Risikofaktoren der Osteoradionekrose bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen – eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Kristina Kusian

aus Hamburg

2026

Betreuer der Dissertation: PD Dr. Dr. Henning Hanken
Gutachter: PD Dr. Dr. Henning Hanken
Gutachter: PD Dr. Arne Böttcher
Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Arne Böttcher
Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Petra Schmage
Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Andrea Baehr
Datum der mündlichen Prüfung: 16.07.2026

Für meine Eltern

Klaus und Dorothea Napp

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Kopf-Hals-Malignome 1

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Risikofaktoren 2

1.1.3 Diagnostik 3

1.1.4 Klassifikation 4

1.1.5 Therapie 5

1.2 Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Malignomen 6

1.2.1 Technische Entwicklung und Durchführung 6

1.2.2 Nebenwirkungen 9

1.3 Osteoradionekrose des Kiefers 10

1.3.1 Definition 10

1.3.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik 11

1.3.3 Pathophysiologie 13

1.3.4 Inzidenz 13

1.3.5 Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Bestrahlung 14

1.3.6 Therapie 16

2 Arbeitshypothese und Fragestellung 19

3 Material und Methoden 20

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv 20

3.2 Datenerhebung 21

3.3 Statistische Auswertung 23

4 Ergebnisse 26

4.1 Patientenkollektiv 26

4.2 Basischarakteristika und univariate Analysen 26

4.3 Multivariable Analyse 30

4.4 Deskriptive Analyse der Fallgruppe 32

5 Diskussion 36

5.1 Diskussion der Risikofaktorenanalyse 36

5.2 Diskussion der deskriptiven Analyse 56

6 Zusammenfassung 64

7 Abstract 65

8 Literaturverzeichnis 66

9 Abkürzungsverzeichnis 75

10 Abbildungsverzeichnis 77
11 Tabellenverzeichnis 77
12 Danksagung 78
13 Erklärung des Eigenanteils 79
14 Eidesstattliche Erklärung 80

1 Einleitung

1.1 Kopf-Hals-Malignome

1.1.1 Epidemiologie

Zu den Kopf-Hals-Tumoren werden maligne Neoplasien im Bereich der Lippen, Mundhöhle, Speicheldrüsen, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen sowie des Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx und Larynx gezählt. Die Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs ist in *Abbildung 1* dargestellt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf Tumoren der Mundhöhle, der Speicheldrüsen, des Naso-, Oro- und Hypopharynx.

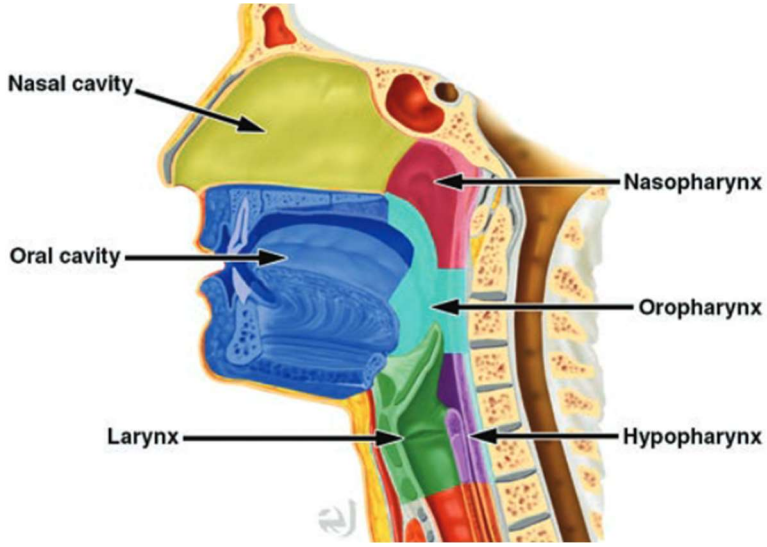


***Abbildung 1**: **Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs im Sagittalschnitt** mit Darstellung von Nasenhöhle, Mundhöhle, Naso-, Oro- und Hypopharynx und Larynx (Plaxton et al. 2015).*

Kopf-Hals-Tumoren zählen weltweit zu den siebthäufigsten malignen Erkrankungen. Im Jahr 2016 wurden weltweit 1,1 Millionen neue und 4,1 Millionen prävalente Fälle registriert, die mit etwa 500.000 Todesfällen einhergingen (Mody et al. 2021).

In Deutschland wurden im selben Jahr insgesamt 13.899 Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome neu diagnostiziert, wobei fast 70 % der Betroffenen männlichen Geschlechts waren. Die Verteilung nach Lokalisation zeigt 5.333 Fälle im Bereich der Mundhöhle, 4.558 im Oropharynx und 1.594 im Hypopharynx. Malignome der Speicheldrüsen, des Nasopharynx und der Lippen traten demgegenüber deutlich seltener auf. Geschlechtsspezifisch zeigten sich deutliche Unterschiede. Männer wiesen im Vergleich zu Frauen eine höhere Inzidenz (17,6 vs. 6,5 pro 100.000) und Mortalität (7,0 vs. 1,8 pro 100.000) auf.

Die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei Männern 53 % und bei Frauen 63 % und das mediane Erkrankungsalter lag bei Männern bei 65 Jahren und bei Frauen bei 68 Jahren
(Jansen et al. 2021).

Histologisch handelt es sich bei 84 % der malignen Neoplasien der Mundhöhle und des Rachens um Plattenepithelkarzinome. Etwa 3 % sind Adenokarzinome, die überwiegend in den Speicheldrüsen vorkommen. Weitere seltene histologische Subtypen sind unter anderem das adenoidzystische Karzinom und das epithelial-myoepitheliale Karzinom (Robert-Koch-Institut 2023). Im Folgenden wird der Schwerpunkt auf das Plattenepithelkarzinom gelegt, da es den weitaus größten Anteil ausmacht und somit die größte Relevanz besitzt.

1.1.2 Risikofaktoren

Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sind chronischer Tabak- und Alkoholkonsum. Schätzungsweise 72 % der Fälle lassen sich auf diese Risikofaktoren zurückführen (Hashibe et al. 2009). Bei gleichzeitigem Konsum zeigt sich nicht nur ein additiver, sondern ein multiplikativer Effekt auf das Erkrankungsrisiko, wobei ein bis zu 35-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kopf-Hals-Karzinoms beschrieben wird. Dabei steigt das Risiko mit der Dauer und Intensität des Konsums. Ein Rauchstopp führt zu einer deutlichen Reduktion des Risikos. Nach über 10 Jahren Rauchabstinenz lässt sich kein erhöhtes Risiko mehr beobachten, was darauf hindeutet, dass Rauchen vor allem in späten Stadien der Karzinogenese eine Rolle spielt (Blot et al. 1988).

Besonders für das Oropharynxkarzinom stellt eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) einen wichtigen Risikofaktor dar (Kreimer et al. 2005). Vor allem in Nordamerika und Europa zeigt sich in den letzten Jahren ein Anstieg der Inzidenz HPV-assoziierter Oropharynxkarzinome, insbesondere bei jüngeren Patienten. Bei 60–70 % der neu diagnostizierten Oropharynxkarzinome lässt sich DNA von onkogenen HPV-Typen nachweisen, wobei HPV-16 am häufigsten vorkommt (Dunn et al. 2026). Der HPV-Status besitzt eine besondere prognostische Relevanz, da HPV-assoziierte Tumoren meist ein besseres Therapieansprechen und somit ein verbessertes Gesamtüberleben zeigen. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei HPV-positiven Oropharynxkarzinomen bei etwa 80 %, verglichen mit etwa 40 % bei HPV-negativen Tumoren (Mehanna et al. 2023).

Daneben gilt eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie der übermäßige Verzehr von nitrosaminhaltigen Lebensmitteln als Risikofaktor für das Nasopharynxkarzinom.
Bei Karzinomen der Lippe stellt UV-Strahlung einen relevanten Risikofaktor dar (Robert-Koch-Institut 2023).

1.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren umfasst die klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren und die histologische Sicherung der Diagnose. Bestehen über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen Befunde wie verdächtige Mundschleimhautveränderungen, unklare Zahnlockerungen, Schmerzen, Dysphagie, Fremdkörpergefühl, verminderte Zungenbeweglichkeit, Taubheitsgefühle, unklare Blutungen, Schwellungen am Hals, Foetor ex ore oder Heiserkeit wird gemäß der S3-Leitlinie die Vorstellung bei einem Spezialisten empfohlen.

Nach der klinischen Untersuchung sollten bildgebende Verfahren zur weiteren Diagnostik des Primärtumors und zum Nachweis möglicher Metastasen eingesetzt werden. Mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) kann die lokale Ausdehnung des Tumors beurteilt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Zur Detektion von Primär- oder Zweittumoren im Bereich des Pharynx oder Larynx sollte eine Spiegeluntersuchung und ggf. Panendoskopie des Oro- und Hypopharynx sowie des Larynx erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie 2024). Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Biopsie aus dem Randbereich des Tumors.

Die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen kann mittels CT, MRT oder Sonographie erfolgen. Zum Ausschluss von Lungenmetastasen sollte insbesondere bei lokoregionär fortgeschrittenen Tumoren eine CT-Untersuchung des Thorax durchgeführt werden, ggf. ergänzt durch eine abdominelle Bildgebung zum Ausschluss von Lebermetastasen (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). In 5 % der Fälle werden bei Erstdiagnose Fernmetastasen festgestellt. Im Verlauf entwickeln je nach Studie und Lokalisation des Primärtumors 3-52 % der Patienten Fernmetastasen. Die häufigsten Lokalisationen sind die Lunge (58 %) und der Knochen (15 %), seltener die Leber, das Hirn und die Haut (Daloiso et al. 2024).

1.1.4 Klassifikation

Nach Abschluss der Diagnostik folgt das klinische Staging und die Therapieplanung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Wie die meisten malignen Tumoren werden auch Kopf-Hals-Karzinome im Rahmen des Stagings international nach der TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) beschrieben. Ziel dieser Klassifikation ist es, zum Zeitpunkt der Diagnose das Ausmaß der anatomischen Tumorausdehnung zu erfassen und die Erkrankung einem Stadium zuzuordnen. Dies stellt eine wesentliche Grundlage für Therapieentscheidungen und die Abschätzung der Prognose dar (Brierley et al. 2017). Das TNM-System beschreibt die Tumorausdehnung und -ausbreitung anhand von drei Parametern:

T (Tumor): Ausdehnung des Primärtumors
N (Nodus): Vorhandensein oder Fehlen und Ausmaß regionaler Lymphknotenmetastasen
M (Metastasen): Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen

Die Kriterien sind für die verschiedenen Tumorlokalisationen spezifisch definiert. Folgende allgemeine Definition gilt für alle Tumorlokalisationen:

T (Primärtumor)
TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0: kein Anhalt für Primärtumor
Tis: Carcinoma in situ
T1–T4: zunehmende Größe und/oder lokale Ausdehnung des Primärtumors
N (Regionäre Lymphknotenmetastasen)
NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1–N3: zunehmende Beteiligung regionärer Lymphknoten
M – Fernmetastasen
M0: keine Fernmetastasen
M1: Fernmetastasen

Auf Grundlage der Kombination der TNM-Parameter erfolgt anschließend die Einteilung in UICC-Stadien (I–IV), die der klinischen Prognoseabschätzung und Therapieplanung dienen (Brierley et al. 2017).

Prognostisch bedeutsam ist insbesondere eine Metastasierung des Primärtumors. Eine höhere Anzahl befallener Lymphknoten, eine Beteiligung kaudaler Lymphknotenlevel, ein kapselüberschreitendes Wachstum und das Vorliegen von Fernmetastasen sind jeweils mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

1.1.5 Therapie

In einem interdisziplinären Tumorboard wird die Therapie für jeden Patienten individuell geplant. Hieran sind in der Regel die Fachdisziplinen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Strahlentherapie, Onkologie, Pathologie und Radiologie beteiligt. Bei Bedarf können auch die Plastische Chirurgie und die Neurochirurgie hinzugezogen werden.

Kurative Therapieoptionen sind die alleinige chirurgische Therapie, die alleinige Strahlentherapie, die Strahlentherapie in Kombination mit einer Chemotherapie (Radiochemotherapie, RCT) sowie eine Kombination aus chirurgischer Therapie, Strahlentherapie und Chemotherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Bei der Auswahl der Therapie sind Lage und Größe des Primärtumors, der Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten, funktionelle und ästhetische Konsequenzen der Therapie und der zu erwartende Behandlungserfolg zu berücksichtigen.

Die chirurgische Resektion mit anschließender Rekonstruktion stellt eine zentrale kurative Therapieoption dar. Angestrebt wird eine vollständige Entfernung des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern. Liegt eine Lymphknotenmetastasierung vor, schließt die Operation in der Regel eine Halslymphknotenausräumung (Neck dissection) mit ein. Aufgrund der hohen Rate okkulter Metastasen wird in vielen Fällen eine prophylaktische Neck dissection auch bei klinisch und bildgebend unauffälligen Lymphknoten empfohlen.

Die Strahlentherapie kann bei kleinen Tumoren als Alternative zur chirurgischen Therapie eingesetzt werden. Eine postoperative Bestrahlung ist insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien (T3/T4), Lymphknotenbefall, knappen oder positiven Resektionsrändern und perineuraler oder vaskulärer Invasion indiziert. Ein Resektionsrand unter 5 mm und ein

extrakapsuläres Wachstum von Lymphknotenmetastasen stellen ein besonders hohes Risiko für ein späteres Tumorrezidiv dar. In diesen Fällen führt eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin zu einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.

