclair®) sowie natürliche Produkte wie Honig oder Aloe-Vera-/Zinkpasten konnten zwar in Einzelfallberichten oder kleineren Studien eine Reduktion der Mukositis-symptome bewirken [85, 130, 143], jedoch fehlen zuverlässige Daten, um einen standardmäßigen Einsatz bei der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zu rechtfertigen. Präparate auf der Basis von Honig sollten aufgrund ihres kariogenen Potenzials ohnehin unbezahnnten Patienten vorbehalten bleiben.

5. Xerostomie – längerfristige klinische Folgen und präventive Maßnahmen

Trotz großer Fortschritte in der Bestrahlungstechnologie stellt die durch radiogene Schädigung der Speicheldrüsen verursachte Xerostomie nach wie vor eine der häufigsten lebenslangen Bestrahlungsfolgen dar.

Die Mundtrockenheit führt bei den Betroffenen zu Schwierigkeiten beim Sprechen sowie beim Kauen und Schlucken von Nahrungsmitteln. In Kombination mit einer Degeneration der Zungenpapillen und resultierendem Geschmacksverlust sowie einem mangelhaften Sitz herausnehmbarer prothetischer Versorgungen kommt es durch die Xerostomie häufig zu einer Mangelernährung oder einer Verschiebung der Ernährungsgewohnheiten zugunsten weicher, kohlenhydratreicher und damit kariogener Kost (Abb. 1). Betroffene vermeiden zudem oft das Essen oder sogar Sprechen in der Öffentlichkeit, was in extremen Fällen zu sozialer Isolation führen kann [23]. Durch die fehlende lubrifizierende Speichelschicht wird die Mundschleimhaut spröde und verletzungsanfällig. Pathogene Mikroorganismen werden nicht ausreichend abtransportiert, sodass es leicht zu einer sekundären Infektion der vorgeschädigten Schleimhautbezirke kommt [73].

Die Pathogenese der radiogenen Xerostomie ist bis heute nicht vollständig geklärt, zumal Speicheldrüsenzellen wenig mitoseaktiv sind und daher nur in geringem Maße von der Radiotherapie in Mitleidenschaft gezogen werden sollten. Ähnlich wie bei Muskelgewebe kann es aber zu einer Fibrosierung des Drüsenparenchyms kommen. Da zudem szintigrafische Studien zeigen konnten, dass das Zellvolumen innerhalb der Speicheldrüse nach Bestrahlung konstant bleibt [152], geht man heute von einer selektiven Schädigung der Zellmembran mit nachfolgender Sekretionshemmung aus, von der seröse Drüsen wie die Glandula parotis besonders betroffen sind [103]. Die Strahlenschädigung setzt bereits in den ersten Tagen der Radiatio ein und nimmt bis zum Ende der Bestrahlung kontinuierlich zu. So kommt es zu einer sukzessiven Re-

duktion der Speichelfließrate; der verbleibende Speichel wird zähflüssiger und saurer [23].

Das Ausmaß der Speicheldrüenschädigung ist abhängig von der applizierten Strahlendosis und vom bestrahlten Gewebesvolumen. Ist es also möglich, über intensitätsmodulierte Bestrahlungsverfahren die Gesamtstrahlendosis zu reduzieren oder die Speicheldrüsen chirurgisch aus dem Strahlenfeld heraus in eine andere Mundhöhlenregion zu verlagern (z.B. Transfer der Glandula submandibularis in die Submentalregion), kann die Gewebeschädigung signifikant reduziert werden [114, 128].

Eine pharmakologische Möglichkeit, die strahlenbedingte Xerostomie zu reduzieren, stellt der Einsatz des zytoprotektiven Arzneimittels *Amifostin* dar. Die Substanz kann in aktivierter Form in die Zellkerne von Körperzellen eindringen und dort als Radikalfänger vor DNA-Schäden durch die Bestrahlung schützen. In Tumorzellen kann aufgrund des Fehlens alkalischer Phosphatasen und der sauren Umgebung keine Aktivierung von *Amifostin* erfolgen, sodass das Medikament selektiv schützend auf gesunde Körperzellen wirkt [23]. Studien zeigten, dass die intravenöse *Amifostin*-Gabe unmittelbar vor jeder Bestrahlung Inzidenz und Schweregrad der Xerostomie signifikant reduzieren kann. Allerdings ist der Einsatz durch die hohe Toxizität des Arzneimittels limitiert. So führt *Amifostin* bei etwa der Hälfte der Patienten zu starker Übelkeit und Erbrechen und kann zudem schwere Hypotonien auslösen [116].

Um die Beschwerden bei eingetretener Xerostomie zu lindern, ist zunächst herauszufinden, ob bei den Betroffenen noch eine stimulierbare Restaktivität der Speicheldrüsen vorhanden ist. In diesem Fall kann der Speichelfluss durch gustatorisch-mastikatorische Maßnahmen (Verzehr kauaktiver fester Nahrungsmittel, Kauen zuckerfreier Kaugummis mit Geschmack, regelmäßige Zufuhr von Wasser oder ungesüßtem Tee) ange-regt werden. Zur Prävention von Erosionen sind dabei säurefreie Speisen und Getränke zu empfehlen. Als pharmakologisches Stimulans steht das Parasympatikomimetikum *Pilo-*

carpin zur Verfügung. *Pilocarpin* bindet an cholinerge Muskarinrezeptoren und stimuliert so die Sekretionsleistung endokriner Drüsen. In mehreren Studien konnte die Effektivität von *Pilocarpin* zur Behandlung der radiogenen Xerostomie bestätigt werden. So zeigte die 3 x tägliche orale Gabe von 2,5–5 mg eine signifikante Reduktion der Xerostomiesymptome [115], wobei die Behandlung möglichst früh nach Beendigung der Strahlentherapie beginnen sollte und lebenslang beibehalten werden muss [171]. Aufgrund seiner systemischen Wirkung weist *Pilocarpin* allerdings auch ein Spektrum an Nebenwirkungen auf (Bradykardie, Bronchospasmen, vermehrter Harndrang, Hyperhidrosis, Rhinitis, tränende Augen, Übelkeit und Erbrechen), von denen insbesondere das verstärkte Schwitzen bei Patienten gelegentlich zu Therapie- bzw. Studienabbrüchen führt [18]. Zudem ist die Substanz bei Asthmatikern oder Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert. Um die weitreichenden systemischen Interaktionen einer lebenslangen *Pilocarpineinnahme* zu reduzieren, kann die Substanz auch lokal als Lutschtablette oder Mundspüllösung (z.B. Bikarbonatsspülung mit 0,1 % *Pilocarpin*) appliziert werden. Einzelne Studien zeigten hierdurch positive Effekte auf die Xerostomie [97], wobei die Wirksamkeit dieser Methode für eine generelle Behandlungsempfehlung noch nicht ausreichend untersucht ist. Als Alternative zu *Pilocarpin* wird häufig der muskarinerge Agonist Cevimeline genannt, der jedoch in Deutschland aktuell noch nicht erhältlich ist und über ausländische Apotheken bestellt werden muss. Cevimeline wird bereits erfolgreich in der Therapie des Sjögren-Syndroms eingesetzt und zeigte auch bei radiogener Xerostomie eine signifikante Symptomreduktion bei milderem Nebenwirkungsprofil als *Pilocarpin* [13].

In der Literatur wird auch die gezielte elektrische Stimulation der vegetativen Innervation der Speicheldrüsen beschrieben. Dies betrifft Akupunktur, akupunkturartige transkutane Reizapplikation [195] oder die intraorale Insertion von Zahnersatz mit stimulierenden Elektroden in der Nähe der afferenten und efferenten Ner-



Abbildung 2a-c Beispiel für die Folgen einer konventionellen Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich. Bereits nach 3 Monaten zeigen sich verstärkte Plaqueakkumulation, trockene Schleimhäute und progrediente Karies (Pfeil).

ven der sublingualen und submandibulären Speicheldrüsen [34, 105, 169, 170]. Fallberichte belegen die Effektivität der lingualen Elektrostimulation mit dem sogenannten GenNarino-System® [192]. Dabei konnte auch eine stimulationsunabhängige Steigerung des Speichelflusses beobachtet werden. In anderen Studien wurde für die Elektrostimulation kein Effekt nachgewiesen [39]. Für Akupunktur konnte in einzelnen Studien mit geringem Evidenzniveau eine subjektive Beschwerdelinderung durch die Probanden gezeigt werden [164]. Die Anwendung solcher Techniken hängt allerdings von der individuellen Akzeptanz der Patienten ab; zudem muss noch intaktes Drüsenparenchym vorhanden sein.

Ist dieses nicht vorhanden und eine Stimulation der Speichelproduktion somit nicht möglich bzw. nicht ausreichend oder wird von den Patienten nicht akzeptiert, so muss eine Benetzung der Mundschleimhaut durch exogene Substanzen erfolgen. Hierzu stehen verschiedene Agenzien und Präparate zur Verfügung, die stets auch im Hinblick auf ihre Wirkung auf die Zahnhartsubstanz betrachtet werden müssen. Einen rein befeuchtenden Effekt hat die Mundspülung mit Wasser. Aufgrund der geringen Substantivität von Wasser ist dieser jedoch nur von kurzer Dauer.

Einige Patienten empfinden Spülungen mit Öl, das sog. Ölziehen, als wohltuend für die Mundschleimhäute (Mandelöl, Distelöl). Teilweise wird

die Applikation gekühlter Butter empfohlen (pers. Mitteilung Prof. Nadine Schlüter, Universität Freiburg). Das hängt sehr stark von den individuellen Vorlieben ab. Unabhängig von der präventiven Betreuung von bestrahlten Patienten wird das Ölziehen als antibakterielle und antiinflammatorische Maßnahme in der Alternativmedizin empfohlen. Wissenschaftliche Evidenz gibt es dafür jedoch kaum [88]. Vielmehr scheinen Ölspülungen die bakterielle Kolonisation sauberer Zahnoberflächen bei Gesunden nicht zu verzögern und die erosionsprotektiven Eigenschaften der Pellikel werden nicht optimiert [53, 55, 88]. Ursache dafür könnte die in ihrer Dichte reduzierte Pellikelschicht sein.

In vielen Fällen behelfen sich die Patienten in Abhängigkeit von der individuellen Präferenz mit unterschiedlichen Tees. Dabei sind Tees und Teedrogen zu empfehlen, die eine antibakterielle, antivirale, antiplagiotische oder leicht adstringierende Wirkung haben. Dies ist bei polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten bzw. Tees teilweise gewährleistet. Denkbar sind Kamille, Salbei, Cistus, Grüner Tee oder auch Schwarzer Tee (Abb. 4) [6, 43, 54, 62, 63, 155, 187, 191]. Durch bestimmte Polyphenole können die protektiven Eigenschaften der Pellikel optimiert werden. Die Pellikel ist elektronendichter, dicker und stellt damit einen optimierten Schutz vor sauren Noxen dar. Auch wird die bakterielle Kolonisa-

tion der Zahnoberfläche verzögert [63, 187]. Dies konnte im Rahmen von *In-situ*-Studien an gesunden Probanden gezeigt werden, Untersuchungen an bestrahlten Patienten stehen noch aus. In einem Einzelfall konnten die Autoren bei einem Patienten mit hohem Teekonsum (Grün- und Schwarztee) und guter Adhärenz nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich einen eher blanden Verlauf der Strahlenkaries beobachten. Die Läsionen waren weniger stark progredient, das braun verfärbte Dentin größtenteils sondenhart (Abb. 4). Zu berücksichtigen ist in diesem Kontext sicherlich auch der Fluoridgehalt von Grünem und Schwarzem Tee [6, 43]. Demgegenüber sollten saure Tees oder Getränke, aber auch die vielfach noch empfohlenen sauren Drops vermieden werden, da diese zu rasch progredienten dentalen Erosionen führen. Angepasst an die Bedürfnisse der Patienten können stattdessen Tees mit viskositätsmodulierenden Schleimstoffen sinnvoll sein (Eibisch) [172].