Bei Patienten mit fortgeschrittenen, inoperablen Tumoren kann eine primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin eingesetzt werden. In ausgewählten Fällen kommt auch eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil in Betracht (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Beim Hypopharynx- und Larynxkarzinom kommt der definitiven Radiochemotherapie eine besondere Bedeutung zu, da sie eine organerhaltende Alternative zur totalen Laryngektomie bzw. Laryngopharyngektomie darstellt, welche funktionell sehr belastend für Patienten sein kann (Leitlinienprogramm Onkologie 2024).

In palliativen Situationen, in denen weder eine chirurgische noch eine konservative Therapie kurativ möglich sind, der Allgemeinzustand des Patienten eine kurative Therapie ausschließt oder Fernmetastasen vorliegen, stehen die Verbesserung der Lebensqualität und Linderung von Symptomen im Vordergrund. Hierfür kommen eine palliative Chemotherapie, Strahlentherapie oder auch chirurgische Maßnahmen in Betracht (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

1.2 Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Malignomen

1.2.1 Technische Entwicklung und Durchführung

Die Technik der Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Tumoren hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend weiterentwickelt. Ursprünglich wurde die konventionelle zweidimensionale Strahlentherapie (2D-RT) eingesetzt, bei der die Bestrahlungsfelder anhand von in Röntgenaufnahmen dargestellten anatomischen Landmarken geplant wurden, um sicherzustellen, dass der Tumor ausreichend bestrahlt wird. Diese Technik führte zu einer hohen Strahlenbelastung des umliegenden gesunden Gewebes und damit zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (Hall et al. 2022).

Mit der Einführung der Computertomographie (CT) wurde eine dreidimensionale bildliche Darstellung von Tumoren und angrenzenden Strukturen möglich, was die Entwicklung der dreidimensionalen konformalen Strahlentherapie (3D-CRT) Mitte der 1980er-Jahre ermög-

lichte. Mithilfe der CT-basierten Planung konnten mehrere Bestrahlungsfelder aus verschiedenen Richtungen gezielt auf das Tumorvolumen ausgerichtet werden, sodass im Tumor die höchste Strahlendosis appliziert wurde, während angrenzende Strukturen besser geschont wurden. Dennoch erhielten erhebliche Volumina des umgebenden Normalgewebes eine hohe Strahlendosis, da die Strahlendosis innerhalb eines einzelnen Bestrahlungsfeldes konstant war.

Die Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) Mitte der 1990er-Jahre stellte einen erheblichen Fortschritt dar und ersetzte die 3D-CRT weitestgehend bei der Therapie von Kopf-Hals-Malignomen (van der Veen und Nuyts 2017). Bei der IMRT werden zahlreiche kleine Bestrahlungsfelder mit variabler Intensität eingesetzt, um die Dosis präzise an die komplexe Tumorform und die Lage benachbarter Risikostrukturen (organs at risk, OAR) anzupassen. *Abbildung 2* zeigt beispielhaft den Unterschied der Dosisverteilung zwischen 3D-CRT und IMRT im Kopf-Hals-Bereich.

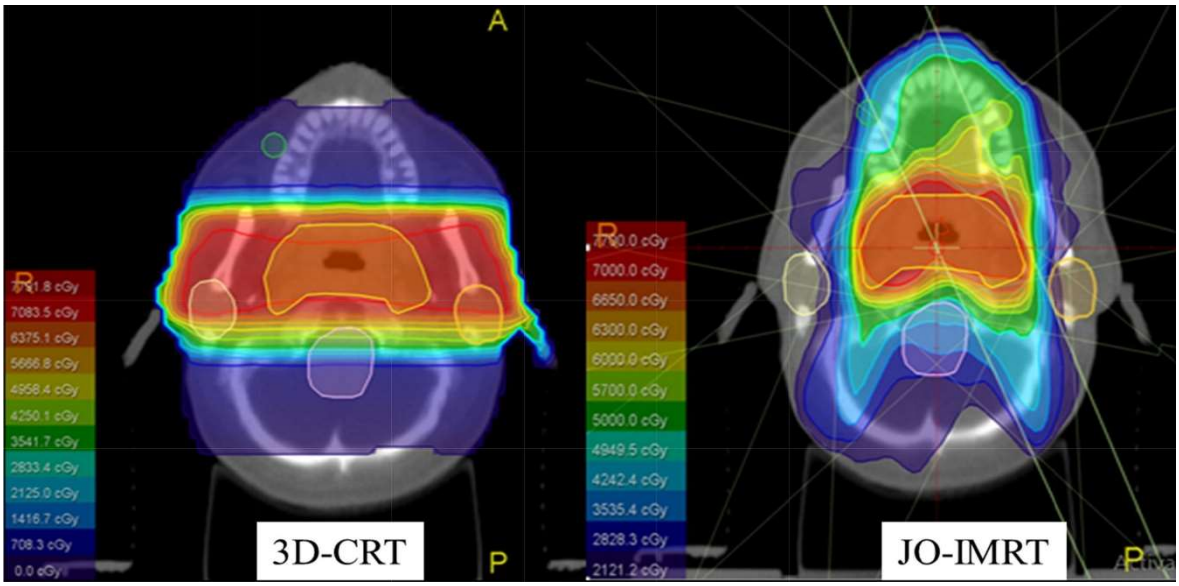


***Abbildung 2**: Vergleich der Dosisverteilung zwischen 3D-CRT und IMRT bei einem Kopf-Hals-Tumor in axialer Schnittführung* *(hier dargestellt als JO-IMRT) (Tai et al. 2022).*

Technisch wird dies durch einen dynamischen Multileafkollimator ermöglicht, dessen bewegliche Lamellen Teile des Bestrahlungsfeldes abdecken oder freigeben. Dadurch kann die Strahlenintensität innerhalb eines Feldes millimetergenau moduliert werden und so das Zielvolumen möglichst hoch und Nachbarstrukturen möglichst niedrig bestrahlt werden (Yu et al. 2008). So senkt die IMRT nachweislich die strahlenbedingte Toxizität, ohne die Tumorkontrolle zu beeinträchtigen (van der Veen und Nuyts 2017).

Daher empfehlen nationale und internationale Leitlinien die IMRT als bevorzugte Technik bei Kopf-Hals-Tumoren (Leitlinienprogramm Onkologie 2021, Margalit et al. 2024). Dies ist im Kopf-Hals-Bereich insbesondere aufgrund der engen räumlichen Beziehungen zahlreicher wichtiger Strukturen von besonderer Bedeutung. In der IMRT-Planung werden daher verschiedene Strukturen als OAR berücksichtigt, deren Schonung aufgrund potenzieller funktioneller Einschränkungen und erheblicher Beschwerden bei einer Schädigung von besonderer Relevanz ist. Dazu zählen unter anderem die Speicheldrüsen, der Unterkiefer, die Pharynxmuskulatur, der Larynx, der Hirnstamm, das Rückenmark und der Nervus opticus (Brouwer et al. 2015). Bei der Planung der Zielvolumina müssen für jedes OAR individuelle Dosisgrenzwerte berücksichtigt werden, um strahlenbedingte Schädigungen möglichst gering zu halten (Brodin und Tomé 2018). Das Zielvolumen (PTV), das die höchste Strahlendosis erhalten soll, umfasst das makroskopische Tumorvolumen oder im Falle einer bereits erfolgten Tumorresektion das ehemalige Tumorbett zuzüglich des angrenzenden Gewebes, das potenziell tumorinfiltriert sein kann (Burnet et al. 2004). Die Dosisverteilung mit hohen Dosen im PTV bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes und Risikoorganen ist beispielhaft in *Abbildung 3* dargestellt.

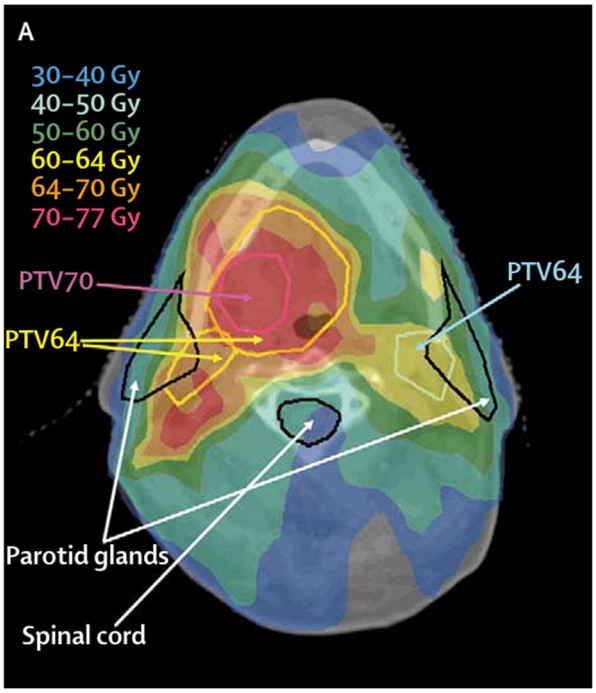


Abbildung 3: Darstellung der Dosisverteilung bei IMRT bei einem Kopf-Hals-Tumor in axialer Schnittführung. *Hohe Strahlendosen (60–77 Gy) liegen im Bereich des Zielvolumens (PTV), während umgebendes Gewebe und Risikoorgane wie die Glandulae parotideae und das Rückenmark niedrigere Dosen erhalten (Moran et al. 2005).*

Nach aktuellen Leitlinien wird bei einer primären Radiochemotherapie im Bereich des Zielvolumens in der Regel eine Gesamtstrahlendosis von 70 Gy in Einzeldosen von 2 Gy über einen Zeitraum von 7 Wochen appliziert. Eine adjuvante Strahlentherapie erfolgt mit insgesamt 54–60 Gy in Einzeldosen von 1,8–2 Gy über 6 Wochen bei Tumoren mit moderatem Rezidivrisiko und mit 60–66 Gy in Einzeldosen von 2–2,2 Gy bei Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko.

Die adjuvante Strahlentherapie schließt sich direkt an die chirurgische Resektion an, sollte möglichst früh begonnen werden und innerhalb eines Zeitraums von höchstens 11 Wochen abgeschlossen sein (Leitlinienprogramm Onkologie 2021).

1.2.2 Nebenwirkungen

Trotz der erheblichen technischen Fortschritte in der Strahlentherapie können strahlenbedingte Schäden des umliegenden Normalgewebes und daraus resultierende Nebenwirkungen auch bei Verwendung von IMRT nicht vollständig verhindert werden. Der Wirkmechanismus der Strahlentherapie beruht auf der Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen, die durch ionisierende Strahlung direkt oder indirekt über die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies entstehen und zum Zelltod führen (Wang et al. 2019). Diese Effekte betreffen insbesondere schnell proliferierende Tumorzellen, wirken aber auch auf sich schnell teilende Zellen des Normalgewebes, beispielsweise Epithelzellen der Mukosa und der Haut. Hieraus resultieren akute strahlenbedingte Nebenwirkungen, die typischerweise innerhalb von Tagen bis Wochen nach Beginn der Strahlentherapie auftreten und meist reversibel sind. In langsam proliferierenden Geweben können dagegen späte Nebenwirkungen auftreten, die sich erst Monate bis Jahre nach der Strahlentherapie manifestieren und in der Regel irreversibel sind. Neben dem Verlust parenchymatöser Zellen mit nachfolgender Fibrosierung spielt vermutlich auch eine Schädigung von Gefäßendothelzellen eine Rolle, die zu Hypoxie und Nekrosen führen kann (Verginadis et al. 2025).

Zu den häufigsten akuten Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich zählen Mukositis und Dermatitis, die mit unterschiedlichen Schweregraden bei 90–100 % der Patienten auftreten und sich klinisch als Erythem, Ulzerationen und Schmerzen äußern können. Eine weitere häufige Nebenwirkung ist die Xerostomie (Mundtrockenheit) infolge einer Schädigung der Speicheldrüsen. Sie kann während der Strahlentherapie beginnen, als

späte Nebenwirkung persistieren und zu funktionellen Einschränkungen und Strahlenkaries führen. Die Konturierung der Glandula parotis und der Glandula submandibularis als OAR im Rahmen der IMRT-Planung hat zu einer deutlichen Reduktion der Symptomatik geführt.

Darüber hinaus können Geschmacksstörungen und Schluckstörungen auftreten, die zusammen mit Mukositis und Xerostomie die orale Nahrungsaufnahme beeinträchtigen und zu Gewichtsverlust und einer verminderten Lebensqualität beitragen können (Siddiqui und Movsas 2017).

1.3 Osteoradionekrose des Kiefers

1.3.1 Definition

Eine der schwerwiegendsten Spätkomplikationen der Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich ist die Osteoradionekrose des Kiefers (ORN), die mit erheblicher Morbidität verbunden ist und therapeutisch häufig eine große Herausforderung darstellt.

Bislang existieren keine einheitliche Definition und diagnostische Kriterien für ORN. In der Literatur gibt es hierfür viele heterogene Angaben, die sich unter anderem hinsichtlich klinischer, radiologischer und zeitlicher Aspekte unterscheiden. Dies trägt wesentlich zur Heterogenität der berichteten Inzidenzen und zur eingeschränkten Vergleichbarkeit zwischen Studien bei.

Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) definiert die ORN wie folgt: „Radiologisch nachweisbare lytische oder gemischt sklerotische Knochenläsion und/oder sichtbar freiliegender Knochen und/oder über eine parodontale Tasche oder Fistel sondierbarer Knochen in einem anatomischen Areal, das zuvor einer therapeutischen Dosis der Kopf-Hals-Strahlentherapie ausgesetzt war“ (Peterson et al. 2024, eigene Übersetzung). Viele Definitionen beinhalten zudem freiliegenden Knochen, der über mindestens 3 oder 6 Monate nicht ausheilt, um Fälle auszuschließen, in denen nach einem dentoalveolären Eingriff lediglich eine verzögerte Wundheilung vorliegt, sowie den Ausschluss eines Tumors (Tumorrezidivs) im betroffenen Areal und einer medikamentenassoziierten Knochennekrose (Chronopoulos et al. 2018, Nabil und Samman 2011).

1.3.2 Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik

Eine ORN kann auch unter intakter Schleimhaut vorliegen, zeigt sich klinisch aber häufig durch freiliegenden nekrotischen Knochen im Bereich des Ober- oder Unterkiefers, wobei der Unterkiefer deutlich häufiger betroffen ist. Ein Beispiel für freiliegenden nekrotischen Knochen sowie die korrespondierenden radiologischen Veränderungen zeigt *Abbildung 4*.

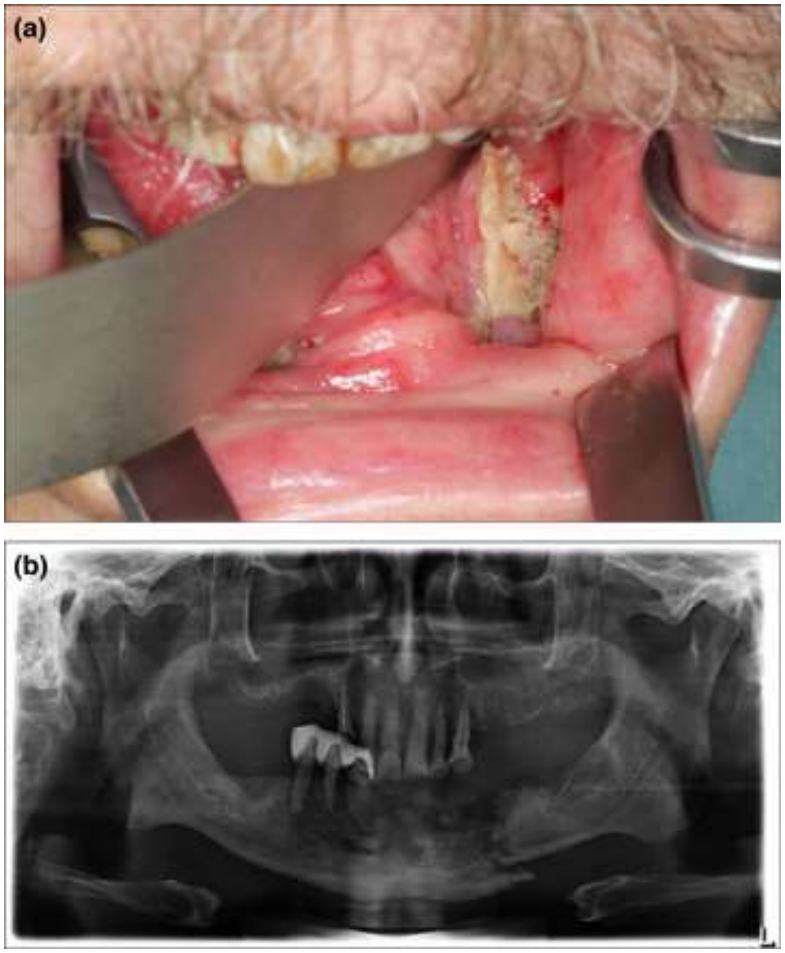


Abbildung 4: Klinisches Bild einer Osteoradionekrose des Unterkiefers mit freiliegendem nekrotischem Knochen (a) und Panoramaschichtaufnahme mit pathologischer Unterkieferfraktur (b)
(Chronopoulos et al. 2018).

Typische Symptome umfassen lokale Schmerzen, persistierende Schleimhautdefekte und Schwellungen. Daneben können Fistelbildungen, eitrige Sekretion, Foetor ex ore, eine eingeschränkte Mundöffnung und Sensibilitätsstörungen auftreten. In fortgeschrittenen Stadien sind zudem pathologische Frakturen des Kiefers, ausgedehnte Weichteildefekte und relevante funktionelle Einschränkungen beim Kauen, Sprechen und Schlucken möglich, sodass die Erkrankung häufig mit einer erheblichen und teilweise dauerhaften Einschränkung der mundbezogenen Lebensqualität verbunden ist (Chronopoulos et al. 2018).

Der klinische Verlauf kann schleichend sein, wobei das Ausmaß der subjektiven Symptomatik nicht zwangsläufig mit dem Grad der zugrunde liegenden knöchernen Schädigung korreliert, was die frühzeitige Erkennung der Erkrankung erschweren kann.

Die Diagnosestellung der ORN erfolgt in der Regel anhand der klinischen Befunde in Kombination mit radiologischer Bildgebung. Besteht der Verdacht einer ORN, erfolgt meist ein Röntgen in Form einer Panoramaschichtaufnahme (PSA). Eine dreidimensionale Bildgebung mittels CT oder digitaler Volumentomographie (DVT) kann ergänzend eingesetzt werden, da sie das tatsächliche Ausmaß der knöchernen Veränderungen zuverlässiger darstellen kann. Radiologisch zeigen sich initial diskrete Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur. Mit Fortschreiten der Erkrankung wird eine lytische Knochendestruktion sichtbar, die sich als unscharf begrenzte radioluzente Areale darstellt, teilweise mit radiodichten Anteilen bei Ausbildung von Knochensequestern (siehe *Abbildung 5*). Zudem könnte eine über 12 Monate nicht heilende Extraktionsalveole oder eine pathologische Fraktur zu sehen sein (Chronopoulos et al. 2018, Mallya und Tetradis 2018).



***Abbildung 5**: **Bildgebung bei Osteoradionekrose des Unterkiefers**. (A) Panoramaschichtaufnahme mit irregulärer Knochendestruktion im linken Unterkiefer. (B–D) DVT-Aufnahmen (axial, koronal, sagittal) zeigen Kortikalisdestruktion, Sequesterbildung und Ausdehnung der Läsion (Mallya und Tetradis 2018).*

1.3.3 Pathophysiologie

Seit der Erstbeschreibung der ORN im Jahr 1922 wurden zahlreiche Theorien zu ihrer Entstehung publiziert. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse sind jedoch bis heute nicht vollständig geklärt (Lyons und Ghazali 2008). Die von Marx 1983 veröffentlichte Theorie galt für viele Jahre als maßgebliches Erklärungsmodell. Sie besagt, dass die ORN infolge von Hypoxie, Hypovaskularität und Hypozellularität im bestrahlten Gewebe entsteht (3-H-Theorie). Die Strahlentherapie führt zu Endothelschäden und Gefäßthrombosen mit konsekutiv verminderter Durchblutung (Hypovaskularität). Daraus resultieren ein Sauerstoffmangel (Hypoxie) und eine reduzierte Zellzahl (Hypozellularität) im Knochen. Der daraus folgende Gewebezerfall kann die Regenerationsfähigkeit des Knochens übersteigen, was zur Ausbildung einer nicht heilenden Wunde und letztlich zur Nekrose führen kann (Marx 1983).

Eine neuere Hypothese betrachtet die ORN primär als einen strahleninduzierten fibroatrophischen Prozess. Die ionisierende Strahlung schädigt Endothelzellen sowohl direkt als auch indirekt durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies. In der Folge kommt es zu einer persistierenden Entzündungsreaktion mit dysregulierter Fibroblastenaktivierung, die mit Mikroangiopathien, einer progressiven Fibrose sowie einer Atrophie des betroffenen Gewebes einhergeht. Diese Veränderungen können die Knochenregeneration beeinträchtigen und letztlich zur Nekrose führen (Delanian und Lefaix 2004).

Während die klassische 3-H-Theorie nach Marx weiterhin diskutiert wird, gilt die fibroatrophische Theorie derzeit als das am weitesten akzeptierte pathophysiologische Modell zur Entstehung der ORN (Madrid et al. 2010).

1.3.4 Inzidenz

Die in der Literatur berichteten ORN-Raten bei Patienten nach Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich variieren erheblich zwischen den einzelnen Studien. Diese Heterogenität ist unter anderem auf unterschiedliche Definitionen und diagnostische Kriterien der ORN sowie verschiedene Patientenkollektive zurückzuführen. Entsprechend reichen die in der aktuellen Literatur angegebenen Raten von 0 % bis 20 %, wobei die Mehrzahl der Studien Raten von ≤ 5 % berichtet (Yang et al. 2024).

Diese Variabilität verdeutlicht, dass die strahleninduzierten pathophysiologischen Veränderungen allein nicht ausreichend sind, um das Auftreten einer Osteoradionekrose zu erklären und legt nahe, dass zusätzliche modulierende Faktoren eine wesentliche Rolle bei der individuellen Krankheitsentstehung spielen. Die Literatur liefert Hinweise darauf, dass das individuelle ORN-Risiko durch ein Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren beeinflusst wird (Nabil und Samman 2012).

1.3.5 Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Bestrahlung

Die Untersuchung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN ist Gegenstand zahlreicher Studien, wobei belastbare Evidenz bislang begrenzt ist. Dagegen besteht eine vergleichsweise konsistente Datenlage für ein signifikant erhöhtes ORN-Risiko ausgehend von Zahnextraktionen oder dentogenen Entzündungen nach abgeschlossener Strahlentherapie, insbesondere in hochdosiert bestrahlten Kieferabschnitten (Normando et al. 2022). Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren weisen häufig bereits vor Beginn der Tumortherapie eine eingeschränkte Mundgesundheit und unterdurchschnittliche Mundhygiene auf (Maier et al. 1993). Vor diesem Hintergrund kommt der zahnärztlichen Betreuung dieser Patienten vor, während und nach der Strahlentherapie eine besondere Bedeutung in der Prävention der ORN zu.

Die American Society of Clinical Oncology empfiehlt daher, vor Beginn einer kurativ intendierten Kopf-Hals-Strahlentherapie eine frühzeitige und umfassende zahnärztliche Untersuchung durchzuführen. Ziel ist es, potenzielle Infektionsquellen und Zähne mit ungünstiger Langzeitprognose bereits prätherapeutisch zu identifizieren und zu behandeln, um invasive Eingriffe im bestrahlten Knochen möglichst zu vermeiden.

Die prätherapeutische Mundhöhlensanierung umfasst, abhängig von Grunderkrankungen, Allgemeinzustand und individuellem ORN-Risikoprofil, die Entfernung harter und weicher Beläge, die Extraktion avitaler, nicht erhaltungswürdiger oder fortgeschritten parodontal geschädigter Zähne und Wurzelreste sowie gegebenenfalls die Entfernung nicht erhaltungswürdiger Implantate. Zudem sollten chronische Infektionsherde wie teilretinierte Zähne mit Perikoronitis, ausgedehnte periapikale Entzündungen oder Zysten chirurgisch saniert werden. Ergänzend sollten konservierende Maßnahmen am verbleibenden Zahn-

bestand und eine gezielte Instruktion und Motivation zu einer überdurchschnittlichen Mundhygiene erfolgen (Peterson et al. 2024).

Zahnextraktionen mit kurzem Abstand zur Strahlentherapie wurden ebenfalls als potenzielle Auslöser einer ORN beschrieben (Lee et al. 2023). Ist eine Zahnextraktion indiziert, sollte diese daher möglichst mindestens zwei Wochen vor Beginn der Strahlentherapie erfolgen, um eine ausreichende Heilung des Weichgewebes zu ermöglichen. Eine notwendige Zahnsanierung darf dabei aber nicht den Beginn der Strahlentherapie verzögern, sofern hierdurch die Tumorkontrolle gefährdet sein könnte (Peterson et al. 2024, Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) 2025).

Während der Strahlentherapie sind zahnärztliche und chirurgische Maßnahmen, die mit einer Traumatisierung des Gewebes einhergehen zu vermeiden, um Wundheilungsstörungen und Therapieunterbrechungen zu verhindern. Bei Patienten mit vorhandenem Zahnbestand wird die tägliche Anwendung topischer Fluoride idealerweise mittels individueller Applikatorschiene während der Strahlentherapie und darüber hinaus lebenslang empfohlen, um Strahlenkaries und konsekutiven Zahnextraktionen und ORN vorzubeugen.

Patienten sollten über das lebenslange Risiko einer ORN, die Bedeutung einer konsequenten Mundhygiene und einer lebenslangen regelmäßigen Nachsorge aufgeklärt werden. Nach Abschluss der Strahlentherapie sollten behandlungsbedürftige Zähne nach Möglichkeit konservierend behandelt werden. Sind operative Eingriffe am Kiefer unvermeidbar, sollten diese unter strengen Infektions- und Wundheilungskautelen durchgeführt werden, beispielsweise unter prophylaktischer Antibiotikagabe, mit atraumatischer Operationstechnik, sorgfältiger Abtragung scharfer Knochenkanten und primär plastischer Deckung.

Klinische und bildgebende Befunde sollten zudem stets im Hinblick auf mögliche Frühzeichen einer ORN beurteilt werden, um eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie zu ermöglichen (DGMKG und DGZMK 2025, Peterson et al. 2024).