Für schwere Formen der Xerostomie stehen darüber hinaus Speichelerersatzmittel zur Verfügung, die in ihrer Konsistenz und in ihren biologischen Eigenschaften dem natürlichen Speichel weitgehend entsprechen sollen. Die Substanzen unterscheiden sich dabei in ihrer chemischen Zusammensetzung und der Darreichungsform. Als Basisstoffe kommen Zellulose (Carboxymethyl- oder Hydroxyethylzellulose), tie-

risches Muzin, Leinsamenöl, Polyethylenoxid oder Sorbitol zum Einsatz. Beigefügt sind häufig Calcium-, Phosphat- und Fluoridionen in unterschiedlichen Konzentrationen sowie diverse Enzyme und Geschmacksstoffe. Zur Anwendung kommen die Präparate als Mundspüllösung, Gel, Spray oder Zahnpasta [92, 95]. Da in vergleichenden Studien zwar insgesamt eine Linderung der Xerostomiesymptome durch den Einsatz von Speichlersatzmitteln festgestellt werden konnte, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen erkennbar waren [125], bleibt die Auswahl des geeigneten Mittels eine Einzelfallentscheidung. Umso wichtiger ist es, darauf zu achten, dass das gewählte Präparat keine schädigende Wirkung auf die Zahnhartsubstanz ausübt. So sollten bei bezahnten Patienten Speichlersatzmittel eingesetzt werden, die mit Calcium- und Phosphationen übersättigt sind, Fluoridionen enthalten und einen annähernd neutralen pH-Wert aufweisen [92, 95]. Wissenschaftliche Evidenz für die verschiedenen Präparate in Form klinisch kontrollierter Studien gibt es nicht.

6. Alterationen der Zahnhartsubstanzen und der Pulpa

Deutlich reduzierter Speichelfluss, Veränderungen der oralen Mikroflora und Verschiebungen der Speichelzusammensetzung sind ebenso wie die schlechte Mundhygiene und die kohlenhydratreiche Kost elementare Trigger für die rapide Kariesprogression nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich [50, 51, 64, 71] (Abb. 2 u. 3).

Inwieweit die Radiatio mit Photonen direkt die Zahnhartsubstanzen alteriert, ist Gegenstand eines umfangreichen wissenschaftlichen Diskurses; die Befunde sind z.T. widersprüchlich [112]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird deutlich, dass es auch zur unmittelbaren Schädigung der Zahnhartsubstanzen kommt [112]. Dabei werden 2 Aspekte von den Autoren klar herausgearbeitet: Zum einen besteht eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit aller beobachteten Effekte, zum anderen scheinen die Effekte *in vivo*, d.h. im



Abbildung 3a–c Entwicklung des zahnärztlichen Befundes im Rahmen der Therapie eines Plattenepithelkarzinoms (mittelgradig differenziertes, plump-zapfenförmig invasives, gering verhornendes Plattenepithelkarzinom). **a)** Befunde vor Bestrahlung unmittelbar nach der Tumorresektion; Entfernung des Alveolarfortsatzes, Teilentfernung des knöchernen Gaumens. **b)** Zustand 6 Monate nach Entfernung des endodontisch behandelten 46 und anschließender Bestrahlung; multiple kariöse Läsionen, Randkaries, z.B. an 26 distal. **c)** Zustand 4 Jahre nach Bestrahlung; der Patient befand sich im engmaschigen Recall; aufgrund von multiplen, stark progredienten kariösen Läsionen war eine umfangreiche Füllungstherapie erforderlich. Mehrere Zähne konnten nicht erhalten werden und mussten unter Antibiose extrahiert werden (stationäre Aufnahme). Da sich der Allgemeinzustand des multimorbiden Patienten kontinuierlich verschlechterte, wurde eine zahnmedizinische Palliativtherapie durchgeführt (Glasionomerzementfüllungen, Abdeckung frakturierter, endodontisch behandelter Wurzelreste mit Füllungsmaterial, Fluoridapplikation). Der Patient verstarb 12 Monate nach Anfertigung des 3. OPG. Zu beachten ist die verzögerte knöcherne Durchbauung der Extraktionsalveole des prä radiationem extrahierten 46 (Pfeil).

Mundhöhlenmilieu, ausgeprägter zu sein, als es *in vitro* simuliert werden kann [3, 45, 93, 96].

Innerhalb von 3 Monaten nach Strahlentherapie ist klinisch die Destruktion der Hartschubstanzen sichtbar: Porositäten und Einbrüche der Oberfläche des Zahnschmelzes, aber auch Abfrakturen großer Teile des Schmelzmantels und beginnende Dentinkaries (Abb. 2) [27, 91, 163, 182, 184]. Trotz der Destruktion sind teilweise auch Remineralisationsprozesse detektierbar [101, 112].

Interessant ist, dass unmittelbar nach Bestrahlung ultrastrukturelle Alterationen der azellulären Prismenstruktur des Zahnschmelzes beobachtet werden konnten, was für primäre Strahleneinwirkung spricht [46]. Dementsprechend zeigen sich auch andere Demineralisationsmuster als am unbestrahlten Schmelz. Bestrahlter Schmelz ist anfälliger gegenüber Säuren, und in einigen Untersuchungen konnten Einflüsse auf die biomechanischen Eigenschaften gezeigt werden [96]. Häufig beobachtet man daher bei den Patienten erosionsähnliche Effekte (Abb. 5). Typisch ist zudem eine deutliche Beeinträchtigung des Verbundes von Schmelz und Dentin [45]. Die für unbestrahlte Zähne charakteristischen scharfen Konturen der Schmelz-Dentin-Grenze fehlen, die Ultrastruktur ist diffus und instabil [45]. Das Dentin selbst weist nach Bestrahlung eine reduzierte Mikrohärtigkeit auf, einige Studien zeigen eine Degeneration der Odontoblasten, andere Untersuchungen können diese Ergebnisse nicht bestätigen und fanden intakte Kollagenstrukturen. Es ist davon auszugehen, dass die Bestrahlung die anorganische und insbesondere die organische Matrix der Zähne angreift. Ein Indikator hierfür ist die oft beobachtete Schwächung des Schmelz-Dentin-Verbundes [112].

Umfangreiche Untersuchungen sind erforderlich, um zunächst die Ultrastruktur und die organischen Komponenten der Zahnhartsubstanzen vollumfänglich zu erfassen. Dies ist die Grundlage für das Verständnis der strahleninduzierten Beeinträchtigung der Zahnhartsubstanzen und die Entwicklung neuer Strategien für die optimale Remineralisation bzw. Regeneration von Hartschubstanzdefekten.

Es gibt wenige und z.T. widersprüchliche Studien zum Einfluss von konventioneller Bestrahlung auf das Pulpagewebe [36, 181]. Ältere tierexperimentelle Studien zeigen bei hoher Strahlendosis Alterationen der Pulpa [181]. In einer aktuellen Studie wurde erstmals das Pulpagewebe frisch extrahierter Zähne von bestrahlten und nicht bestrahlten Zähnen histologisch untersucht. Die physiologischen pulpalen Gewebereaktionen auf die Karies waren auch bei den bestrahlten Zähnen vorhanden, die Mikromorphologie der Pulpa-Dentin-Einheit war auch nach Bestrahlung nicht alteriert [36].

Offen ist, in welchem Ausmaß Protonenstrahlung die Zahnhartsubstanzen und die Pulpa angreift. Erste Beobachtungen deuten auf deutlich geringere bzw. keine Schäden an den Zähnen [136].

7. Strahlenkaries

Eine zentrale Herausforderung ist die Strahlenkaries; nachhaltige Konzepte zum Umgang mit diesem rasch progressiven Phänomen fehlen nach wie vor (Abb. 2).

7.1 Präventive Maßnahmen

Die umfassend dokumentierte erosions- und kariespräventive Wirkung der Fluoride bei gesunden Patienten wird trotz einer limitierten Studienlage auf die Anwendung bei bestrahlten Patienten extrapoliert [32, 64]. So konnte beispielsweise in einer älteren Studie kein klarer Effekt der Fluoridgelapplikation (5000 ppm) auf die Kariesprogression bei bestrahlten Patienten aufgezeigt werden, was auch auf die Heterogenität der Patientenklientel und die limitierte Compliance zurückgeführt wurde [32]. Gleiches gilt für die lokale antimikrobielle und damit kariespräventive Wirkung von Chlorhexidin [64].

Es ist dabei zu berücksichtigen, dass trotz der verschiedenen Erklärungsmodelle die genauen Wirkmechanismen und physikochemischen Interaktionen der Fluoride an der Zahnoberfläche noch nicht vollumfänglich geklärt werden konnten. Dies gilt insbesondere für die Effekte im oralen Milieu bestrahlter Patienten. Nach aktuellen Modellvorstellungen geht man von verschiede-

nen Effekten aus. Durch regelmäßige Fluoridapplikation kommt es zur Anreicherung von Fluoriden in vorhandener Plaque, aber auch in Form von Calcium-Fluorid-Deckschichten an der Zahnoberfläche. Diese fördern die Remineralisation, hemmen die Demineralisation und beeinflussen den Stoffwechsel kariespathogener Mikroorganismen. Auch können Fluoride die bakterielle Biofilmbildung bzw. die bakterielle Kolonisation der Zahnoberfläche hemmen. Sowohl die Biomineralisation als auch der bakterielle Biofilm werden maßgeblich durch Zinnionen in den Fluoridpräparaten günstig beeinflusst [41, 74, 86, 87, 145, 188], die Effekte sind konzentrationsabhängig [28, 72, 86, 120, 153].

Während der Phase der Bestrahlung und auch danach werden Fluoride mit Fluoridierungsschienen appliziert. Sie sind nicht mit den Strahlenschutzschienen zu verwechseln. Üblicherweise werden Fluoridierungsschienen mit hoch konzentrierten Fluoridgehlen (12.500 ppm) beschickt und 1 x täglich für 5–10 Minuten getragen. Einerseits sind Fluoridgele mit leicht saurem pH-Wert (pH 4–4,5) besonders effektiv, andererseits sind die oralen Weichgewebe bei Tumorpatienten häufig sehr empfindlich. In diesen Fällen ist der Einsatz pH-neutraler Gele ein sehr sinnvoller Ansatz. Zur Wirksamkeit der Fluoridierungsschienen wird häufig auf die ältere Studie von Dreizen verwiesen. Durch tägliche Applikation von 1 % Natriumfluoridgel konnte im Vergleich zu Kontrollen ohne derartige Fluoridgabe eine sehr effektive Kariesprävention erzielt werden. Über einen Zeitraum von 36 Monaten nahm in der Kontrollgruppe der DMFS um im Mittel 22,21 zu, während in der Fluoridierungsschienen-Gruppe mit regulärem Zuckerkonsum eine Zunahme des DMFS um lediglich 3,67 beobachtet wurde, bei zuckerarmer Kost nahm der DMFS sogar nur um 0,55 zu [27]. Es handelte sich um pH-neutrales Gel. Eine klinische Studie mit Nachuntersuchungszeiträumen von bis zu 10 Jahren bestätigt die kariespräventive Wirkung der täglichen Applikation von Fluoridgehlen (1 %) mithilfe von Schienen [65]. Weitere Studien belegen den positiven Effekt der hoch konzentrierten Fluoridgele. Bestrahlte

Patienten mit schlechter Compliance wiesen hinsichtlich der Fluoridapplikation wesentlich ausgeprägtere Strahlenkaries auf als die Patienten mit guter Compliance, was jedoch auch Ernährung und genereller Zahnpflege geschuldet sein könnte [1].

In vielen Fällen dürfte die Adhärenz der Patienten die Langzeitanwendung von Fluoridierungsschienen deutlich limitieren. Daher sollte für die langfristige Kariesprävention nach alternativen Konzepten gesucht werden. Fluoridierte Zahnpasten mit 5000 ppm Fluorid sind dabei von besonderem Interesse, da sie im Rahmen der normalen täglichen Zahnpflege ohne Fluoridierungsschiene angewendet werden können [38]. Es gibt klinische Studien, die für Zahnpasten mit 5000 ppm eine höhere Effektivität bei der nicht invasiven Behandlung von Wurzelkaries oder zur Kariesprävention bei behandelten Patienten im Vergleich zu niedriger konzentrierten Präparaten dokumentieren [2, 28, 190]. Diese Studien wurden allerdings nicht bei bestrahlten, sondern bei Patienten mit normaler Speichelfließrate durchgeführt. Es kann dennoch empfohlen werden, Zahnpasten mit 5000 ppm nach Radiatio im Kopf-Hals-Bereich anzuwenden [28], da eine Fluoridzahnpaste mit 5000 ppm beispielsweise auch bei pflegebedürftigen Senioren in Heimen eine deutlich höhere Effektivität zeigte als das Kontrollpräparat mit 1450 ppm [29]. Erfahrungsgemäß zeigt diese Klientel auch das Phänomen der Mundtrockenheit [28]. Bei alten Patienten ohne Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich konnte in einer anderen Studie gezeigt werden, dass durch Zahnpasten mit 5000 ppm ein noninvasives Kariesmanagement realisierbar ist. Insbesondere bei gesundheitlich stark kompromittierten Patienten nach Tumorthherapie, bei denen eine Füllungstherapie nur noch sehr eingeschränkt möglich ist, sind somit auch derartige Therapieansätze zu berücksichtigen [110].

Verschiedene Studien bestätigen, dass angesichts des sehr hohen Kariesrisikos die gleichzeitige Anwendung von Chlorhexidin sinnvoll ist, um synergistische Effekte zu erzielen [7, 44, 64, 79]. Durch die Chlorhexi-

dinanwendung wird angestrebt, kariespathogene Mikroorganismen deutlich zu reduzieren, auch wenn die Studienlage hierzu bei bestrahlten Patienten uneinheitlich ist [31, 64, 79, 123]. In einer kleineren Pilotstudie an 7 bestrahlten Probanden wurden verschiedene Kombinationen von Spülungen getestet (Fluorid und Chlorhexidin). Aus den vielversprechenden Daten lassen sich keine klinischen Empfehlungen ableiten; sie sind jedoch eine sehr gute Grundlage für weitere Entwicklungen [44].

Generell ist zu beachten, dass bei dieser Patientenklientel eine individuell angepasste präventive Strategie erarbeitet werden muss, die sich am Kariesrisiko, am Allgemeinzustand und an der Compliance orientiert [32]. Insbesondere bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand wird man versuchen, die Kariesprogression durch Applikation von Fluorid- und Chlorhexidingelen in der Praxis zu verlangsamen, wenn eine Füllungstherapie nur noch sehr eingeschränkt möglich ist (palliative Strategie, Abb. 3). Grundsätzlich ist in diesem Kontext auch die Anwendung von Silberdiaminfluorid zur nachhaltigen Arretierung von kariösen Läsionen denkbar [61, 134, 161]. Nach Applikation derartiger Präparate blieben die Läsionen über bis zu 24 Monate stabil. Nachteilig ist die Schwarzfärbung der Zähne. Zudem ist aktuell in Deutschland lediglich ein Produkt erhältlich, welches seitens des Herstellers nur zur Behandlung von Dentinhypersensibilitäten freigegeben ist.

7.2 Füllungstherapie

Einerseits weisen Patienten nach Radiatio im Kopf- und Hals-Bereich einen sehr hohen zahnmedizinischen Restaurationsbedarf unter den denkbar schwierigsten Rahmenbedingungen auf (Abb. 2–5). Andererseits gibt es kaum klinische Studien zu dieser Thematik [66, 67, 122, 196]. Laut einer aktuelleren klinischen Studie zeigen Kompositfüllungen in Klasse-V-Kavitäten eine höhere strukturelle Integrität, während konventionelle Glasionomerzemente einer Auswaschung unterliegen, aber unter klinischen Rahmenbedingungen eine kariesinhibierende Wirkung zeigen [19].

Üblicherweise wird heute die Mehrzahl der direkten Versorgungen bzw. Füllungen mit adhäsiven Werkstoffen realisiert – so auch bei Patienten mit strahleninduzierter Xerostomie. Allerdings scheinen orales Milieu, Kariesaktivität und insbesondere strahleninduzierte Alterationen der Zahnhartsubstanzen limitierend auf den Haftverbund und die Standzeit der Füllungen zu wirken, auch wenn die Studienlage hierzu nicht einheitlich ist (Abb. 3–5) [4, 40, 118].

In kritischen Situationen, in denen keine optimale Trockenlegung realisierbar ist, werden nicht selten Glasionomerzemente verwendet, deren Haftverbund zu den Zahnhartsubstanzen jedoch deutlich geringer ist. Auch unterliegen sie Auswaschungseffekten und weisen bei Klasse-II-Füllungen eine limitierte mechanische Belastbarkeit auf, wie für unbestrahlte Patienten gezeigt wurde [154]. Bei Patienten mit ausgeprägter Radioxerostomie kann es zu Erosion und Dehydrierung des Füllmaterials kommen [66, 67, 122, 196]. Saure Fluoridpräparate können die Oberflächen angreifen [196]. Andererseits wird die Fluoridfreisetzung aus Glasionomerzementen gerade bei Patienten mit sehr hohem Kariesrisiko positiv bewertet [66, 67, 122, 196]. Bei Patienten, die über längere Zeit kein Tumorrezidiv zeigen, empfehlen einige Autoren die Abdeckung ausgewaschener Glasionomerzementfüllungen mit Komposit im Sinne einer Sandwichfüllung [19].

Amalgame sind prinzipiell als Füllungsmaterial denkbar. Angesichts des „phase down“ dieses Materials ist fraglich, ob Amalgam für die Füllungstherapie bei bestrahlten Patienten in Zukunft eine Rolle spielen wird; in einer älteren Studie zu Klasse-V-Füllungen zeigten sie ähnlich schlechte Ergebnisse wie Glasionomerzemente [196].

Versorgungen mit Kronen wird man bei längerer Rezidivfreiheit und einer gewissen gesundheitlichen Stabilität der Patienten bei sehr umfangreich gefüllten Zähnen in Betracht ziehen (Abb. 5). Bei den häufig subgingival gelegenen Defekten sind Kronen aus NEM bzw. Edelmetalllegierungen (keramisch verblendet/unverblendet) eine verläss-



Abbildung 4a–d Patient Jahrgang 1951, Z.n. Bestrahlung bei Tonsillen-Karzinom 2007, die Adhärenz ist sehr gut. Der Patient zeigt eine sehr gute Mundhygiene und lehnt regelmäßige Zahnreinigungen ab. Im Rahmen des 3-monatigen Recalls werden Fluoridierungen und erforderliche Füllungsreparaturen bzw. Füllungen durchgeführt. Die verfärbten, aber sondenharten Fazialflächen der Unterkiefer Schneidezähne wurden vor 5 Jahren auf Wunsch des Patienten mit Komposit abgedeckt. Der Patient wünscht eine zurückhaltende Therapie. Es besteht eine ausgeprägte Kariesanfälligkeit an den Rändern älterer prothetischer Versorgungen. Der Patient konsumiert sehr viel Grünen bzw. Schwarzen Tee.

liche Therapieoption. Es handelt sich hierbei nicht um eine evidenzbasierte Aussage, sondern um eine Empfehlung aus der klinischen Erfahrung heraus.

In vielen Fällen wird man bei den Patienten mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand im Rahmen des engmaschigen Recalls (alle 2–4 Monate) die vielfältigen Möglichkeiten der Füllungsreparatur nutzen.

8. Trismus

Trifft die Strahlung auf Strukturen des Kauorgans, bewirkt sie in der Muskulatur eine Störung der Bindegewebsproliferation mit nachfolgender Fibrosierung. Es kommt zu einer tonischen Muskelkontraktion. Die so entstehende narbige Mobilitätseinschränkung der Mandibula kann durch radiogene Schädigung der versorgenden Nerven zusätzlich verstärkt werden [147].

Klinisch äußert sich dieser Prozess in einer Einschränkung der Mundöffnung von betroffenen Patienten, die als Trismus bezeichnet wird. Da die Mundöffnung interindividuell auch bei Gesunden variabel ist, existieren unterschiedliche Definitionen für die Erkrankung. In der aktuelleren Literatur wird meist von Trismus gesprochen, wenn die maximale Schneidekantendistanz (max. SKD) unter 35 mm liegt [22]. Aufgrund der uneinheitlichen Definition variieren auch die Angaben zur Trismusprävalenz nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich deutlich. Abhängig von der Größe und Lokalisation des behandelten Tumors sowie von der applizierten Gesamtstrahlendosis werden Werte von über 60 % angegeben [147]. Dabei ist eine Korrelation zwischen der von der Kaumuskulatur absorbierten Strahlendosis und der Häufigkeit sowie dem Ausmaß der

Mundöffnungsbeeinträchtigung zu erkennen. So konnten Studien ein höheres Trismusrisiko bei Mehrfachbestrahlung aufgrund von Tumorrezidiven feststellen, während eine Intensitätsmodulation der Radiotherapie die Prävalenz von 25 % auf 5 % senken konnte [108].

Die Hypomobilität der Mandibula zeigt sich in der Regel einige Wochen nach Ende der Bestrahlung und setzt sich im Verlauf der folgenden 24 Monate oft kontinuierlich fort. Nach dieser Zeitspanne ist eine Befundprogression seltener, gelegentlich kommt es zu einer spontanen Verbesserung [147].

Die beeinträchtigte und häufig schmerzhafteste Mundöffnung führt bei den Betroffenen zu Sprachproblemen und erschwert die Nahrungsaufnahme, sodass auf passierte/flüssige Kost oder Sondenernährung zurückgegriffen werden muss. Erfolgt das nicht,

kann es aufgrund der reduzierten Kaufähigkeit zur verstärkten Aspiration von unzerkleinerten Nahrungsbestandteilen kommen. Die individuelle häusliche Mundhygiene und die Ein- und Ausgliederung von Zahnersatz stellen oftmals eine Herausforderung dar. Gleiches gilt für zahnmedizinische Behandlungen und Kontrolluntersuchungen. Durch die limitierte Inspizierbarkeit der Mundhöhle können auch Tumorrezidive schlechter diagnostiziert werden.