1.3.6 Therapie

Die ORN verläuft ohne adäquate Therapie in der Regel progredient, da die strahleninduzierten Veränderungen des Knochens und der umgebenden Weichgewebe die Wundheilung beeinträchtigen und eine spontane Heilung des nekrotischen Knochens verhindern (Delanian und Lefaix 2004). Persistierender nekrotischer Knochen stellt eine chronische Entzündungs- und Infektionsquelle dar, kann zu einer fortschreitenden Ausdehnung der Nekrose mit weiterem Knochenverlust führen und Komplikationen wie pathologische Frakturen, lokale Infektionen mit intra- oder extraoralen Fistelbildungen und in seltenen Fällen systemische Infektionen verursachen (Chronopoulos et al. 2018). Vor diesem Hintergrund ist eine frühzeitige Therapie der ORN erforderlich (Arianpour et al. 2023).

In frühen Stadien der ORN mit kleinen, oberflächlichen Arealen nekrotischen Knochens kann zunächst ein konservativer Behandlungsversuch erfolgen. Dieser umfasst eine lokale Wundpflege mit antiseptischen Mundspülungen (z.B. Chlorhexidin) und bei akuten Exazerbationen eine systemische antibiotische Therapie und adäquate Analgesie (Vahidi et al. 2020). Weitere konservative Therapieoptionen, die auch ergänzend zur chirurgischen Behandlung eingesetzt werden können, sind die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) und die medikamentöse PENTOCLO-Therapie. Die HBO-Therapie leitet sich aus der pathophysiologischen Theorie von Marx ab und soll durch eine erhöhte Gewebeoxygenierung die Angiogenese und Wundheilung fördern. Die PENTOCLO-Therapie basiert dagegen auf der Theorie der strahleninduzierten Fibrose. Dabei wirken Pentoxifyllin und Tocopherol synergistisch antifibrotisch und Clodronat durch Hemmung der Osteoklasten antiresorptiv (Fritz et al. 2025). Während für die HBO-Therapie in den meisten Studien kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden konnte, zeigen einige prospektive und retrospektive Studien zur PENTOCLO-Therapie vielversprechende Ergebnisse mit zum Teil hohen Heilungsraten, insbesondere bei milden Verlaufsformen. Randomisiert kontrollierte Studien, die eine eindeutige Wirksamkeit dieser Therapie belegen, liegen bislang jedoch nicht vor (Peterson et al. 2024).

Der Krankheitsverlauf sollte engmaschig überwacht werden. Bei ausbleibendem Therapieansprechen sollte frühzeitig eine chirurgische Intervention eingeleitet werden, um eine weitere Progression der Erkrankung zu verhindern (Vahidi et al. 2020).

Ziel der chirurgischen Therapie ist die vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens bis auf vitalen, blutenden Knochen, die Wiederherstellung der Integrität von Weich- und Hartgewebe, die Kontrolle von Infektionen und Schmerzen sowie die funktionelle und ästhetische Rehabilitation. Bei umschriebenen Läsionen kann dies durch eine oberflächliche Dekortikation, Sequestrektomie oder Teilresektion unter Erhalt der Kieferkontinuität erfolgen. Voraussetzung hierfür ist, dass der resultierende Defekt eine ausreichende strukturelle Stabilität gewährleistet und im Oberkiefer ein oroantraler oder oronasaler Defekt und im Unterkiefer eine pathologische Fraktur vermieden wird (Peterson et al. 2024). Zudem ist eine zuverlässige Weichgewebsdeckung mit speicheldichtem Schleimhautverschluss erforderlich, um ein Fortbestehen der chronischen Infektion zu verhindern. Dies kann durch eine lokale Lappenplastik oder einen myokutanen, mikrochirurgisch anastomosierten freien Lappen (z.B. Pectoralis-Major-Lappen) erreicht werden (Vahidi et al. 2020).

Bei fortgeschrittener ORN, bei der eine ausreichende strukturelle Integrität nicht erhalten werden kann, gilt die segmentale Resektion mit Kontinuitätsunterbrechung des Kiefers und anschließender Rekonstruktion mittels osteomyokutanem, mikrochirurgisch anastomosiertem freien Lappen (z.B. Fibula-Lappen) als etablierter Goldstandard. Hierbei wird nekrotischer Knochen reseziert und durch nicht bestrahlten, gut vaskularisierten Knochen, häufig zusammen mit Muskel- und Hautanteilen, ersetzt, um eine ausreichende Blutversorgung und Wundheilung zu ermöglichen. Dabei kann die Resektion eines Segments, einer Kieferhälfte oder auch des gesamten Kiefers erforderlich sein (Fritz et al. 2025).

Ein systematisches Review berichtet, dass chirurgische Verfahren die häufigste Therapieform der ORN darstellen, wobei radikalchirurgische Resektionen mit mikrochirurgisch anastomosierten freien Lappen überwogen, gefolgt von Sequestrektomien oder Kürettagen. Konservative Therapieansätze kommen seltener zum Einsatz (Camolesi et al. 2021).

Obwohl mikrochirurgische Rekonstruktionsverfahren hohe Erfolgsraten mit Transplantatüberlebensraten von über 90 % erreichen, ist die Behandlung von Patienten mit ORN häufig mit einem komplexen postoperativen Verlauf verbunden. Studien zeigen, dass diese Patienten häufiger Komplikationen, persistierende Schmerzen und eine signifikant schlechtere Lebensqualität aufweisen als Patienten mit Rekonstruktionen aus anderen Indikationen (Zhang et al. 2026). Auch nach erfolgreicher Behandlung der ORN können funktionelle

Einschränkungen, Sensibilitätsstörungen, ästhetische Beeinträchtigungen sowie prothetische Limitationen bestehen bleiben (Vahidi et al. 2020).

Insgesamt stellt die Therapie der ORN daher eine komplexe und für die betroffenen Patienten häufig belastende Behandlungssituation dar. Vor diesem Hintergrund kommt der Prävention der ORN eine besondere Bedeutung zu, insbesondere durch die Identifikation und Modifikation möglicher Risikofaktoren.

2 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Osteoradionekrose (ORN) des Kiefers ist eine schwerwiegende Komplikation nach Strahlentherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen. Ihre Pathogenese ist vermutlich multifaktoriell und noch nicht vollständig geklärt. Die Therapie ist häufig langwierig und komplex und kann für die Betroffenen mit erheblichen funktionellen Einschränkungen sowie einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einhergehen. Eine gezielte Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN ist daher von zentraler Bedeutung, um gefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen und präventive Maßnahmen einleiten zu können.

Während für strahlentherapieassoziierte Faktoren, insbesondere die applizierte Strahlendosis und das bestrahlte Volumen, ein vergleichsweise konsistenter Zusammenhang mit dem Auftreten einer ORN gezeigt werden konnte, ist die Datenlage hinsichtlich weiterer möglicher Einflussfaktoren deutlich heterogener.

Vor diesem Hintergrund wurde die folgende Arbeitshypothese formuliert: Es wird angenommen, dass die Entwicklung einer Osteoradionekrose des Kiefers nach Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Malignomen durch patienten-, tumor- und therapiebezogene Faktoren beeinflusst wird.

Aus dieser Hypothese ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Welche patienten-, tumor- und therapiebezogenen Faktoren sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ORN nach Strahlentherapie bei Kopf-Hals-Malignomen assoziiert?
2. Welche dieser Faktoren erweisen sich in der multivariablen Analyse als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer ORN?
3. Welche klinischen Charakteristika weist die ORN in der untersuchten Kohorte auf, insbesondere hinsichtlich Lokalisation, zeitlichem Auftreten nach Strahlentherapie, auslösenden Faktoren und durchgeführter Therapie?
4. Lassen sich aus den identifizierten Zusammenhängen klinisch relevante Hinweise für die Risikostratifizierung und Prävention ableiten?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es wurde eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Um eine Fallgruppe zu erhalten, wurde zunächst anhand der klinikinternen Datenbank eine Liste aller Patienten, die im Zeitraum von 2013 bis 2022 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Asklepios Klinik Nord mit dem ICD-10-Code K10.28 („sonstige näher bezeichnete entzündliche Zustände der Kiefer“) behandelt worden waren.

Aus diesem Kollektiv wurden die Patienten identifiziert, die eine Osteoradionekrose (ORN) des Kiefers entwickelt haben. Die Diagnose einer ORN galt als gestellt, wenn sie durch die behandelnden Ärzte in der Patientenakte dokumentiert war.

In die Fallgruppe eingeschlossen wurden alle Patienten mit einem histologisch gesicherten Kopf-Hals-Malignom im Bereich der Mundhöhle, des Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx (einschließlich Larynx supraglottisch) oder der Glandula parotis, die im Rahmen dieser Erkrankung eine abgeschlossene Strahlentherapie erhalten haben und bei denen keine Vorgeschichte mit Bisphosphonattherapie bekannt war.

Die Patienten der Kontrollgruppe stammten aus dem Hermann-Holthusen-Institut für Strahlentherapie der Asklepios Klinik St. Georg. Es wurde eine Liste aller Patienten erstellt, die im Zeitraum von 2016 bis 2022 aufgrund einer malignen Neubildung mit einem der ICD-10-Codes C00–C14, C30–C32, C76, C77 oder C80 eine Strahlentherapie erhielten. Aus diesem Kollektiv wurde anschließend eine Anzahl von Patienten ausgewählt, die der Fallgruppe entsprach und die eine abgeschlossene Strahlentherapie aufgrund eines Tumors im Bereich der Mundhöhle, des Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx (einschließlich Larynx supraglottisch) oder der Glandula parotis erhalten haben, bei denen ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten vorlag und keine ORN des Kiefers bekannt geworden ist.

3.2 Datenerhebung

Die Daten der Patienten wurden retrospektiv aus elektronischen Patientenakten, Arztbriefen, histologischen Befunden, Operationsberichten, Anästhesieprotokollen sowie Röntgenbildern erhoben. Die folgenden Variablen wurden in beiden Gruppen erhoben:

Patientenbezogene Faktoren

Erfasst wurden hier das **Alter bei der Strahlentherapie** und das **Geschlecht** (weiblich/männlich). Der **Body-Mass-Index (BMI)** wurde zum Zeitpunkt der Strahlentherapie bestimmt. Bei Patienten der Fallgruppe wurde, sofern kein Wert zum Zeitpunkt der Strahlentherapie der Dokumentation entnommen werden konnte, der BMI zum Zeitpunkt der Tumoroperation herangezogen.

Das **Rauchverhalten** wurde in drei Kategorien eingeteilt: „nie geraucht", „früher geraucht", wenn der Patient das Rauchen vor der Strahlentherapie aufgehört hatte und „Rauchen fortgeführt" zum Zeitpunkt der Strahlentherapie bzw. darüber hinaus. Ebenso wurde der **regelmäßige Alkoholkonsum** kategorisiert in „nie", „früher" und „fortgeführt". Entnommen wurden die Daten aus Arztbriefen oder der Patientenakte, wenn dort etwas wie „Nikotinabusus" oder „Alkoholabusus" dokumentiert wurde oder aus Aufklärungsbögen, bei denen Rauchen und regelmäßiger Alkoholkonsum mit „ja" oder „nein" anzukreuzen war. Die üblichen Einheiten „Pack-Years" und „Gramm Ethanol" zur Quantifizierung des Rauchverhaltens und des regelmäßigen Alkoholkonsums konnten aufgrund fehlender einheitlicher Dokumentation nicht verwendet werden.

Das Vorliegen folgender Begleiterkrankungen wurde erfasst: **Diabetes mellitus**, **arterielle Hypertonie**, **Arteriosklerose**, **Hyperlipidämie**, **Hypothyreose**, **Hyperthyreose** und **Knochenstoffwechselstörungen**.

Tumorbezogene Faktoren

Bezüglich des Primärtumors wurden die **Tumorentität**, die **Lokalisation** sowie das **T-** und **N-Stadium** (nach TNM-Klassifikation) dokumentiert. Die Tumorentität wurde dem histopathologischen Befund entnommen und umfasste die Kategorien „Plattenepithelkarzinom", „adenoid-zystisches Karzinom", „epithelial-myoepitheliales Karzinom" und „Adenokarzinom". Die Lokalisationen des Primärtumors wurden unterteilt in „Mundhöhle", „Nasopharynx",

„Oropharynx“, „Hypopharynx“, „Glandula parotis“ sowie „multiple Lokalisationen“, wenn sich der Tumor über mehr als eine dieser anatomischen Regionen erstreckte.

Behandlungsbezogene Faktoren

Bezogen auf die Therapie des Tumors wurde erfasst, ob eine **Knochenresektion** durchgeführt wurde. Diese Variable wurde in drei Kategorien unterteilt: „nein“, „ja im Unterkiefer“ und „ja im Oberkiefer“.

Hinsichtlich der Strahlentherapie wurden die **Technik** (RT-Technik; 3D-CRT oder IMRT) sowie die **Gesamtstrahlendosis im Primärtumorgebiet** (RT-Dosis) dokumentiert.

Außerdem wurde festgehalten, ob eine **Chemotherapie** durchgeführt wurde.

Bei Patienten der Fallgruppe wurde patientenbezogen die **Anzahl der ORN-Läsionen**, die ein Patient zum gleichen oder auch verschiedenen Zeitpunkt entwickelt hat, erhoben. Die identifizierten Läsionen wurden 8 anatomischen Regionen zugeordnet, die wie folgt definiert wurden: Unterkiefer Seitenzahnbereich rechts/links, Unterkiefer Frontzahnbereich, Ramus mandibulae rechts/links, Oberkiefer Seitenzahnbereich rechts/links und Oberkiefer Frontzahnbereich. Für jede Läsion wurden die **Lokalisation**, der **zeitliche Abstand** zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Diagnose der ORN, der vermutete **Auslöser** sowie die durchgeführte **Therapie** dokumentiert.