Während eine Prävention von Trismusereignissen bisher nicht möglich ist, können frühzeitig einsetzende therapeutische Maßnahmen die Mundöffnung nachhaltig verbessern. Zur Anwendung kommen hier Therapieverfahren, die das Ziel haben, die Elastizität und Durchblutung der Kiefermuskulatur zu verbessern. Systemisch oder lokal verabreichte Medikamente sind dabei lediglich als analgetische Begleittherapie zielführend. So konnte keine Wirkung durch die Gabe von Pentoxycillin- oder Vitamin-E-Präparaten festgestellt werden, während die Injektion von Botulinumtoxin in die Kaumuskulatur zwar keine Verbesserung der Mundöffnung, jedoch eine signifikante Schmerzreduktion erzielte [16, 59].

Erfolgversprechender sind physikalische Therapiemaßnahmen, sofern sie früh einsetzen, regelmäßig durchgeführt werden und horizontale wie vertikale Bewegungsübungen umfassen. Der Therapieerfolg sollte regelmäßig über die Messung der maximalen Schneidekantendistanz sowie insbesondere über eine Erfragung der subjektiven Wahrnehmung des Patienten kontrolliert werden. Die Bewegungsübungen können durch physikalische Mobilisierungshilfen wie Holzspatel, Therabite® oder Dynasplint® unterstützt werden, wobei für keines der Verfahren eine signifikante Überlegenheit festgestellt werden konnte [80]. Die forcierte Kieferöffnung in Intubationsnarkose führt nur zu kurzfristigen Therapieerfolgen und geht zudem mit einem hohen Risiko für Weichgewebsverletzungen und Alveolarfortsatzfrakturen einher, weshalb die Maßnahme zur Trismus-therapie nicht empfohlen wird [11].

Wird mithilfe der konservativen Therapieverfahren keine Verbes-

serung der Mundöffnung erreicht, kann die chirurgische Coronoidektomie erwogen werden. Hiernach zeigt sich häufig eine deutliche Steigerung der maximalen Schneidekantendistanz, jedoch ist die Maßnahme aufgrund ihrer Invasivität therapierefraktären Situationen vorbehalten [11].

9. Infizierte Osteoradionekrose (IORN)

Eine der schwerwiegendsten Komplikation nach Radiotherapie ist die infizierte Osteoradionekrose (IORN) des Kiefers. Sie entsteht, da die Strahlung im Alveolarknochen vitales organisches Material wie Knochenzellen, Gefäße und Kollagenstrukturen zerstört. Es resultieren eine Sklerosierung des Knochens und eine verminderte Vaskularisation. Kommt es in diesem stoffwechsellinaktiven, abwehrgeschwächten Knochenareal zu einer bakteriellen Kontamination (z.B. über Läsionen der Mundschleimhaut oder dentogene Entzündungen), entstehen infizierte Knochennekrosen mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen. Das Leitsymptom der IORN ist dabei der dauerhaft (> 3 Monate) freiliegende Kieferknochen. Daneben kann sich die Erkrankung mit Rötungen, Schwellungen sowie Abszess- und Fistelbildung an der umgebenden Schleimhaut manifestieren. Häufig findet sich eine Hypästhesie im Ausbreitungsgebiet des Nervus alveolaris inferior. Im fortgeschrittenen Stadium können Zahnlockerungen, Sequesterbildung und pathologische Frakturen auftreten [35].

Die Prävalenz der IORN ist in der Literatur mit bis zu 20 % angegeben und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst [157]. Als anerkannte Risikofaktoren gelten unzureichende Mundhygiene, begleitender Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Prothesendruckstellen durch insuffizienten Zahnersatz. Generell ist der Unterkiefer häufiger von der IORN betroffen, insbesondere nach erfolgter Tumorresektion mit Osteotomie. Auch die im Rahmen der Therapie applizierte Strahlendosis beeinflusst die Entstehung der Knochennekrosen. So konnten Studien zeigen, dass sich mit steigender Gesamtstrahlendosis auch das Risiko für eine IORN

erhöht, während die Erkrankung bei Bestrahlungen < 50 Gy selten auftritt [126, 129].

Besteht im Rahmen der Tumornachsorge der Verdacht auf eine strahlenbedingte Kiefernekrose, ist dieser umgehend abzuklären. Neben der Anamneseerhebung und der klinischen Inspektion sollten hierzu dreidimensionale Bildgebungsverfahren wie CT oder MRT eingesetzt werden. Bei Identifikation suspekter Befunde ist die histologische Untersuchung zur Diagnosesicherung und zum Ausschluss einer Tumormanifestation obligat.

Die Therapie einer IORN richtet sich dann nach der Ausdehnung des Befundes. Umschriebene Knochennekrosen sollten zunächst konservativ mittels lokaler antiseptischer Maßnahmen behandelt werden, ggf. können auch umschriebene Dekortikationen mit lokaler plastischer Deckung die Heilungstendenz verbessern. Begleitend ist bei der Behandlung einer IORN eine systemische Antibiotikatherapie erforderlich. Hierbei sollten anaerobierwirksame Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum eingesetzt werden. Aufgrund der bestrahlungsbedingt veränderten Zusammensetzung der Mundflora sind eine mikrobiologische Untersuchung und die Erstellung eines Antibioграмms empfehlenswert [140].

Bei ausgedehnten IORN-Befunden sollte u.a. zur Vermeidung pathologischer Frakturen eine operative Behandlung mit vollständiger Entfernung der nekrotischen Knochenareale erfolgen. Dieses invasive Verfahren macht in der Regel eine stationäre Aufnahme, die intravenöse Antibiotikagabe und eine vorübergehende Sondenernährung erforderlich.

Für den Nutzen alternativer Verfahren zur Behandlung der IORN wie der Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO), der Anwendung von Ozon oder der systemischen Gabe von rheologischen oder antiinflammatorischen Medikamenten wie Pentoxifyllin besteht in der Literatur keine Evidenz [104].

Da die konservative Behandlung nur in ca. 60 % der Fälle zur Ausheilung der Befunde führt [194] und die chirurgische Therapie mit ausgedehnten Knochenverlusten und entspre-

chenden ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen einhergeht, kommt der Prävention von IORN-Ereignissen eine besondere Bedeutung zu. Dabei gilt es, durch zahnärztliche und dentalhygienische Maßnahmen die auf den Kieferknochen wirkende bakterielle Belastung möglichst gering zu halten. Insbesondere die beiden Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer IORN, Prothesendruckstellen und Extraktionswunden des Kiefers sollten intra und post radiationem durch prophylaktische Maßnahmen vermieden werden.

Vor Beginn der Strahlentherapie ist dazu neben der Etablierung einer sehr guten Mundhygiene die zeitnahe Sanierung aller Infektionsherde und bakteriellen Eintrittspforten in der Mundhöhle erforderlich. Wenn es auch das Ziel ist, eine Zahnentfernung nach Bestrahlungsbeginn zu vermeiden, rät die DGMKG in ihrer Leitlinie explizit nur zu Maßnahmen, die auch ohne Strahlentherapie notwendig sind [104]. Diese sollten jedoch zeitnah durchgeführt werden, sodass die Wundheilung vor Beginn der geplanten Radiatio abgeschlossen ist. Dazu sollte der Arzt, welcher die Indikation zur Bestrahlung stellt, die zahnärztliche Vorstellung des Patienten veranlassen.

Nach der Bestrahlung sind bei chirurgischen Eingriffen am Kieferknochen lebenslang spezielle Kauteilen zu beachten. Perioperativ sollte eine systemische Antibiotikagabe mit 1–2 g Amoxicillin bzw. 600 mg Clindamycin 3 x täglich erfolgen, beginnend mindestens eine Stunde vor dem Eingriff, bei Anzeichen einer intraossären Infektion bereits früher. Zudem ist ein atraumatisches Operationsverfahren mit geringer Periostverletzung, sorgfältiger Glättung scharfer Knochenkanten und einem plastischen, epiperiostalen Wundverschluss zu wählen [104].

10. Diskussion: Mögliche Konzepte für eine systematische zahnmedizinische Begleitung und ein strukturiertes Nachsorgeprogramm

Wie oben beschrieben, verursacht die tumortherapeutische Bestrahlung der Kopf-Hals-Region eine pathologische

Alteration zahlreicher Mundhöhlen- gewebe und führt so zu z.T. gravierenden Einschränkungen, denen bereits therapiebegleitend und in der Nachsorge Rechnung getragen werden muss. Dazu ist ein Team aus speziell ausgebildeten Fachkräften erforderlich.

Maßnahmen vor Bestrahlungsbeginn

Als Grundlage für ein strukturiertes Nachsorgeprogramm ist es notwendig, den Patienten unmittelbar nach Indikationsstellung zur Strahlentherapie einem zahnmedizinischen Behandlungsteam vorzustellen. Hier reicht es nicht, die Betroffenen auf die notwendige Vorstellung bei ihrem Hauszahnarzt hinzuweisen. Die Tatsache, dass 90 % der Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen zusätzlich unter oralen Erkrankungen wie Karies oder Parodontitis leiden, ohne sich einer zahnmedizinischen Behandlungsnotwendigkeit bewusst zu sein, zeigt, dass bei einem Großteil der Betroffenen keine adäquate hauszahnärztliche Betreuung stattfindet [193]. Die indikationsstellenden Mediziner sind daher angehalten, gemeinsam mit dem Patienten ein geeignetes zahnmedizinisches Behandlungsteam für die weitere Betreuung zu finden und eng mit diesem zu kooperieren. In diesem Rahmen können dann die weiteren Präventions- und Therapie- maßnahmen geplant und durchgeführt werden.

Da einer effektiven Plaquekontrolle bei der Vermeidung zahlreicher strahlenbedingter Komplikationen eine entscheidende Rolle zukommt, ist die Etablierung einer suffizienten Mundhygiene bereits vor Bestrahlungsbeginn unerlässlich. Hierzu bedarf es einer intensiven Instruktion und Motivation durch Dentalhygieniker. Zunächst sollten den Patienten das 2 x tägliche Zähneputzen mit fluoridierter Zahnpasta und die tägliche Reinigung der Zahnzwischenräume mit geeigneten Hilfsmitteln (Interdentalraumbürsten oder Zahnseide) als Goldstandard empfohlen werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei Erstvorstellung des Patienten prä radiationem ist die ausführliche klinische und radiologische Diagnostik

durch den Zahnarzt. Ziel sind die Identifizierung therapiebedürftiger Erkrankungen der Mundhöhle und deren zeitnahe Behandlung. Vor Bestrahlungsbeginn sollen alle kariösen Läsionen mit Füllungen versorgt, pulpitische oder avitale Zähne endodontisch behandelt bzw. extrahiert und erkrankte Parodontien einer systematischen PA-Therapie zugeführt werden. Insbesondere zur Prophylaxe einer IORN sollte herausnehmbarer Zahnersatz auf seine Passgenauigkeit überprüft und bei Bedarf adaptiert werden; nicht erhaltungsfähige oder retinierte Zähne mit Perikoronitis müssen entfernt werden. Zehn Tage vor Bestrahlungsbeginn sollte die invasive zahnärztliche Behandlung abgeschlossen sein [70].