Mögliche Auslöser wurden in folgende Kategorien eingeteilt:

1. Spontan: zahnlos und vollständig ossär ausgeheilt im Bereich der späteren ORN zum Zeitpunkt der Strahlentherapie
2. Parodontitis marginalis im Bereich der ORN
3. Zahnextraktion kurz vor Strahlentherapie: wenn im Rahmen der zahnärztlichen Sanierung eine Extraktion im Bereich der späteren ORN (bis maximal 12 Monate vor Diagnosestellung) erfolgt ist
4. Zahnextraktion nach Strahlentherapie im Bereich der späteren ORN
5. Sonstiger Eingriff nach Strahlentherapie im Bereich der späteren ORN
6. Knochenresektion bei chirurgischer Tumortherapie im Bereich der späteren ORN

Die Therapie der ORN wurde in vier Kategorien eingeteilt:

1. konservatives Vorgehen
2. oberflächliche lokalchirurgische Therapie (Dekortikation oder Sequestrektomie)
3. kontinuitätserhaltende Teil- bzw. Kastenresektion
4. ausgedehnte Kontinuitätsresektion.

Es wurde für jede Läsion nur die endgültig durchgeführte Therapie erfasst. Vorausgegangene konservative oder chirurgische Behandlungsversuche wurden nicht separat ausgewertet.

Bei Patienten der Kontrollgruppe wurde zusätzlich die **Nachbeobachtungszeit** erhoben. Hierfür wurde die Zeit vom letzten Termin der Strahlentherapie bis zum letzten Nachsorgetermin berechnet.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm R (Version 4.3.3; The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Ein p-Wert von $< 0{,}05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Univariate Analysen

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse aller Variablen.

Numerische Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft. Hierzu erfolgte eine visuelle Beurteilung mittels Q-Q-Plot sowie eine formale Prüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test. Bei normalverteilten Variablen erfolgte der Gruppenvergleich mittels t-Test. Bei nicht normalverteilten Variablen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Bei kategorialen Variablen, bei denen einzelne Ausprägungen Fallzahlen von $n \leq 5$ haben, wurde der Fisher´s-Exact-Test genutzt.

Normalverteilte Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben, nicht normalverteilte Variablen als Median und Interquartilsabstand [IQR]. Kategoriale Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (%) dargestellt.

Die jeweils angewandten Testverfahren für die untersuchten Variablen sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Variable	Test
Alter (Mittelwert (SD))	t-Test
Geschlecht (%)	Chi-Quadrat-Test
BMI (median [IQR])	Kruskal-Wallis-Test
Rauchverhalten (%)	Chi-Quadrat-Test
Alkoholkonsum (%)	Chi-Quadrat-Test
Diabetes (%)	Fishers-Exact-Test
Hypertonie (%)	Chi-Quadrat-Test
Arteriosklerose (%)	Chi-Quadrat-Test
Hyperlipidämie (%)	Chi-Quadrat-Test
Hypothyreose (%)	Chi-Quadrat-Test
Tumorentität (%)	Fishers-Exact-Test
Tumorlokalisation (%)	Fishers-Exact-Test
T-Stadium (%)	Chi-Quadrat-Test
N-Stadium (%)	Fishers-Exact-Test
Knochenresektion (%)	Fishers-Exact-Test
RT-Technik (%)	Fishers-Exact-Test
RT-Dosis (Median [IQR])	Kruskal-Wallis-Test
Chemotherapie (%)	Chi-Quadrat-Test

Tabelle 1: Variablen und Testverfahren der univariaten Analysen
Abkürzungen: BMI=Body-Mass-Index, SD=Standardabweichung, IQR= Interquartilsabstand, RT=Radiotherapie

Multivariable Analyse

Zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN des Kiefers wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In das Modell wurden klinisch relevante Adjustierungsvariablen (Alter und Geschlecht) aufgenommen sowie Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) zeigten.

Da die Variable „RT-Technik“ in der Kontrollgruppe nur eine Ausprägung aufwies, wurde diese von der Regression ausgeschlossen. Ebenso wie die Kategorie „Nasopharynx“ der Variable „Primärtumorlokalisation“, da diese nur in der Kontrollgruppe und nicht in der Fallgruppe vorkommt.

Für kategoriale Variablen wurden Referenzkategorien definiert:

- Geschlecht: männlich
- Rauchverhalten: nie geraucht
- Hyperlipidämie: keine Hyperlipidämie
- Primärtumorlokalisation: Hypopharynx

Die Ergebnisse der logistischen Regression werden als Odds Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) und p-Wert angegeben. Zur besseren Visualisierung wurden die Ergebnisse neben einer Tabelle in einem Forest Plot dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Aus der initialen Liste mit 1131 Patienten mit dem ICD-10-Code K10.28 wurden nach Anwendung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien 48 Patienten in die Fallgruppe eingeschlossen. Die initiale Liste mit Patienten mit einer malignen Neubildung mit einem der bereits beschriebenen ICD-10-Codes umfasste 187 Patienten. Nach Anwendung der Einschlusskriterien wurden 48 Patienten zufällig ausgewählt, um eine Kontrollgruppe zu erhalten.

Insgesamt wurden somit 96 Patienten in die Analysen eingeschlossen, davon 48 Patienten mit einer ORN des Kiefers (Fallgruppe) und 48 Patienten ohne ORN (Kontrollgruppe).

Die Basischarakteristika und Ergebnisse der univariaten Analysen sind in *Tabelle 2* dargestellt. Das mittlere **Alter** zum Zeitpunkt der Strahlentherapie betrug in der Fallgruppe 60,7 Jahre (SD = 10,0) und in der Kontrollgruppe 64,2 Jahre (SD = 14,1). Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Altersunterschied (p = 0,164). In der Fallgruppe war der jüngste Patient 38 Jahre und der älteste 82 Jahre alt, während das Alter in der Kontrollgruppe von 27 bis 92 Jahren reichte.

Männliche Patienten waren in beiden Gruppen häufiger vertreten (Fallgruppe: 62,5 %, Kontrollgruppe: 83,3 %). Bei dem Anteil an **weiblichen Patienten** zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich. In der Fallgruppe war der Anteil signifikant höher als in der Kontrollgruppe (37,5 % vs. 16,7 %; p = 0,039).

4.2 Basischarakteristika und univariate Analysen

Der **Body-Mass-Index** (BMI) konnte bei 43 Patienten der Fallgruppe und allen 48 Patienten der Kontrollgruppe dokumentiert werden. Er unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (p = 0,186). Der Median betrug in der Fallgruppe 24,2 kg/m² (IQR = 22,1–27,0) und in der Kontrollgruppe 23,3 kg/m² (IQR = 21,5–25,4).

Beim **Rauchverhalten** zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,043). Während Patienten, die nie geraucht oder das Rauchen vor der Strahlentherapie beendet hatten, in der Kontrollgruppe häufiger vertreten waren, gab es in der Fallgruppe deutlich mehr Patienten,

die das Rauchen während der oder über die Strahlentherapie hinaus fortgeführt haben (54,2 % vs. 29,2 %).

Für den **regelmäßigen Alkoholkonsum** zeigte sich ein ähnlicher, aber nicht signifikanter Unterschied (p = 0,076). In der Fallgruppe haben 17 Patienten (35,4 %) den Alkoholkonsum über die Strahlentherapie hinaus fortgeführt, während es in der Kontrollgruppe 8 (16,7 %) waren.

Hinsichtlich internistischer Begleiterkrankungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei **Diabetes mellitus**, **arterieller Hypertonie**, **Arteriosklerose** und **Hypothyreose**. Eine **Hyperlipidämie** fand sich dagegen in der Fallgruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (37,5 % vs. 12,5 %; p = 0,01).

Die Diagnose einer Hyperthyreose oder Knochenstoffwechselstörung konnte bei keinem Patienten in der Dokumentation identifiziert werden, so dass diese Faktoren nicht in die Analyse einfließen konnten.

In beiden Gruppen ist mit 91,7 % hauptsächlich das Plattenepithelkarzinom vertreten. Es gab 4 Fälle und eine Kontrolle mit einem adenoid-zystischen Karzinom. Das epithelial-myoepitheliale Karzinom kam bei einem und das Adenokazinom bei zwei Kontrollen vor. In der Fallgruppe gab es diese beiden **Tumorentitäten** nicht.

Für die **Primärtumorlokalisation** zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p < 0,001). In der Fallgruppe traten Tumoren der Mundhöhle häufiger auf als in der Kontrollgruppe (56,2 % vs. 20,8 %), während in der Kontrollgruppe Tumoren des Oropharynx häufiger als in der Fallgruppe waren (45,8 % vs. 22,9 %). Insgesamt kamen Tumoren des Hypopharynx, der Glandula parotis und des Nasopharynx seltener vor, sie waren dabei aber häufiger in der Kontrollgruppe vertreten. In keinem der Fälle gab es einen Primärtumor im Nasopharynx. 7 Patienten (14,6 %) der Fallgruppe hatten einen Tumor, der über mehrere dieser Lokalisationen hinaus reichte (multiple Lokalisationen), während dies in der Kontrollgruppe nur bei einem Patienten vorkam.

Die **T-** und **N-Stadien** unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (p = 0,556 und p = 0,09). In der Fallgruppe waren bei 4 Patienten die T- und N-Stadien unbekannt.

Eine **Knochenresektion** im Rahmen der Tumortherapie wurde in der Fallgruppe bei 8 Patienten (16,7 %) im Unterkiefer und bei 2 Patienten (4,2 %) im Oberkiefer durchgeführt. Bei den Kontrollen waren es 3 (6,2 %) im Unterkiefer und 2 (4,2 %) im Oberkiefer. 38 Fälle (79,2 %) und 43 Kontrollen (89,6 %) erhielten nur eine Tumorresektion innerhalb des Weichgewebes oder anstelle einer Operation eine primäre Radiochemotherapie.

In der Kontrollgruppe kam nur die **Strahlentherapie-Technik** IMRT zur Anwendung, während in der Fallgruppe 42 Patienten eine IMRT und 6 eine 3D-CRT erhielten ($p = 0,026$).

Die **Gesamtstrahlendosis** im Primärtumorgebiet war in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,656$). Der Median betrug in der Fallgruppe 66,0 Gy (IQR = 60,0–70,0) und in der Kontrollgruppe 63,0 Gy (IQR = 60,0–70,0). In beiden Gruppen war die niedrigste verabreichte Gesamtdosis 60 Gy und die höchste 72 Gy. In der Fallgruppe war bei 3 Patienten die verabreichte Dosis nicht bekannt.

Eine zusätzliche **Chemotherapie** wurde in beiden Gruppen vergleichbar häufig verabreicht (Fallgruppe: 43,8 %, Kontrollgruppe: 52,1 %; $p = 0,540$).

Die **Nachbeobachtungszeit** der Kontrollen betrug im Median 34 Monate (IQR = 25–53). Sie reichte von 6 bis 95 Monaten.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der univariaten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen hinsichtlich des Geschlechts ($p = 0,039$), des Rauchverhaltens ($p = 0,043$), dem Vorliegen einer Hyperlipidämie ($p = 0,010$), der Primärtumorlokalisation ($p < 0,001$) und der angewandten Strahlentherapie-Technik ($p = 0,026$).

Variable	Kontrollgruppe (n = 48)	Fallgruppe (n = 48)	p-Wert
Alter (Jahre)			0.164
Mittelwert (SD)	64.2 (14.1)	60.7 (10.0)	
Geschlecht n (%)			0.039
männlich	40 (83.3)	30 (62.5)	
weiblich	8 (16.7)	18 (37.5)	
BMI (kg/m²)			0.186
Median [IQR]	23.3 [21.5–25.4]	24.2 [22.1–27.0]	
Rauchen n (%)			0.043
nie	17 (35.4)	10 (20.8)	
früher	17 (35.4)	12 (25.0)	
fortgeführt	14 (29.2)	26 (54.2)	
Alkohol n (%)			0.076
nie	23 (47.9)	21 (43.8)	
früher	17 (35.4)	10 (20.8)	
fortgeführt	8 (16.7)	17 (35.4)	
Diabetes mellitus n (%)			0.051
nein	46 (95.7)	39 (81.2)	
ja	2 (4.3)	9 (18.8)	
arterielle Hypertonie n (%)			0.678
nein	21 (43.8)	18 (37.5)	
ja	27 (56.2)	30 (62.5)	
Arteriosklerose n (%)			0.123
nein	37 (77.1)	29 (60.4)	
ja	11 (22.9)	19 (39.6)	
Hyperlipidämie n (%)			0.010
nein	42 (87.5)	30 (62.5)	
ja	6 (12.5)	18 (37.5)	
Hypothyreose n (%)			0.191
nein	42 (87.5)	36 (75.0)	
ja	6 (12.5)	12 (25.0)	
Tumorentität n (%)			0.207
PEC	44 (91.7)	44 (91.7)	
AZK	1 (2.1)	4 (8.3)	
EMK	1 (2.1)	0 (0.0)	
AK	2 (4.2)	0 (0.0)	
Tumorlokalisation n (%)			< 0.001
Mundhöhle	10 (20.8)	27 (56.2)	
Oropharynx	22 (45.8)	11 (22.9)	
Hypopharynx	8 (16.7)	2 (4.2)	
Gl. parotis	4 (8.3)	1 (2.1)	
Multiple Lokalisationen	1 (2.1)	7 (14.6)	
Nasopharynx	3 (6.2)	0 (0.0)	
T-Stadium n (%)			0.556
1	7 (14.6)	6 (13.6)	
2	15 (31.2)	11 (25.0)	
3	12 (25.0)	8 (18.2)	
4	14 (29.2)	19 (43.2)	

N-Stadium n (%)			0.090
0	11 (22.9)	15 (34.1)	
1	8 (16.7)	11 (25.0)	
2	19 (39.6)	16 (36.4)	
3	10 (20.8)	2 (4.5)	
Knochenresektion n (%)			0.292
nein	43 (89.6)	38 (79.2)	
im Unterkiefer	3 (6.2)	8 (16.7)	
im Oberkiefer	2 (4.2)	2 (4.2)	
RT-Technik n (%)			0.026
3D-CRT	0 (0.0)	6 (12.5)	
IMRT	48 (100.0)	42 (87.5)	
RT-Dosis (Gy)			0.656
Median [IQR]	63.0 [60.0–70.0]	66.0 [60.0–70.0]	
Chemotherapie n (%)			0.540
nein	23 (47.9)	27 (56.2)	
ja	25 (52.1)	21 (43.8)	

Tabelle 2: Basischarakteristika und Ergebnisse der univariaten Analysen
Abkürzungen: SD=Standardabweichung, IQR=Interquartilsabstand, PEC=Plattenepithelkarzinom, AZK=adenoid-zystisches Karzinom, EMK=epithelial-myoepitheliales Karzinom, AK=Adenokarzinom, 3D-CRT=dreidimensionale konformale Strahlentherapie, IMRT=Intensitätsmodulierte Radiotherapie, BMI=Body-Mass-Index, RT=Radiotherapie

BMI: n=43, T-/N-Stadium: n=44, RT-Dosis: n=45

4.3 Multivariable Analyse

Zur Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In das Modell eingeschlossen wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Hyperlipidämie und Primärtumorlokalisation. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 3* und *Abbildung 6* dargestellt.