Die chirurgische Zahnsanierung als Maßnahme zur IORN-Prophylaxe stellt für den betreuenden Zahnarzt eine besonders verantwortungsvolle Aufgabe dar, zumal konkrete evidenzbasierte Empfehlungen für oder gegen den Erhalt von erkrankten Zähnen vor Bestrahlung in der Literatur selten sind [30]. Neben dem funktionellen Zustand des Zahns spielen Mundhygiene und Compliance des Patienten sowie die Lokalisation im Kiefer bei der Extraktionsentscheidung eine Rolle.

In der klinischen Praxis hat sich das Vorgehen durchgesetzt, Zahnextraktionen vor Bestrahlungsbeginn durchzuführen, da sie post radiationem z.B. aufgrund von Trismusereignissen und des erhöhten Risikos für das Auftreten von Kiefernekrosen erschwert sind. Dabei ist es jedoch nicht nachgewiesen, dass Zahnentfernungen vor Bestrahlungsbeginn das IORN-Risiko reduzieren. Einige Autoren fanden sogar eine Zunahme der Inzidenz durch prä radiationem durchgeführte Extraktionen [15, 186]. In einer Untersuchung von Beech et al. erfolgten bei über 85 % der Patienten, die unter Radiatio eine IORN entwickelt hatten, prophylaktische Zahnentfernungen vor Bestrahlungsbeginn. In den meisten Fällen traten die Nekrosen im Bereich der ehemaligen Extraktionswunden auf [10]. Möglicherweise ist der nach Zahnentfernung in Heilung befindliche Knochen mit erhöhter Turnover-Rate anfälliger für IORN-Ereig-



Abbildung 5a-c Das klinische Bild nach Tumorthherapie ist sehr vielfältig und hängt erheblich von der individuellen Adhärenz ab. Patient Jahrgang 1955; 1986 Therapie eines Plattenepithelkarzinoms am Zungengrund (Tumorsektion, Neck dissection, Bestrahlung); es liegt eine Hyposialie vor; die Mundhygiene ist gut, der Patient seit Tumorentfernung Nichtraucher. Es bestehen viele Restaurationen aufgrund von Karies und vor allem auch Erosionen. Im Studentenkurs erfolgte eine prothetische Versorgung mit Bisshebung.

(Tab. 1, Abb. 1a-5c : UZM, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden)

nisse oder die Knochenheilung erfolgt unter der Bestrahlung nicht regelgerecht (Abb. 4).

Neben Extraktionen stellen auch endodontische [102] und parodontale Erkrankungen [156] der Zähne ein Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose dar, weshalb die unverzügliche und fachgerechte zahnmedizinische Behandlung dieser Veränderungen vor Bestrahlungsbeginn unerlässlich ist. Hierbei spielt der Therapiezeitpunkt eine wichtige Rolle. So erhöhten endodontische Maßnahmen bis zu 4 Wochen vor Bestrahlungsbeginn das IORN-Risiko um den Faktor 5,8 [70]. Der Erfolg einer prä radiationem durchgeführten Parodontitisbehandlung ist schwer vorhersagbar. Dazu zeigten Schuurhuis et al., dass Parodontalerkrankungen mit Sondierungstiefen von ≥ 6 mm einen Risikofaktor für die Entstehung einer IORN darstellten. Fand vor der Bestrahlung eine initiale Parodontitisbehandlung statt, erhöhte sich das Risiko noch einmal signifikant [156]. Vor diesem Hintergrund und angesichts der Tatsachen, dass Zähne mit fortgeschrittenem Attachmentverlust

weniger gut auf konservative Therapiemaßnahmen ansprechen, sich bestehende parodontale Entzündungen unter Radiatio potenziell eher verstärken und neben dem IORN-Risiko auch die Inzidenz bzw. den Schweregrad von Muskositissymptomen erhöhen [89], kann bei Zähnen mit ausgeprägtem parodontalem Gewebeerlust (Sondierungstiefen ≥ 6 mm, Furkationsbeteiligung, ausgedehnte Knochendefekte) die Empfehlung zur Extraktion vor der Bestrahlung gegeben werden. Jedoch ist bei der Entscheidung für oder gegen den Erhalt eines parodontal erkrankten, aber prothetisch wichtigen Pfeilerzahns zu bedenken, dass ein post extracionem erforderlicher schleimhautgetragener Zahnersatz seinerseits das IORN-Risiko erhöht.

In jedem Fall sollten die Patienten über die der Extraktionsentscheidung zugrunde liegende (u.U. geringe) Evidenz aufgeklärt und in die Therapieplanung einbezogen werden, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass für die Betroffenen der Zahnverlust vor dem Hintergrund der Tumordiagnose unerheblich ist. Para-

hoo et al. zeigten in einer Befragung von tumortherapeutisch bestrahlten Patienten eine deutliche Beeinträchtigung von Gebissfunktion und Lebensqualität durch umfangreiche Zahnentfernungen prä radiationem [138]. Schließlich müssen vor der Bestrahlung Fluoridierungsschienen und Strahlenschutzschienen angefertigt werden.

Maßnahmen während der Bestrahlung

Auch während der Bestrahlung spielt die effektive Plaquekontrolle insbesondere zur Mukositisprävention eine wichtige Rolle, weshalb die engmaschige Betreuung der Patienten durch Dentalhygieniker auch in dieser Behandlungsphase aufrechterhalten werden muss [81]. Zunächst sollte die eingübte Mundhygienetechnik weitergeführt werden. Wird die Mundschleimhaut im Laufe der Bestrahlung zunehmend schmerzempfindlich und verletzungsanfällig, müssen die Maßnahmen u.U. modifiziert werden. Häufig wird der Geschmack der eingesetzten Pflegeprodukte als zu scharf empfunden, sodass auf geschmacks-

	Präventiv	Therapeutisch
Mukositis	<ul style="list-style-type: none"> • Effektive Plaquekontrolle und neutrale Mundspülung (z.B. Bikarbonat, Wasser, pH-neutrale Tees) • Mehrmals tägliche Mundspülung mit Benzylamin 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektive Plaquekontrolle und neutrale Mundspülung (z.B. Bikarbonat, Wasser, pH-neutrale Tees) • Topische/systemische Schmerzmittel
Xerostomie	<ul style="list-style-type: none"> • Amifostin i.v. vor jeder Bestrahlung (Cave: Nebenwirkungen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpin 3x täglich 5 mg • Befeuchtung mit Wasser, Öl oder pH-neutralen Tees • Speichelersatzmittel
Strahlenkaries	In Anhängigkeit von der Compliance: <ul style="list-style-type: none"> • Effektive Plaquekontrolle • Schienen mit 12.500 ppm Fluorid täglich für 5–10 Minuten oder <ul style="list-style-type: none"> • Zahnpasta mit 5000 ppm Fluorid zur 2x täglichen Zahnreinigung 	Kariesmanagement in Anhängigkeit von Defektgröße und Allgemeinzustand des Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Restauration der Zahnhartsubstanz mit Glasionomerzementen, Kompositen, bei großen Defekten längerfristig mit Kronen oder <ul style="list-style-type: none"> • Versäubern und Glätten kariöser Läsionen, Applikation hoch konzentrierter Fluoridgele
Trismus	–	☐☐Tägliche Kieferöffnungsübungen
IORN	Vor Bestrahlung: <ul style="list-style-type: none"> • Etablierung einer effektiven Plaquekontrolle • Behandlung vorliegender Mundhöhlen-erkrankungen • Anpassung von schleimhautgetragenen Zahnersatz Nach Bestrahlung: <ul style="list-style-type: none"> • Weiterführung der effektiven Plaquekontrolle • Systemische Gabe von 1–2 g Amoxicillin oder 600 mg Clindamycin vor chirurgischen Eingriffen am Kieferknochen (1 Std. vor Eingriff bis Abschluss der Wundheilung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Konservative oder chirurgische Therapie mit begleitender Antibiotikagabe

Tabelle 1 Präventive und therapeutische Maßnahmen vor, während und nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich

und pH-neutrale Mundspüllösungen und Zahnpasten (mit Fluorid) zurückgegriffen werden muss. Kommen aufgrund des milderer Geschmacks Produkte für Kinder zum Einsatz, ist unbedingt auf eine ausreichende Fluoridkonzentration zu achten. Niedrig fluoridierte Zahnpasten für Vorschulkinder sind für die Bedürfnisse bestrahlter Patienten ungeeignet.

Tolerieren Patienten auch die mechanische Reinigung mit der Zahnbürste vorübergehend nicht, kann diese durch die 2 x tägliche Anwendung von CHX-getränkten Gaze-schwämmen ersetzt werden [75]. Darüber hinaus können die Häufigkeit und der Schweregrad von Mukositis-symptomen durch die mehrfach tägliche Mundspülung mit Benzylamid reduziert werden. Bei stärkeren Beschwerden an der Mundschleimhaut sind systemische oder lokale Analgetika indiziert [82–84].

Zur Kariesprophylaxe ist während und nach der Bestrahlung eine inten-

sive Fluoridapplikation erforderlich, welche mit Fluoridierungsschienen oder der täglichen Anwendung hoch konzentrierter Fluoridzahnpasten erfolgen kann. Dazu konnte in einer aktuellen Studie aus Australien gezeigt werden, dass die Compliance bei der Anwendung einer Zahncreme mit 5000 ppm erheblich höher war, als man es in anderen Studien bei der Applikation hoch konzentrierter Gele beobachtet hat [38]. Die langfristige Anwendung von Fluoridierungsschienen nach Bestrahlung erscheint demnach fraglich, während das tägliche Zähneputzen mit speziellen Pasten als Routinemaßnahme gut vermittelbar ist.

Während der Bestrahlung (bis etwa 8 Wochen nach ihrem Abschluss) ist das Risiko für das Auftreten von Kiefernekrosen am höchsten. In diesem Zeitraum sollten zahnmedizinische Maßnahmen, die mit einer Schleimhauttraumatisierung oder Keimverschleppung in den Kieferknochen einhergehen, möglichst ver-

mieden werden. Zudem ist eine Prothesenkarenz einzuhalten [144]; die Fluoridierungsschienen sind zu tragen. Bei Zahnschmerzen (Parodontitis apicalis, Pulpitis) sind endodontische Maßnahmen gegenüber Extraktionen zu bevorzugen, da sie ohne Unterbrechung der Bestrahlung vorgenommen werden können. Die Langzeitprognose einer fachgerechten endodontischen Therapie ist nach Lilly et al. auch bei bestrahlten Patienten günstig [113].

Maßnahmen nach Ende der Bestrahlung

Im Vordergrund der Tumornachsorge stehen ohne Frage die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zur Identifizierung eines lokalen Tumorrezidivs oder eines metachronen Zweitumors durch Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen, Hals-, Nasen-, Ohrenärzte sowie Radiotherapeuten [104]. Darüber hinaus ist zum Erhalt der Mundgesundheit jedoch auch eine regelmäßige

zahnärztliche Kontrolle erforderlich. Die *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms* fordert in diesem Kontext explizit, dass die betroffenen Patienten in der Nachsorge eine optimale Zahn- und Mundpflege erhalten [193]. Inhalte der zunächst vierteljährlich empfohlenen Recalltermine sind die Überprüfung der Effektivität der Mundhygiene, idealerweise eine professionelle Zahnreinigung sowie die sorgfältige intraorale Untersuchung zum Ausschluss von pathologischen Veränderungen wie Karies, Parodontitis, Mundschleimhauterkrankungen oder Osteoradionekrosen. Bei Bedarf muss die klinische Diagnostik durch Röntgenbilder (Panoramaschichtaufnahmen, Bissflügelaufnahmen) ergänzt werden [75]. Aufgrund des sehr hohen Kariesrisikos ist die Indikation für Bissflügelaufnahmen bei bezahnten Patienten mit nicht einsehbaren Approximalräumen bzw. Restaurationen alle 18–24 Monate gegeben. Wichtig ist, dass die Einbindung in das zahnmedizinische Recallprogramm niederschwellig erfolgt und die Patienten feste Ansprechpartner haben, da Studien zeigten, dass ca. die Hälfte aller Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren die Nachsorge bereits nach einem Jahr abbricht [176]. Demgegenüber kann eine strukturierte Nachsorge durch geschulte Fachkräfte die Compliance und die Lebensqualität der betroffenen Patienten erhöhen und die Therapieergebnisse verbessern [14, 37, 173, 189].