Das **Alter** zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer ORN (OR = 0,99; 95 %-KI = 0,94–1,05; p = 0,745).

Das **weibliche Geschlecht** war zwar mit einem erhöhten Risiko assoziiert (OR = 2,98; 95 %-KI = 0,77–12,87), zeigte jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,124).

Patienten, die das **Rauchen** über die Strahlentherapie hinaus fortgeführt haben, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für eine ORN (OR = 5; 95 %-KI = 1,18–23,93; p = 0,034) gegenüber Patienten, die nie geraucht haben. Hatten die Patienten das Rauchen vor der Strahlentherapie aufgegeben, war dies ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert (OR = 1,3; 95 %-KI = 0,29–5,79). Dieses Ergebnis war allerdings nicht signifikant (p = 0,73).

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer **Hyperlipidämie** und dem Auftreten einer ORN (OR = 27,26; 95 %-KI = 5,78–192,61; p < 0,001).

Im Vergleich zu Hypopharynx-Tumoren war die **Primärtumorlokalisation** Mundhöhle mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer ORN assoziiert (OR = 10,6; 95 %-KI = 1,42–135,17; p = 0,036). Auch multiple Tumorlokalisationen waren mit einem erhöhten Risiko verbunden (OR = 28,23; 95 %-KI = 1,83–1064,91; p = 0,032). Für Tumoren des Oropharynx (OR = 0,89; 95 %-KI = 0,1–10,86; p = 0,922) und der Glandula parotis (OR = 0,61; 95 %-KI = 0,01–22,49; p = 0,786) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend waren über die Strahlentherapie hinaus fortgeführtes Rauchen, Hyperlipidämie, Primärtumoren der Mundhöhle sowie multiple Tumorlokalisationen signifikant mit der Entwicklung einer ORN assoziiert. Es zeigte sich außerdem eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko beim weiblichen Geschlecht und früherem Rauchen.

Variable		OR	95 %-KI	p-Wert
Alter		0,99	0,94–1,05	0,745
Geschlecht	weiblich	2,98	0,77–12,87	0,124
Rauchen	fortgeführt	5,00	1,18–23,93	0,034
	früher	1,30	0,29–5,79	0,730
Hyperlipidämie		27,26	5,78–192,61	<0,001
Tumorlokalisation	Mundhöhle	10,60	1,42–135,17	0,036
	Oropharynx	0,89	0,10–10,86	0,922
	Glandula parotis	0,61	0,01–22,49	0,786
	multiple Lokalisationen	28,23	1,83–1064,91	0,032

Tabelle 3: Ergebnisse der multivariablen Analyse
Abkürzungen: OR=Odds Ratio, 95 %-KI=95 %-Konfidenzintervall

Referenzkategorien: männlich, nie geraucht, keine Hyperlipidämie, Hypopharynx

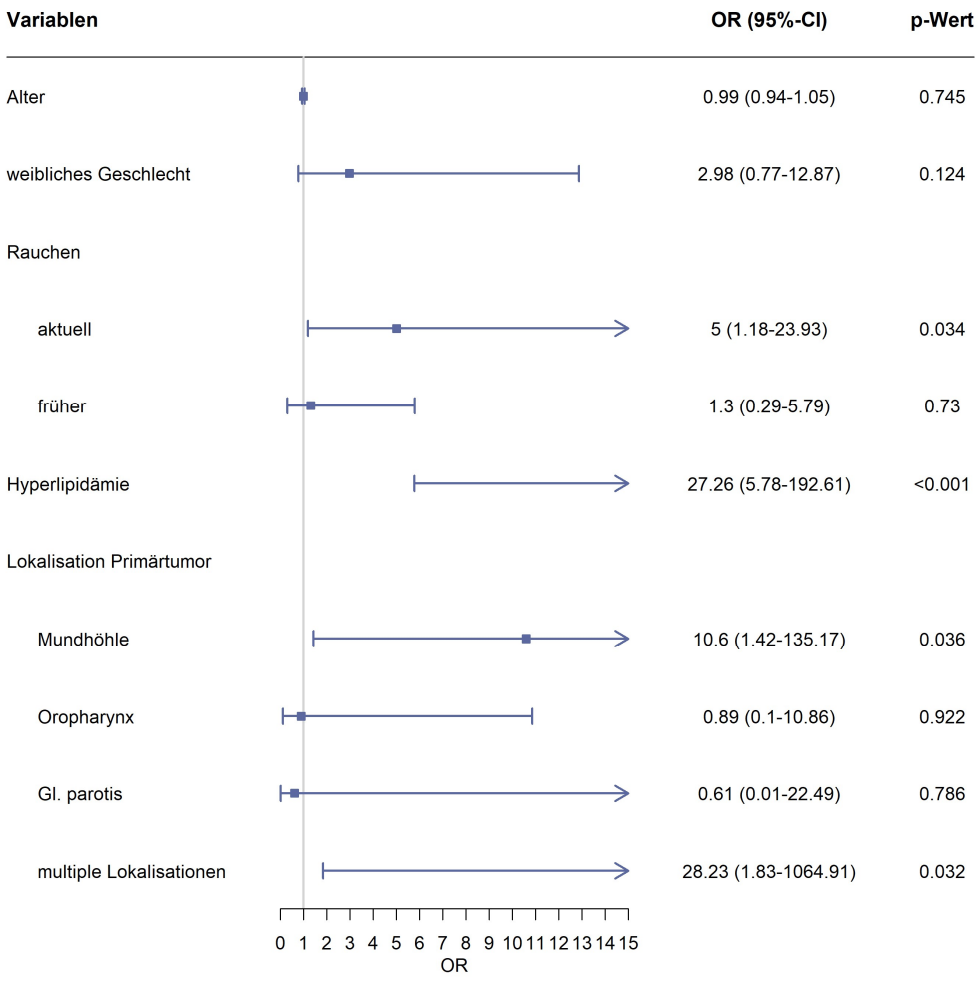


Abbildung 6: Forest Plot multivariable Analyse
Abkürzungen: OR=Odds Ratio, 95 %-CI=95 %-Konfidenzintervall, Gl.=Glandula

Referenzkategorien: männlich, nie geraucht, keine Hyperlipidämie, Hypopharynx

4.4 Deskriptive Analyse der Fallgruppe

In die Fallgruppe wurden 48 Patienten mit einer diagnostizierten ORN des Kiefers eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden insgesamt 71 einzelne ORN-Läsionen dokumentiert. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 4* dargestellt.

Pro Patient traten zwischen 1 und 3 Läsionen auf (Median 1 Läsion; IQR = 1–2). Die Mehrheit der Patienten wies nur 1 Läsion auf (n = 30; 62,5 %), während 14 Patienten (29,2 %) 2 Läsionen und 4 Patienten (8,3 %) 3 Läsionen entwickelten (*Abbildung 7*).

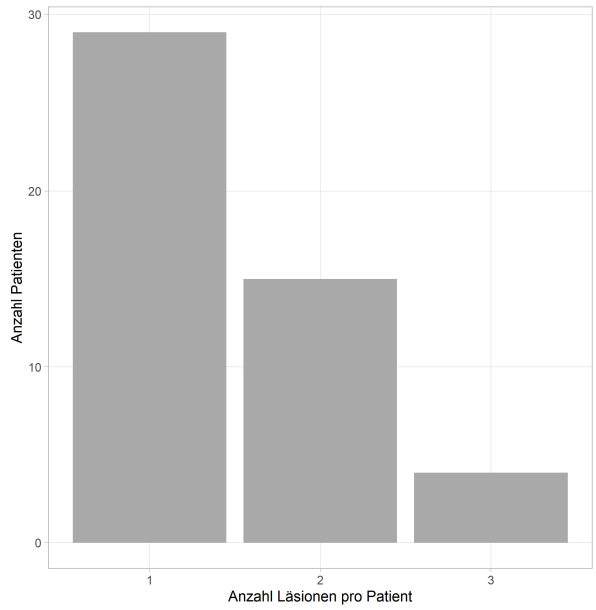


Abbildung 7: Verteilung der Anzahl von ORN-Läsionen pro Patient (n = 48)

Die Mehrzahl der Läsionen betraf den Unterkiefer (94,4 %), insbesondere den Seitenzahnbereich (SZB), der bei 54 der Läsionen (76,1 %) betroffen war. 11 Läsionen (15,5 %) traten im Unterkiefer-Frontzahnbereich und 2 (2,8 %) im Ramus mandibulae auf. Läsionen im Oberkiefer waren deutlich seltener (5,6 %). 3 Läsionen (4,2 %) fanden sich im Seitenzahnbereich und eine im Oberkiefer-Frontzahnbereich (*Abbildung 8*).

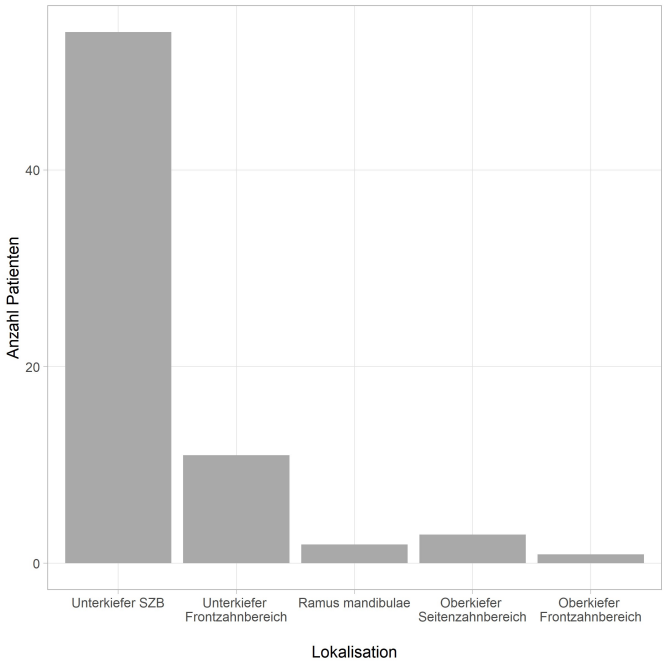


Abbildung 8: Verteilung der Lokalisationen der ORN-Läsionen (n = 71)
Abkürzungen: SZB = Seitenzahnbereich

Der zeitliche Abstand zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Diagnose einer ORN betrug im Median 26 Monate (IQR = 11,0–52,0) und reichte von 2 bis 382 Monaten. 49,3 % der Läsionen traten in den ersten 2 Jahren auf, 66,2 % innerhalb von 3 Jahren und 74,6 % innerhalb von 4 Jahren. 3 der 71 Läsionen entwickelten sich erst nach 10 Jahren und 4 weitere nach 20 Jahren (*Abbildung 9*).