Nach Abklingen der radiogenen Akuttoxizität 8 Wochen nach Bestrahlungsende können auch invasive zahnmedizinische Maßnahmen wieder durchgeführt werden, was aufgrund der raschen Progredienz der Strahlenkaries häufig erforderlich ist.

Da in den ersten beiden Jahren nach Bestrahlungsende Trismusereignisse auftreten können, sollten in dieser Zeit regelmäßig die maximale Schneidekantendistanz bestimmt und bei Bedarf physikalische Therapie-maßnahmen (Mobilisierungsübungen) eingeleitet werden.

Die strahlenbedingte Xerostomie kann durch pharmakologische (3 x täglich 2,5–5 mg *Pilocarpin*) oder gustatorisch-mastikatorische Stimulation der Speicheldrüsen sowie alter-

nativ durch eine Benetzung der Mundschleimhaut mit Wasser, Tees, Ölen oder Speichelersatzmitteln gelindert werden. Durch den reduzierten Speichelfluss ist das Risiko für Erkrankungen der Mundhöhle jedoch trotz dieser Maßnahmen erhöht, weshalb die Aufrechterhaltung einer suffizienten Mundhygiene und die regelmäßige topische Fluoridapplikation lebenslang zentrale Bestandteile der tumortherapeutischen Nachsorge bleiben [104]. Eine aktuelle Studie aus China zeigt, dass die Mundhygiene ein wichtiger prognostischer Faktor für die generelle Überlebensrate von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich ist [14].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über den möglichen Ablauf eines strukturierten Recallprogramms nach tumortherapeutischer Bestrahlung.

Zukünftige Perspektiven

Konzepte für die einheitliche Therapie von Tumorerkrankungen werden auf der Basis bundesweiter Netzwerke erarbeitet. Aufgrund der Komplexität und Variabilität der oralen Folgen von Tumortherapien im Kopf-Hals-Bereich können adäquate zahnmedizinische Therapie-, Nachsorge- und Präventionskonzepte letztendlich auch nur auf der Basis einer standortübergreifenden Datenerfassung entwickelt werden. Dies ermöglicht eine individualisierte Zahnmedizin für die Patienten; entsprechende klinische Verbundforschungsprojekte sollten durch die zahnmedizinischen Fachgesellschaften initiiert bzw. gefördert werden.

Für die spezifische Patientenklintel sind zudem angepasste Produkte zur Mund- und Zahnpflege erforderlich, die den besonderen Rahmenbedingungen in der Mundhöhle Rechnung tragen. Auch wenn die Umsätze in diesem Produktsegment limitiert sind, so ist die Industrie dennoch aufgefordert, für die schwer erkrankten Patienten optimierte Präparate in Kooperation mit den Wissenschaftlern an den Universitäten zu entwickeln. Dies betrifft u.a. verbesserte Fluoridzahnpasten für die Zahnpflege nach der Tumortherapie mit erhöhtem Fluoridgehalt [38] und eher mildem Geschmack und ggf. weiteren wirksamen Komponenten wie Calcium

und Phosphat oder Casein [60, 137]. Gleiches gilt für die konsequente Weiterentwicklung von biomimetischen Speichelersatzstoffen auf der Basis neuer Erkenntnisse zu Proteom und Metabolom des Speichels sowie für verbesserte Füllungswerkstoffe (optimierte Glasionomerzemente). Umfassende wissenschaftliche Untersuchungen sind zudem zu den oralen Langzeitnebenwirkungen der Protonentherapie erforderlich.

Unabhängig von diesen Überlegungen ist zu berücksichtigen, dass viele betroffene Patienten eine sehr limitierte Compliance haben [12, 33, 174]. Von den gesetzlichen Krankenkassen geförderte niederschwellige Nachsorgekonzepte könnten hier zu einer Optimierung beitragen. Neben der konservierenden und prothetischen Rehabilitation zur Wiederherstellung der Kaufunktion durch den Zahnarzt und einem präventivzahnmedizinischen Recall ist in diesem Kontext eine logopädische/physiotherapeutische Betreuung zur Verbesserung der Kau-, Sprech- und Schluckfunktion zu berücksichtigen. Da zudem einer ausreichenden Kalorienzufuhr – trotz therapiebedingter Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme – eine große Bedeutung für die Lebensqualität sowie für die Überlebensrate von Tumorpatienten zukommt, ist eine systematische Einbindung von Ernährungstherapeuten angezeigt.

11. Schlussfolgerungen

Die Technologie der Strahlentherapie wurde erheblich weiterentwickelt. Durch moderne Techniken sind eine gezieltere Bestrahlung und damit eine Reduktion der Nebenwirkungen möglich. Die zahnmedizinische Betreuung von Patienten nach Radiatio im Kopf-Hals-Bereich bleibt jedoch nach wie vor eine große Herausforderung, da die Bestrahlung zu einer Schädigung nahezu aller oralen Gewebe führt. Konsekutiv kann es so zu einer deutlichen Reduktion der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität kommen und der Allgemeinzustand der Betroffenen erheblich verschlechtert werden.

Die häufigsten strahlenbedingten Komplikationen sind Mukositis, Xerostomie, Strahlenkaries, Trismus

und infizierte Osteoradionekrosen (IORN). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die empfohlenen präventiven und therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung dieser Erkrankungen. Die Anwendung der genannten Maßnahmen kann in einem konsequent durchgeführten, interdisziplinär besetzten Recallprogramm die therapiebedingten Beeinträchtigungen der Mundgesundheits deutlich reduzieren. Die Mitarbeit der Patienten ist jedoch vielfach limitiert; daher sind niederschwellige Nachsorgekonzepte zu etablieren. Zudem fehlen in einigen Bereichen adäquate Therapeutika (z.B. Speichersatzmittel), die auf Basis umfassender Forschungsarbeit zu den strahleninduzierten Veränderungen des Ökosystems Mundhöhle entwickelt werden müssen.

Danksagung

Die Autoren danken Frau G. Bellmann, UZM Dresden, für die Anfertigung der klinischen Bilder.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

- Al-Joburi W, Clark C, Fisher R: A comparison of the effectiveness of two systems for the prevention of radiation caries. *Clin Prev Dent* 1991; 13: 15–19
- Al-Mulla A, Karlsson L, Kharsa S, Kjellberg H, Birkhed D: Combination of high-fluoride toothpaste and no post-brushing water rinsing on enamel demineralization using an in-situ caries model with orthodontic bands. *Acta Odontol Scand* 2010; 68: 323–328
- Al-Nawas B, Grötz KA, Rose E, Duschner H, Kann P, Wagner W: Using ultrasound transmission velocity to analyse the mechanical properties of teeth after in vitro, in situ, and in vivo irradiation. *Clin Oral Investig* 2000; 4: 168–172
- Arid J, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF et al.: Radiotherapy impairs adhesive bonding in permanent teeth. *Support Care Cancer* 2020; 28: 239–247
- Asikainen PJ, Dekker H, Sirvio E et al.: Radiation-induced changes in the microstructure of epithelial cells of the oral mucosa: a comparative light and electron microscopic study. *J Oral Pathol Med* 2017; 46: 1004–1010
- Awadalla HI, Ragab MH, Bassuoni MW, Fayed MT, Abbas MO: A pilot study of the role of green tea use on oral health. *Int J Dent Hyg* 2011; 9: 110–116
- Banting DW, Papas A, Clark DC, Proskin HM, Schultz M, Perry R: The effectiveness of 10 % chlorhexidine varnish treatment on dental caries incidence in adults with dry mouth. *Gerodontology* 2000; 17: 67–76
- Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW: Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* 2012; 9: 193–199
- Baumann M, Krause M, Overgaard J et al.: Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 234–249
- Beech NM, Porceddu S, Batstone MD: Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck* 2017; 39: 128–132
- Bhrany AD, Izzard M, Wood AJ, Futran ND: Coronoidectomy for the treatment of trismus in head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007; 117: 1952–1956
- Cacchillo D, Barker GJ, Barker BF: Late effects of head and neck radiation therapy and patient/dentist compliance with recommended dental care. *Spec Care Dentist* 1993; 13: 159–162
- Chambers MS, Posner M, Jones CU et al.: Cevimeline for the treatment of post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 1102–1109
- Chang CC, Lee WT, Hsiao JR et al.: Oral hygiene and the overall survival of head and neck cancer patients. *Cancer Medicine* 2019; 8: 1854–1864
- Chang DT, Sandow PR, Morris CG et al.: Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007; 29: 528–536
- Chua DT, Lo C, Yuen J, Foo YC: A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation-induced trismus. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 366–369
- Daugelaite G, Užkuraiyte K, Jagelavičiene E, Filipauskas A: Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 2; doi: 10.3390/medicina55020025
- Davies AN, Thompson J: Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD003782
- De Moor RJ, Stassen IG, van 't Veldt Y, Torbeyns D, Hommez GM: Two-year clinical performance of glass ionomer and resin composite restorations in xerostomic head- and neck-irradiated cancer patients. *Clin Oral Investig* 2011; 15: 31–38
- De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G et al.: Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 147–166
- Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M: The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104: 1129–1137
- Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JL: Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 337–342
- Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W: Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer* 2006; 107: 2525–2534
- Dörr W, Dolling-Jochem I, Baumann M, Herrmann T: [The therapeutic management of radiogenic oral mucositis]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 183–192
- Dörr W, Dorr E, Haagen J et al.: [Side effects of radiotherapy in the oral cavity]. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 37–39
- Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW: Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 911–917
- Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB: Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res* 1977; 56: 99–104
- Ekstrand KR: High fluoride dentifrices for elderly and vulnerable adults: does it work and if so, then why? *Caries Res* 2016; 50 (Suppl 1): 15–21
- Ekstrand KR, Poulsen JE, Hede B, Twetman S, Qvist V, Ellwood RP: A randomized clinical trial of the anti-caries efficacy of 5,000 compared to 1,450 ppm fluoridated toothpaste on root caries lesions in elderly disabled nursing home residents. *Caries Res* 2013; 47: 391–398
- Eliyas S, Al-Khayatt A, Porter RW, Briggs P: Dental extractions prior to radiotherapy to the jaws for reducing post-radiotherapy dental complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008857
- Epstein JB, Loh R, Stevenson-Moore P, McBride BC, Spinelli J: Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 401–405
- Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P: Effects of compliance

with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 268–275

33. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Le ND, Stevenson-Moore P: Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology* 1996; 82: 268–275
34. Fedele S, Wolff A, Strietzel F, Lopez RM, Porter SR, Kontinen YT: Neuroelectrostimulation in treatment of hyposalivation and xerostomia in Sjogren's syndrome: a salivary pacemaker. *J Rheumatol* 2008; 35: 1489–1494
35. Felsenberg D, Armbrrecht G: Die Osteoradionekrose des Kieferknochens. *Osteologie* 2012; 21: 180–185
36. Fonseca JM, Palmier NR, Silva WG et al.: Dentin-pulp complex reactions in conventional and radiation-related caries: a comparative study. *J Clin Exp Dent* 2019; 11: e236–e243
37. Friedland PL, Bozic B, Dewar J, Kuan R, Meyer C, Phillips M: Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 1246–1248
38. Frydrych AM, Slack-Smith LM, Parsons R: Compliance of post-radiation therapy head and neck cancer patients with caries preventive protocols. *Aust Dent J* 2017; 62: 192–199
39. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV: Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009603
40. Galetti R, Santos-Silva AR, Antunes AN, Alves Fde A, Lopes MA, de Goes MF: Radiotherapy does not impair dentin adhesive properties in head and neck cancer patients. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 1771–1778
41. Ganss C, Marten J, Hara AT, Schlueter N: Toothpastes and enamel erosion/abrasion – impact of active ingredients and the particulate fraction. *J Dent* 2016; 54: 62–67
42. Gao L, Hu Y, Wang Y et al.: Exploring the variation of oral microbiota in supragingival plaque during and after head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing. *Arch Oral Biol* 2015; 60: 1222–1230
43. Gardner EJ, Ruxton CH, Leeds AR: Black tea – helpful or harmful? A review of the evidence. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 3–18
44. Giertsen E, Scheie AA: In vivo effects of fluoride, chlorhexidine and zinc ions

on acid formation by dental plaque and salivary mutans streptococcus counts in patients with irradiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29B: 307–312

45. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: [New evidence for the etiology of so-called radiation caries. Proof for directed radiogenic damage of the enamel-dentin junction]. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 668–676
46. Grötz KA, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W: Histogrammic study of the direct effects of radiation on dental enamel. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1998; 2: 85–90
47. Grötz KA, Riesenbeck D, Brahm R et al.: [Chronic radiation effects on dental hard tissue (radiation caries). Classification and therapeutic strategies]. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 96–104
48. Gruber S, Dörr W: Tissue reactions to ionizing radiation – oral mucosa. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research* 2016; 770: 292–298
49. Gruber S, Dörr W: Tissue reactions to ionizing radiation-Oral mucosa. *Mutat Res* 2016; 770: 292–298
50. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH: Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997; 5: 281–288
51. Guggenheimer J, Moore PA: Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 61–69; quiz 118–119
52. Hannig C, Hannig M, Kensche A, Carpenter G: The mucosal pellicle – an underestimated factor in oral physiology. *Arch Oral Biol* 2017; 80: 144–152
53. Hannig C, Kirsch J, Al-Ahmad A, Kensche A, Hannig M, Kümmerer K: Do edible oils reduce bacterial colonization of enamel in situ? *Clin Oral Investig* 2013; 17: 649–658
54. Hannig C, Spitzmüller B, Al-Ahmad A, Hannig M: Effects of Cistus-tea on bacterial colonization and enzyme activities of the in situ pellicle. *J Dent* 2008; 36: 540–545
55. Hannig C, Wagenschwanz C, Pötschke S et al.: Effect of safflower oil on the protective properties of the in situ formed salivary pellicle. *Caries Res* 2012; 46: 496–506
56. Hannig M, Dounis E, Henning T, Apitz N, Stösser L: Does irradiation affect the protein composition of saliva? *Clin Oral Investig* 2006; 10: 61–65
57. Hannig M, Hannig C: The pellicle and erosion. *Monogr Oral Sci* 2014; 25: 206–214
58. Harris DJ: Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment

and management. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 251–258

59. Hartl DM, Cohen M, Julieron M, Marandas P, Janot F, Bourhis J: Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 459–463
60. Hay KD, Thomson WM: A clinical trial of the anticaries efficacy of casein derivatives complexed with calcium phosphate in patients with salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 271–275
61. Hendre AD, Taylor GW, Chavez EM, Hyde S: A systematic review of silver diamine fluoride: Effectiveness and application in older adults. *Gerodontology* 2017; 34: 411–419
62. Hertel S, Graffy L, Pötschke S et al.: Effect of Inula viscosa on the pellicle's protective properties and initial bioadhesion in-situ. *Arch Oral Biol* 2016; 71: 87–96
63. Hertel S, Pötschke S, Basche S et al.: Effect of tannic acid on the protective properties of the in situ formed pellicle. *Caries Res* 2017; 51: 34–45
64. Hong CHL, Hu S, Haverman T et al.: A systematic review of dental disease management in cancer patients. *Support Care Cancer* 2018; 26: 155–174
65. Horiot JC, Schraub S, Bone MC et al.: Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: a 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1983; 1: 77–82
66. Hu JY, Chen XC, Li YQ, Smales RJ, Yip KH: Radiation-induced root surface caries restored with glass-ionomer cement placed in conventional and ART cavity preparations: results at two years. *Aust Dent J* 2005; 50: 186–190
67. Hu JY, Li YQ, Smales RJ, Yip KH: Restoration of teeth with more-viscous glass ionomer cements following radiation-induced caries. *Int Dent J* 2002; 52: 445–448
68. Hu YJ, Shao ZY, Wang Q et al.: Exploring the dynamic core microbiome of plaque microbiota during head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing. *PLoS One* 2013; 8: e56343
69. Hu YJ, Wang Q, Jiang YT et al.: Characterization of oral bacterial diversity of irradiated patients by high-throughput sequencing. *Int J Oral Sci* 2013; 5: 21–25
70. Huang YF, Liu SP, Muo CH, Tsai CH, Chang CT: The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig* 2020; 24: 455–463

71. Huber MA, Terezhalmay GT: The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int* 2003; 34: 693–717
72. Ijaz S, Croucher RE, Marinho VCC: Systematic reviews of topical fluorides for dental caries: a review of reporting practice. *Caries Res* 2010; 44: 579–592
73. Imfeld T: [Oligosialia and xerostomia. I. Basic principles, epidemiology, etiology, pathology]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1984; 94: 741–754
74. Jasmin Kirsch, Hannig M, Winkel P et al.: Influence of pure fluorides and stannous ions on the initial bacterial colonization in situ. *Sci Rep* 2020; 10: 5695; doi.org/10.1038/s41598-020-62064-1
75. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ: A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *Br Dent J* 2015; 218: 65–68
76. Jehmlich N, Stegmaier P, Golasowski C et al.: Differences in the whole saliva baseline proteome profile associated with development of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *J Proteomics* 2015; 125: 98–103
77. Jehmlich N, Stegmaier P, Golasowski C et al.: Proteome data of whole saliva which are associated with development of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Data Brief* 2016; 8: 501–505
78. Jiang GL: Particle therapy for cancers: a new weapon in radiation therapy. *Front Med* 2012; 6: 165–172
79. Joyston-Bechal S, Hayes K, Davenport ES, Hardie JM: Caries incidence, mutans streptococci and lactobacilli in irradiated patients during a 12-month preventive programme using chlorhexidine and fluoride. *Caries Res* 1992; 26: 384–390
80. Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JLN, Dijkstra PU: Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 2017; 39: 2352–2362
81. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J et al.: Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2012; 20: 367–373
82. Keefe DM: Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 323–327
83. Keefe DM, Gibson RJ: Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 483–490
84. Keefe DM, Rassias G, O’Neil L, Gibson RJ: Severe mucositis: how can nutrition help? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 627–631
85. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al.: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–831
86. Kensch A, Buschbeck E, König B et al.: Effect of fluoride mouthrinses and stannous ions on the erosion protective properties of the in situ pellicle. *Sci Rep* 2019; 9: 5336
87. Kensch A, Kirsch J, Mintert S et al.: Impact of customary fluoride rinsing solutions on the pellicle’s protective properties and bioadhesion in situ. *Sci Rep* 2017; 7: 16584
88. Kensch A, Reich M, Kummerer K, Hannig M, Hannig C: Lipids in preventive dentistry. *Clin Oral Investig* 2013; 17: 669–685
89. Khaw A, Liberali S, Logan R, Keefe D, Bartold PM: Influence of periodontitis on the experience of oral mucositis in cancer patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2119–2125
90. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H: Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006; 7: 326–335
91. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Luckel H: Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncology* 2006; 7: 326–335
92. Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H: [Effects of saliva substitutes and mouthwash solutions on dentin]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2001; 111: 1060–1066
93. Kielbassa AM, Schendera A, Schulte-Mönting J: Microradiographic and microscopic studies on in situ induced initial caries in irradiated and nonirradiated dental enamel. *Caries Res* 2000; 34: 41–47
94. Kielbassa AM, Schilli KA, Schilli K: Betreuung des tumortherapeutisch bestrahlten Patienten aus Sicht der Zahnerhaltung. *Zahnärztl Mitt* 1997; 87: 2636–2647
95. Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Mönting J: Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. *Support Care Cancer* 2001; 9: 40–47
96. Kielbassa AM, Wrbas KT, Schulte-Mönting J, Hellwig E: Correlation of transversal microradiography and microhardness on in situ-induced demineralization in irradiated and nonirradiated human dental enamel. *Archives of Oral Biology* 1999; 44: 243–251
97. Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS: Effect of 0.1 % pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil* 2014; 41: 226–235
98. Klinke T, Guggenheim B, Klimm W, Thurnheer T: Dental caries in rats associated with *Candida albicans*. *Caries Res* 2011; 45: 100–106
99. Klinke T, Kneist S, de Soet JJ et al.: Acid production by oral strains of *Candida albicans* and *Lactobacilli*. *Caries Res* 2009; 43: 83–91
100. Klinke T, Urban M, Luck C, Hannig C, Kuhn M, Kramer N: Changes in *Candida* spp., mutans streptococci and lactobacilli following treatment of early childhood caries: a 1-year follow-up. *Caries Res* 2014; 48: 24–31
101. Knyszalska-Karwan Z, Pawlincki R, Karwan T: Structural and microanalytical changes in dentition after radiotherapy applied in cases of tumour in the oral cavity region. *Folia Histochem Cytobiol* 1988; 26: 25–32
102. Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M et al.: Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; 124: 139–145
103. Konings AW, Coppes RP, Vissink A: On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1187–1194
104. Krüger M, Hautmann M, Bartella A, Al-Nawas B, Grötz KA: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer. S2k Leitlinie: 2018; AWMF-Registernummer 007/046
105. Lafaurie G, Fedele S, Lopez RM et al.: Biotechnological advances in neuro-electro-stimulation for the treatment of hyposalivation and xerostomia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E76–80
106. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH et al.: A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18: 985–992
107. Laramore GE: Role of particle radiotherapy in the management of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 224–231
108. Lee R, Slevin N, Musgrove B, Swindell R, Molassiotis A: Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50: 328–332
109. Leitlinienprogramm-Onkologie. Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.2, 2019, AWMF Registernummer: 032/054OL. (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) 2019
110. Leon S, Rivera M, Payero S, Correal-Beltran G, Hugo FN, Giacaman RA: Assessment of oral health-related quality of life as a function of non-invasive treatment with high-fluoride toothpastes for