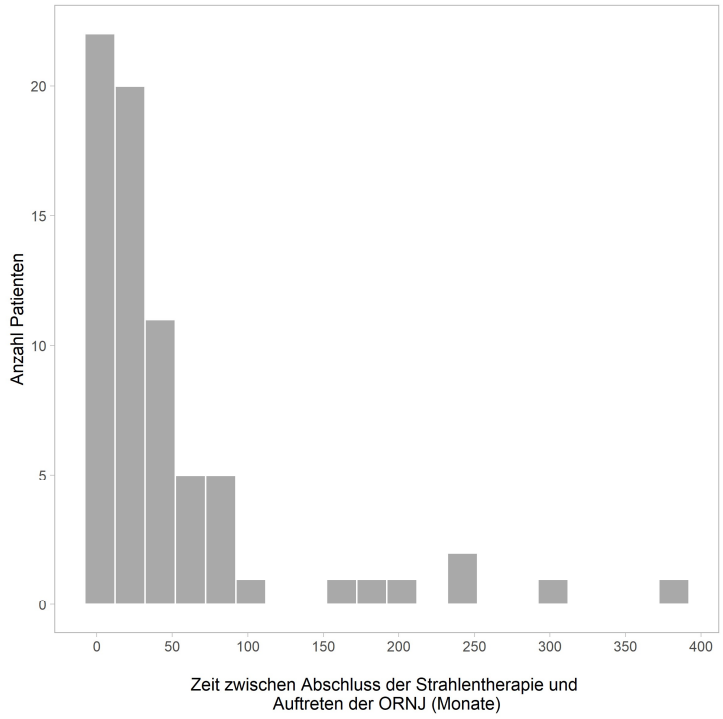


Abbildung 9: zeitlicher Abstand zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Diagnose einer ORN
Abkürzungen: ORNJ = Osteoradionekrose des Kiefers

Bei 39,4 % (n = 28) der Läsionen wurde eine Zahnextraktion nach Strahlentherapie als auslösendes Ereignis identifiziert. 20 Läsionen (28,2 %) traten spontan bzw. ohne identifizierbaren Auslöser auf. Diese Läsionen betrafen Areale, die bereits vor der Strahlentherapie zahnlos und vollständig ossär ausgeheilt waren. 7 weitere Läsionen (9,9 %), die spontan auftraten, befanden sich im Bereich einer im Rahmen der chirurgischen Tumortherapie durchgeführten Knochenresektion. 10 Läsionen (14,1 %) entwickelten sich im Bereich einer Parodontitis marginalis und 5 Läsionen (7,0 %) ging eine Zahnextraktion bei der präventiven Zahnsanierung vor Beginn der Strahlentherapie voraus. In einem Fall trat eine Läsion nach einer Augmentation mit Knochen im Bereich des betroffenen Unterkiefers auf.

Während nur eine Läsion neben einer Abszessinzision konservativ mittels Spülung und Antibiotikatherapie behandelt wurde, war bei den übrigen 70 eine chirurgische Therapie erforderlich. Am häufigsten wurde eine Teil- bzw. Kastenresektion mit Erhalt der Kieferkontinuität durchgeführt (n = 35; 49,3 %). 25 (35,2 %) erhielten eine ausgedehnte Resektion mit Unterbrechung der Kontinuität. Bei 10 Läsionen (14,1 %) war eine oberflächliche chirurgische Therapie in Form einer Dekortikation oder Sequestrektomie ausreichend.

Variablen	**Läsionen (n = 71)**
Lokalisation n (%)	
Unterkiefer Seitenzahnbereich	54 (76.1)
Unterkiefer Frontzahnbereich	11 (15.5)
Ramus mandibulae	2 (2.8)
Oberkiefer Seitenzahnbereich	3 (4.2)
Oberkiefer Frontzahnbereich	1 (1.4)
Zeitlicher Abstand RT-ORN (Monate)	
Median [IQR]	26.0 [11.0–52.0]
Auslöser n (%)	
Spontan	20 (28.2)
Spontan im Bereich Knochenresektion	7 (9.9)
Parodontitis marginalis	10 (14.1)
Zahnextraktion nach Strahlentherapie	28 (39.4)
Zahnextraktion vor Strahlentherapie	5 (7.0)
Knochenaugmentation	1 (1.4)
Therapie n (%)	
konservativ	1 (1.4)
oberflächliche Chirurgie	10 (14.1)
Teil-/Kastenresektion	35 (49.3)
Kontinuitätsresektion	25 (35.2)

Tabelle 4: deskriptive Analyse der ORN-Läsionen
Abkürzungen: IQR=Interquartilsabstand, RT=Radiotherapie, ORN=Osteoradionekrose des Kiefers

5 Diskussion

In der folgenden Diskussion werden zunächst die Ergebnisse der Risikofaktorenanalyse interpretiert und in den Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der deskriptiven Analyse der Osteoradionekrosen (ORN) in gleicher Art diskutiert.

5.1 Diskussion der Risikofaktorenanalyse

Das übergeordnete Ziel dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war die Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN des Kiefers bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Bestrahlung erhalten haben. In der multivariablen logistischen Regressionsanalyse waren über die Strahlentherapie hinaus fortgeführtes Rauchen, Hyperlipidämie, Primärtumoren der Mundhöhle sowie multiple Tumorlokalisationen signifikant mit der Entwicklung einer ORN assoziiert.

Primärtumorlokalisation

Die Primärtumorlokalisation ist ein in der Literatur häufig untersuchter Risikofaktor für die Entwicklung einer ORN, wobei diverse Studien eine signifikante Korrelation nachweisen konnten. Watson et al. berichten in einer prospektiven Studie, dass Primärtumoren der Mundhöhle und des Oropharynx mit einem signifikant erhöhten ORN-Risiko gegenüber anderen Lokalisationen assoziiert waren, wobei das höchste Risiko von Tumoren der Mundhöhle ausging (Watson et al. 2024). Auch Girardi et al., Kubota et al. und Wang et al. konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für diese Primärtumorlokalisationen nachweisen (Girardi et al. 2022, Kubota et al. 2021, Wang et al. 2017). In den genannten Studien erwies sich die Primärtumorlokalisation in multivariablen Analysen als der am stärksten mit der Entwicklung einer ORN assoziierte Faktor im Vergleich zu anderen untersuchten Variablen. Nabil und Samman werteten in einem systematischen Review 22 Studien aus und kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass von Tumoren der Mundhöhle das höchste ORN-Risiko ausgeht, gefolgt von Tumoren des Oropharynx. In keiner Studie konnte bei einem Tumor im Bereich des Nasopharynx eine ORN nachgewiesen werden (Nabil und Samman 2012).

In der multivariablen Analyse der vorliegenden Studie wurden die Primärtumorlokalisationen Mundhöhle, Oropharynx, Glandula parotis sowie multiple Lokalisationen mit dem Hypopharynx als Referenz verglichen. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Primärtumoren der Mundhöhle (OR = 10,6; 95 %-KI = 1,42–135,17; p = 0,036). Multiple Lokalisationen waren ebenfalls signifikant mit der Entwicklung von ORN assoziiert (OR = 28,23; 95 %-KI = 1,83–1064,91; p = 0,032). Die breiten 95 %-Konfidenzintervalle weisen jedoch auf eine erhebliche statistische Unsicherheit bezüglich der Effektstärke hin, was durch die insgesamt niedrige Fallzahl und im Falle multipler Lokalisationen zusätzlich durch die Seltenheit dieser Ausprägung erklärbar ist. In der Literatur konnte keine Studie identifiziert werden, die Tumoren mit Ausdehnung über multiple Lokalisationen als eigenständigen Risikofaktor analysiert hat.

Abweichend von zuvor genannten Studien zeigte sich in der vorliegenden Analyse für Tumoren des Oropharynx kein erhöhtes Risiko (OR = 0,89; 95 %-KI = 0,1–10,86; p = 0,922). Dabei ist zu berücksichtigen, dass einige Studien Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx nicht differenziert betrachtet haben (Kubota et al. 2021, Girardi et al. 2022). Zudem spiegelt die Verteilung der Primärtumorlokalisationen in der Kontrollgruppe nicht die Verteilung im Gesamtkollektiv wider. Sie enthält 20,8 % Mundhöhlen- und 45,8 % Oropharynxtumoren, während im Gesamtkollektiv Mundhöhlentumoren etwas häufiger vertreten sind als Oropharynxtumoren (Jansen et al. 2021). Diese deutliche Überrepräsentation von Oropharynxtumoren in der Kontrollgruppe könnte zu einer Verzerrung und Abschwächung der Assoziation zwischen Oropharynxtumoren und ORN in der Fallgruppe beigetragen haben.

Einen Tumor im Bereich der Glandula parotis wiesen 4 Patienten in der Kontrollgruppe und ein Patient in der Fallgruppe auf, wobei sich kein erhöhtes ORN-Risiko zeigte (OR = 0,61; 95 %-KI = 0,01–22,49; p = 0,786). In vergleichbaren Studien wurde diese Lokalisation nicht differenziert ausgewertet. Wie in der Literatur berichtet, trat auch in der vorliegenden Studie keine ORN bei Patienten mit Nasopharynxtumoren auf. Aufgrund der geringen Fallzahl kann hieraus jedoch nicht geschlussfolgert werden, dass bei dieser Tumorlokalisation kein erhöhtes ORN-Risiko vorliegt.

Zusammenfassend erweisen sich insbesondere Tumoren der Mundhöhle als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN. Ein erhöhtes Risiko könnte auch bei Tumoren

des Oropharynx bestehen, wobei dies nicht konsistent in Studien nachgewiesen werden konnte. Das erhöhte Risiko ist vermutlich dadurch bedingt, dass bei Tumoren dieser Lokalisationen große Anteile des als besonders anfällig für ORN geltenden Unterkiefers (Nabil und Samman 2012) im Hochdosisbestrahlungsfeld liegen (Parliament et al. 2005, Sijtsema et al. 2023). Daneben führen Studien das erhöhte Risiko darauf zurück, dass die chirurgische Tumortherapie in diesen Regionen häufig eine Knochenresektion am Unterkiefer erfordert, die den Knochen zusätzlich traumatisiert (Girardi et al. 2022, Kuhnt et al. 2016).

Die vorliegende Studie weist zudem auf ein besonders hohes ORN-Risiko bei multiplen Tumorlokalisationen hin, was plausibel erscheint, da Patienten mit ausgedehnten Tumoren, die sich über die Mundhöhle und den Oropharynx erstrecken, in der Regel größere Bestrahlungsvolumina erhalten. Um das tatsächliche Risiko bei dieser Patientengruppe verlässlich beurteilen zu können, sind prospektive Studien mit größerer Fallzahl erforderlich, die diese Konstellation gezielt auswerten.

Knochenresektion im Rahmen der Tumortherapie

Neben dem bereits beschriebenen Zusammenhang zwischen einem erhöhten ORN-Risiko bei Mundhöhlen- oder Oropharynxtumoren und Knochenresektionen im Rahmen der chirurgischen Tumortherapie wird die Knochenresektion in der Literatur auch als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ORN diskutiert.

Die Studie von Monnier et al. identifizierte die Knochenresektion als einzigen unabhängigen Risikofaktor ($p < 0{,}0002$). Alle Patienten, bei denen vor der Strahlentherapie eine Knochenresektion erfolgt war, entwickelten die ORN im Bereich dieser Resektion (Monnier et al. 2011). Auch Kuhnt et al. identifizierten die Knochenresektion als stärksten unabhängigen Risikofaktor. In der untersuchten Kohorte wurde eine solche Resektion deutlich häufiger bei Mundhöhlentumoren vorgenommen als bei Tumoren anderer Lokalisationen, wobei auch die Mundhöhle als Primärtumorlokalisation als unabhängiger Risikofaktor berichtet wurde (Kuhnt et al. 2016).

Demgegenüber berichten Möring et al., dass eine Mandibulotomie oder segmentale Resektion zwar in der univariaten Analyse mit einem erhöhten Risiko assoziiert war, dieser Effekt jedoch in der multivariablen Analyse nicht signifikant blieb. Stattdessen erwies sich das Vo-

lumen des Unterkiefers im Hochdosisbestrahlungsfeld (V60) als unabhängiger Risikofaktor (Möring et al. 2022). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kubota et al., in deren Studie die Knochenresektion am Unterkiefer in der multivariablen Analyse ebenfalls nicht signifikant blieb, wenn für Hochdosisvolumina adjustiert wurde (Kubota et al. 2021). In den zuvor genannten Studien wurde die Bestrahlungsdosis des Unterkiefers nicht berücksichtigt (Kuhnt et al. 2016, Monnier et al. 2011), was darauf hindeutet, dass die beobachtete Korrelation vor allem darauf zurückzuführen ist, dass Tumoren, die eine Resektion am Unterkiefer erfordern, meist mit größeren Hochdosisbestrahlungsvolumina des Unterkiefers einhergehen und dadurch größere Kieferbereiche relevante strahlenbedingte Schäden entwickeln.

Darüber hinaus wird in der Literatur berichtet, dass eine Resektion des Knochens kurz vor der Strahlentherapie als Auslöser einer ORN wirken kann, da zum Zeitpunkt der Bestrahlung eine unvollständige Wundheilung vorliegt, die durch strahlenbedingt verminderte Reparaturmechanismen zu einer Nekrose führen kann (Marx und Johnson 1987).

In der vorliegenden Studie fanden sich in der Fallgruppe häufiger Knochenresektionen im Rahmen der Tumortherapie (16,7 %) als in der Kontrollgruppe (6,2 %), ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant war ($p = 0{,}292$). Die geringe Anzahl an Knochenresektionen in beiden Gruppen limitiert die Aussagekraft der Analyse.

Zusammenfassend zeigen sich in der Literatur heterogene Ergebnisse hinsichtlich des von einer Knochenresektion vor der Strahlentherapie ausgehenden ORN-Risikos. Wird das Volumen des Unterkiefers im Hochdosisbestrahlungsfeld berücksichtigt, zeigt sich eher eine Assoziation dieser Variable mit dem Auftreten einer ORN. Dies unterstreicht die Bedeutung der Definition des Unterkiefers als „organ at risk“ bei der IMRT-Planung, um das Knochenvolumen, das hohen Strahlendosen ausgesetzt ist, wann immer möglich zu reduzieren, wie von der American Society of Clinical Oncology empfohlen (Peterson et al. 2024).