- root caries lesions in community-dwelling elderly. *Int Dent J* 2019; 69: 58–66
111. Licitra L, Keilholz U, Tahara M et al.: Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2016; 59: 73–79
112. Lieshout HF, Bots CP: The effect of radiotherapy on dental hard tissue – a systematic review. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 17–24
113. Lilly JP, Cox D, Arcuri M, Krell KV: An evaluation of root canal treatment in patients who have received irradiation to the mandible and maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 224–226
114. Liu XK, Su Y, Jha N et al.: Submandibular salivary gland transfer for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with nasopharyngeal carcinoma: 5-year outcomes. *Head Neck* 2011; 33: 389–395
115. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA: Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: 595–607
116. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK: Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: a review. *World J Clin Oncol* 2019; 10: 1–13
117. Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B et al.: Acute mucositis in the stimulated oral mucosa of patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1991; 22: 7–11
118. Madrid Troconis CC, Santos-Silva AR, Brandao TB, Lopes MA, de Goes MF: Impact of head and neck radiotherapy on the mechanical behavior of composite resins and adhesive systems: a systematic review. *Dent Mater* 2017; 33: 1229–1243.
119. Mallick S, Benson R, Rath GK: Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2016; 273: 2285–2293
120. Marinho VCC: Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2009; 10: 183–191
121. Marur S, Forastiere AA: Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 386–396
122. McComb D, Erickson RL, Maxymiw WG, Wood RE: A clinical comparison of glass ionomer, resin-modified glass ionomer and resin composite restorations in the treatment of cervical caries in xerostomic head and neck radiation patients. *Oper Dent* 2002; 27: 430–437
123. Meca LB, Souza FR, Tanimoto HM, Castro AL, Gaetti-Jardim Junior E: Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci* 2009; 17 (Suppl): 5–12
124. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacauc St Guily J: Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncol* 2015; 51: 229–236
125. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Monting J, Guttenberger R: Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 231–236
126. Monroe AT, Flesher-Bratt D, Morris CG, Peddada AV: Prospectively-collected, tooth-specific dosimetry correlated with adverse dental outcomes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122: 158–163
127. Moslemi D, Nokhandani AM, Otahsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA: Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a review of the current literature. *Radiother Oncol* 2016; 120: 13–20
128. Munter MW, Karger CP, Hoffner SG et al.: Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 175–184
129. Nabil S, Samman N: Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113: 54–69
130. Naidu MU, Ramana GV, Ratnam SV et al.: A randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of MF 5232 (Mucotrol), a concentrated oral gel wafer, in the treatment of oral mucositis. *Drugs R D* 2005; 6: 291–298
131. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J et al.: Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 357–364
132. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J et al.: Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 3179–3189
133. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al.: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 127–136
134. Oliveira BH, Rajendra A, Veitz-Keenan A, Niederman R: The effect of silver diamine fluoride in preventing caries in the primary dentition: a systematic review and meta-analysis. *Caries Res* 2019; 53: 24–32
135. Ott S, Wiegel T, Laban S, Hoffmann TK, Petersen C, Tribius S: [Radiotherapeutic studies of head and neck cancer-highlights of the 2018 ASCO Annual Meeting]. *HNO* 2018; 66: 901–906
136. Owosho AA, Yom SK, Han Z et al.: Comparison of mean radiation dose and dosimetric distribution to tooth-bearing regions of the mandible associated with proton beam radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 122: 566–571
137. Papas A, Russell D, Singh M et al.: Double blind clinical trial of a remineralizing dentifrice in the prevention of caries in a radiation therapy population. *Gerodontology* 1999; 16: 2–10
138. Parahoo RS, Semple CJ, Killough S, McCaughan E: The experience among patients with multiple dental loss as a consequence of treatment for head and neck cancer: a qualitative study. *J Dent* 2019; 82: 30–37
139. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, Group EGW: Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi78–84
140. Pigrau C, Almirante B, Rodriguez D et al.: Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 317–323
141. Porter SR, Scully C, Hegarty AM: An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 28–46
142. Potting CM, Uitterhoeve R, Op Reimer WS, Van Achterberg T: The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 431–439
143. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S et al.: The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomed. Res Rev News* 2010; 3: 375–382
144. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I et al.: Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2016; 121: 215–221 e211

145. Rakhmatullina E, Beyeler B, Lussi A: Inhibition of enamel erosion by stannous fluoride containing rinsing solutions. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2013; 123: 296–302

146. Ramaekers BLT, Pijls-Johannesma M, Joore MA et al.: Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treat Rev* 2011; 37: 185–201

147. Rapis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JL et al.: Trismus in patients with head and neck cancer: etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 516–526

148. Richard P, Sandison G, Dang Q, Johnson B, Wong T, Parvathaneni U: Dental amalgam artifact: adverse impact on tumor visualization and proton beam treatment planning in oral and oropharyngeal cancers. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: e583–588

149. Riesenbeck D, Dörr W: Documentation of radiation-induced oral mucositis. Scoring systems. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl 3: 44–46

150. Riesenbeck D, Dörr W, Feyerabend T et al.: Photographic documentation of acute radiation-induced side effects of the oral mucosa. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (Suppl 3): 40–43

151. RKI. Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Auflage. Robert-Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. Berlin 2017

152. Roesink JM, Moerland MA, Hoekstra A, Van Rijk PP, Terhaard CH: Scintigraphic assessment of early and late parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: a prospective study of dose-volume response relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1451–1460

153. Santos APP, Oliveira BH, Nadanovsky P: Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. *Caries Res* 2013; 47: 382–390

154. Scholtanus JD, Huysmans MC: Clinical failure of class-II restorations of a highly viscous glass-ionomer material over a 6-year period: a retrospective study. *J Dent* 2007; 35: 156–162

155. Schott G, Liesegang S, Gaunitz F et al.: The chemical composition of the pharmacologically active Thymus species, its antibacterial activity against *Streptococcus mutans* and the antiadherent effects of *T. vulgaris* on the bacterial colonization of the in situ pellicle. *Fitoterapia* 2017; 121: 118–128

156. Schuurhuis JM, Stokman MA, Roodenburg JL et al.: Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 2011; 101: 403–409

157. Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJ, Dijkstra PU, Vissink A, Spijkervet FK: Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review. *Oral Oncol* 2015; 51: 212–220

158. Scully C, Epstein J, Sonis S: Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 25: 1057–1070

159. Scully C, Epstein J, Sonis S: Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck* 2004; 26: 77–84

160. Scully C, Sonis S, Diz PD: Oral mucositis. *Oral Dis* 2006; 12: 229–241

161. Seifo N, Cassie H, Radford JR, Innes NPT: Silver diamine fluoride for managing carious lesions: an umbrella review. *BMC Oral Health* 2019; 19: 145

162. Shao ZY, Tang ZS, Yan C et al.: Effects of intensity-modulated radiotherapy on human oral microflora. *J Radiat Res* 2011; 52: 834–839

163. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M: Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 Suppl: S66 e61–19

164. Simcock R, Fallowfield L, Monson K et al.: ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 776–783

165. Sonalika WG, Amsavardani Tayaar S, Bhat KG, Patil BR, Muddapur MV: Oral microbial carriage in oral squamous cell carcinoma patients at the time of diagnosis and during radiotherapy – a comparative study. *Oral Oncol* 2012; 48: 881–886

166. Sonis ST: Oral mucositis. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 607–612

167. Sonis ST, Fey EG: Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 680–686; discussion 686, 691–682, 695

168. Staffurth J, Board RD: A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 643–657

169. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR et al.: Efficacy and safety of an intra-oral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 180–190

170. Strietzel FP, Martin-Granizo R, Fedele S et al.: Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* 2007; 13: 206–213

171. Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A et al.: Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2017; 59: 79–92

172. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I: Xerostomia of various etiologies: a review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 199–206

173. Taylor C, Munro AJ, Glynn-Jones R et al.: Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence? *BMJ* 2010; 340: c951

174. Thariat J, Ramus L, Darcourt V et al.: Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1811–1814

175. Thomas H, Timmermann B: Paediatric proton therapy. *Br J Radiol* 2019; 20190601

176. Toljanic JA, Heshmati RH, Bedard JF: Dental follow-up compliance in a population of irradiated head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 35–38

177. Tong HC, Gao XJ, Dong XZ: Non-mutans streptococci in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Caries Res* 2003; 37: 261–266

178. Trautmann S, Barghash A, Fecher-Trost C et al.: Proteomic analysis of the initial oral pellicle in caries-active and caries-free individuals. *Proteomics Clin Appl* 2019; 13: e1800143

179. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al.: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66: 253–262

180. Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, Van de Wiele T, Keefe D: Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Dis* 2015; 21: 17–30

181. Vier-Pelisser FV, Figueiredo MA, Cherubini K, Braga Filho A, Figueiredo JA: The effect of head-fractionated teletherapy on pulp tissue. *Int Endod J* 2007; 40: 859–865

182. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP: Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 2003; 14: 213–225

183. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP: Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14: 199–212

184. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP: Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine 2003; 14: 199–212

185. Vogel J, Both S, Kirk M et al.: Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. Pediatr Blood Cancer 2018; Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26858.

186. Wahl MJ: Osteoradionecrosis prevention myths. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 661–669

187. Weber MT, Hannig M, Pötschke S, Hohne F, Hannig C: Application of plant extracts for the prevention of dental erosion: an in situ/in vitro study. Caries Res 2015; 49: 477–487

188. West N, He T, Hellin N et al.: Erosion protection efficacy of a 0.454 % stannous fluoride dentifrice versus an arginine-containing dentifrice. Am J Dent 2018; 31: 63–66

189. Westin T, Stalfors J: Tumour boards/multidisciplinary head and neck cancer meetings: are they of value to patients, treating staff or a political additional drain on healthcare resources? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 16: 103–107

190. Wierichs RJ, Meyer-Lueckel H: Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. J Dent Res 2015; 94: 261–271

191. Wittpahl G, Kolling-Speer I, Basche S et al.: The polyphenolic composition of Cistus incanus herbal tea and its anti-bacterial and anti-adherent activity against Streptococcus mutans. Planta Med 2015; 81: 1727–1735

192. Wolff A, Koray M, Campisi G et al.: Electrostimulation of the lingual nerve by an intraoral device may lead to salivary gland regeneration: A case series study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2018; 23: e552–e559

193. Wolff K-D, Bootz F, Beck J et al.: Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, 2012, Langversion. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe

194. Wong JK, Wood RE, McLean M: Conservative management of osteoradionecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 16–21

195. Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G et al.: Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating radiation-induced xerostomia: results of RTOG 0537 phase 3 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 92: 220–227

196. Wood RE, Maxymiw WG, McComb D: A clinical comparison of glass ionomer (polyalkenoate) and silver amalgam restorations in the treatment of class 5 caries in xerostomic head and neck cancer patients. Oper Dent 1993; 18: 94–102



Foto: UZM Dresden, Frau Bellmann

**PROF. DR. MED. DENT.
CHRISTIAN HANNIG**

Poliklinik für Zahnerhaltung mit
Bereich Kinderzahnheilkunde,
Medizinische Fakultät Carl Gustav
Carus, TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
christian.hannig@uniklinikum-dresden.de



Foto: EUFH

PROF. DR. MED. DENT. JULIA BLANK
Europäische Fachhochschule Campus
Köln, Neusser Str. 99, 50670 Köln
j.blank@eufh-medica.de



**DIE ABSTRACTS DER VORTRÄGE
DES 6. DGZ-TAGES DER WISSENSCHAFT
UND DER 35. JAHRESTAGUNG DER DGZ
FINDEN SIE AB DEM 12. NOVEMBER 2021 UNTER
WWW.ONLINE-DZZ.DE**