Rauchen

Rauchen wird in der Literatur einschließlich Leitlinien häufig als Risikofaktor für die Entwicklung einer ORN genannt (DGMKG und DGZMK 2025), die Studienlage hierzu ist jedoch heterogen. Sathasivam et al. berichten, dass fortgeführtes Rauchen über die Strahlentherapie hinaus ein unabhängiger Risikofaktor für ORN war, während Patienten, die das Rauchen vor der Strahlentherapie aufgegeben hatten, kein erhöhtes Risiko aufwiesen (Sathasivam et al. 2018). Möring et al. kamen zu dem Ergebnis, dass aktives Rauchen zum Zeitpunkt der ORN-Diagnose signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert war (Möring et al. 2022). Zudem konnte eine Studie zeigen, dass aktives Rauchen zum Zeitpunkt der ORN-Diagnose signifikant mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung assoziiert war (Chronopoulos et al. 2015).

Nur Caparrotti et al. analysierten neben dem Raucherstatus auch die Anzahl der Pack-Years. Diese Maßeinheit beschreibt die kumulative Tabakrauchexposition, wobei ein Pack-Year dem täglichen Konsum einer Schachtel Zigaretten über ein Jahr entspricht (Potter et al. 2024). In ihrer univariaten Analyse waren der Raucherstatus zum Zeitpunkt der Strahlentherapie und auch die Anzahl der Pack-Years (< 20 / ≥ 20) signifikant, während die multivariable Analyse nur fortgeführtes Rauchen als unabhängigen Risikofaktor identifizierte.

Mehrere Studien berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und ORN in univariaten Analysen, jedoch blieb dieser Effekt nach Adjustierung in multivariablen Modellen nicht bestehen (Girardi et al. 2022, Moon et al. 2017, Tsai et al. 2013).

In der vorliegenden Studie hatten Patienten, die das Rauchen über die Strahlentherapie hinaus fortgeführt hatten, ein signifikant erhöhtes ORN-Risiko gegenüber Patienten, die nie geraucht haben (OR = 5,00; 95 %-KI = 1,18–23,93; p = 0,034). Das breite Konfidenzintervall weist auf eine Unsicherheit in der tatsächlichen Stärke des Effekts hin, was wahrscheinlich auf die relativ geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Früheres Rauchen, das vor der Strahlentherapie aufgegeben wurde, zeigte zwar eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko, erreichte aber keine statistische Signifikanz (OR = 1,30; 95 %-KI = 0,29–5,79; p = 0,730).

Während Studien übereinstimmend kein erhöhtes ORN-Risiko bei Patienten zeigen, die das Rauchen vor der Strahlentherapie aufgegeben hatten, bleibt unklar, ob ein höheres Risiko vom Rauchen während der Strahlentherapie oder vom fortgesetzten Rauchen im weiteren

Verlauf bis zur Entwicklung der ORN ausgeht. Für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Kontroll- und Fallgruppe wurde in der vorliegenden Studie das Rauchverhalten zum Zeitpunkt der Strahlentherapie erfasst. Ein erheblicher Anteil dieser Patienten rauchte noch zum Zeitpunkt der ORN-Diagnose, was jedoch nicht bei allen Patienten eindeutig aus der Dokumentation hervorging. Dies könnte in zukünftigen Studien differenzierter erfasst und analysiert werden.

Darüber hinaus konnte in dieser Studie wie auch in den meisten vergleichbaren keine Aussage über eine Assoziation zwischen Pack-Years und der Entwicklung einer ORN getroffen werden. Die fehlende Quantifizierung des Rauchverhaltens könnte wesentlich zu den heterogenen Ergebnissen der Studien beigetragen haben, da davon auszugehen ist, dass das tägliche Rauchen einer Schachtel Zigaretten eher eine ORN begünstigt als das gelegentliche Rauchen einzelner Zigaretten.

Pathophysiologisch erscheint ein Zusammenhang zwischen Rauchen und der ORN-Entstehung plausibel. Eine Vielzahl toxischer Substanzen im Zigarettenrauch beeinträchtigt die Wundheilung, insbesondere Nikotin, Kohlenmonoxid und Cyanwasserstoff. Nikotin führt zu einer Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation, was die Mikrozirkulation einschränkt und Gewebeischämien begünstigt. Kohlenmonoxid reduziert durch seine hohe Hämoglobinaffinität die Sauerstoffverfügbarkeit, während Cyanwasserstoff den oxidativen Stoffwechsel hemmt (Shuler 1968, Silverstein 1992). Die durch strahlenbedingte Hypovaskularität, Hypoxie und Hypozellularität bereits eingeschränkten Reparaturmechanismen werden durch die Effekte des Zigarettenrauchs weiter gestört, was pathophysiologische Prozesse, die zur Entstehung der ORN beitragen, verstärken kann (Curi et al. 2016).

Alkohol

In der Literatur sind die Ergebnisse zu dem von Alkoholkonsum ausgehenden Risiko heterogen. Manche Studien zeigen einen höheren Anteil an Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum in der Fallgruppe, ohne dass dieser Unterschied signifikant war (Studer et al. 2016, Tsai et al. 2013). In anderen Studien war der Anteil in beiden Gruppen nahezu identisch (Kubota et al. 2021, Sathasivam et al. 2018) oder sogar höher in der Kontrollgruppe (Moon et al. 2017). Bei Willaert et al. und Owosho et al. zeigten die multivariablen Analysen dagegen ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ORN bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum über die Strahlentherapie hinaus (Owosho et al. 2017, Willaert et al. 2019).

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der univariaten Analyse eine nicht signifikante Assoziation zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum und dem Auftreten einer ORN ($p = 0,076$). Die Fallgruppe wies dabei einen höheren Anteil an Patienten auf, die den Alkoholkonsum über die Strahlentherapie hinaus fortgeführt haben, als die Kontrollgruppe (35,4 % vs. 16,7 %).

Eine Einschränkung der Interpretation ergibt sich aus der Zusammensetzung der untersuchten Kohorte. Oropharynxtumoren sind in der Kontrollgruppe überrepräsentiert und im Vergleich zu Mundhöhlentumoren weniger stark mit Faktoren wie Alkohol- und Nikotinkonsum oder einer schlechten Mundhygiene assoziiert (Chaturvedi et al. 2022, Nguyen et al. 2025). Dies könnte den geringeren Anteil von Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum in dieser Gruppe zumindest teilweise erklären.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Erfassung des Alkoholkonsums sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur nur eingeschränkt aussagekräftig ist. Weder die Dauer des regelmäßigen Konsums noch die tatsächlich aufgenommene Menge Ethanol in Gramm wurden systematisch dokumentiert. Angaben aus Arztbriefen (z.B. Diagnose „C2-Abusus“) lassen zwar auf klinisch relevante Konsummengen schließen, erlauben jedoch keine quantitative Differenzierung. Bei anderen Patienten basierten die Angaben ausschließlich auf Selbstauskünften in Aufklärungs- oder Anamnesebögen, in denen regelmäßiger Alkoholkonsum mit „ja“ oder „nein“ anzukreuzen war. In den vergleichbaren Studien bleibt meist unklar, auf welcher Datengrundlage der Alkoholkonsum erhoben wurde und welche Mengen über welche Dauer konsumiert wurden.

Diese Limitationen tragen zur Heterogenität der Ergebnisse bei und schränken ihre Aussagekraft ein. Vor dem Hintergrund des bekannten negativen Einflusses von Alkohol auf die Wundheilung (Jung et al. 2011) erscheint ein Zusammenhang zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum und ORN denkbar. Zukünftige prospektive, kontrollierte Studien sollten darauf abzielen, die genannten Limitationen zu reduzieren, um einen möglichen Zusammenhang belastbar zu klären.

Hyperlipidämie

Unter den hier untersuchten Komorbiditäten war das Vorliegen einer Hyperlipidämie besonders auffällig. Sie fand sich in der Fallgruppe signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (37,5 % vs. 12,5 %, $p = 0{,}010$). Auch in der multivariablen Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer ORN ($p < 0{,}001$). Die hohe Odds Ratio (27,26) weist auf eine starke Assoziation hin, das breite 95 %-Konfidenzintervall (5,78–192,61) verdeutlicht jedoch eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen Effektgröße.

Die Aussagekraft des identifizierten ORN-Risikos durch Hyperlipidämien ist aufgrund mehrerer methodischer Limitationen stark eingeschränkt. Die Variable Hyperlipidämie basiert auf dokumentierten Diagnosen aus Arztbriefen oder Patientenakten, nicht jedoch auf objektiven Laborwerten. Damit bleibt unklar, ob oder über welchen Zeitraum tatsächlich erhöhte Lipidwerte vorlagen. Da viele Patienten mit dokumentierter Hyperlipidämie vermutlich eine Statintherapie erhielten, könnte der tatsächliche Lipidstatus weitgehend normalisiert gewesen sein, womit ein biologischer Effekt auf das ORN-Risiko unwahrscheinlich erscheint. Zudem könnte es in der untersuchten Kohorte Patienten geben, bei denen erhöhte Blutfettwerte vorlagen, ohne dass eine Hyperlipidämie diagnostiziert war, was zu einer weiteren Verzerrung führt. Betrachtet man die Prävalenz von Hyperlipidämien der Allgemeinbevölkerung, die bei Erwachsenen in Deutschland bei 56,6 % bis 60,5 % liegt (Scheidt-Nave et al. 2013), fällt auf, dass diese sowohl in der Fallgruppe als auch insbesondere in der Kontrollgruppe deutlich niedriger ausfällt, was zufällig sein kann oder auf eine unvollständige Dokumentation hindeutet.

In der Literatur konnte lediglich eine Studie gefunden werden, die Hyperlipidämien als potenziellen Risikofaktor für ORN untersucht hat. Sathasivam et al. berichten, dass die Hyperlipidämie-Rate in der Fallgruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (50 % vs. 30 %, p = 0,004), eine multivariable Adjustierung erfolgte jedoch nicht (Sathasivam et al. 2018). Zudem liefert die Literatur Hinweise auf einen positiven Einfluss einer Statintherapie auf Prognose und Verlauf der ORN (Kusumoto et al. 2024).

Ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer ORN ist denkbar, da eine Hyperlipidämie die Knochenregeneration beeinträchtigen kann (Pirih et al. 2012), Endothelschäden begünstigt, proinflammatorische und prothrombotische Bedingungen schafft und zu Mikrozirkulationsstörungen im Knochen führen kann (Stapleton et al. 2010).

Die bislang verfügbaren Daten lassen schlussfolgern, dass zukünftige prospektive Studien, die Hyperlipidämien anhand repräsentativer Laborwerte erfassen und in multivariablen Analysen berücksichtigen, erforderlich sind, um beurteilen zu können, ob Diagnose und konsequente Therapie von Hyperlipidämien für Entstehung und Verlauf einer ORN relevant sind.

Weitere Komorbiditäten

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich für die weiteren untersuchten Begleiterkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Arteriosklerose und Hypothyreose keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Die Diagnose einer Hyperthyreose oder Knochenstoffwechselstörung konnte bei keinem Patienten der Dokumentation entnommen werden, so dass diese Faktoren nicht in die Analyse einflossen.

Diabetes mellitus war in mehreren vergleichbaren Arbeiten in der univariaten Analyse nicht mit der Entwicklung einer ORN assoziiert (Girardi et al. 2022, Kubota et al. 2021, Moon et al. 2017, Wang et al. 2017). Demgegenüber fanden Sathasivam et al. in der multivariablen Analyse ein signifikant höheres ORN-Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus (Sathasivam et al. 2018). Chronopoulos et al. identifizierten Diabetes mellitus als einen signifikanten Einflussfaktor für schwerere Verläufe von ORN (Chronopoulos et al. 2015).

Ein unbehandelter oder schlecht eingestellter Diabetes mellitus führt zu mikroangiopathischen Veränderungen mit eingeschränkter Perfusion und verzögerter Wundheilung (Krentz

et al. 2007) sowie zu einer Beeinträchtigung der Immunfunktion, was die Infektanfälligkeit erhöht (Tan et al. 1975). Somit ist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ORN bei diesen Patienten denkbar.

In der vorliegenden Arbeit war Diabetes mellitus in der Fallgruppe häufiger vertreten (18,8 % vs. 4,3 %), der Unterschied erreichte jedoch mit p = 0,051 knapp nicht das Signifikanzniveau. Da die pathophysiologische Wirkung entscheidend von der langfristigen Blutzuckereinstellung abhängt (Christman et al. 2011), könnte eine fehlende Erfassung von Parametern wie dem HbA1c-Wert erklären, warum in der vorliegenden sowie vergleichbaren Studien kein signifikanter Effekt nachweisbar war.

In künftigen Studien sollte daher die Qualität der diabetischen Stoffwechselkontrolle erfasst werden mit Parametern wie dem HbA1c-Wert. Eine optimierte Diabetesbehandlung könnte bei bestrahlten Kopf-Hals-Tumor-Patienten einen relevanten Ansatz in der Prävention der ORN darstellen.

Arterielle Hypertonie konnte in der Literatur nicht mit einem erhöhten ORN-Risiko in Verbindung gebracht werden (Moon et al. 2017, Sathasivam et al. 2018, Wang et al. 2017). Nur in der Arbeit von Sathasivam fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Fallgruppe: 54,2 % vs. Kontrollgruppe: 35,7 %), wobei diese Variable dort nicht multivariabel geprüft wurde. In der vorliegenden Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Langanhaltender Bluthochdruck führt jedoch zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Gefäße, wodurch die regionale Durchblutung sinkt und die Regeneration im Knochen beeinträchtigt sein kann (Durante et al. 2024). Somit ist ein Einfluss von Bluthochdruck auf die ORN-Entstehung vorstellbar, wäre jedoch vor allem dann zu erwarten, wenn bereits relevante vaskuläre Folgeschäden vorliegen. In der vorliegenden Studie beruhte die Erfassung der Hypertonie auf der dokumentierten Diagnose in den Patientenakten. Es konnte nicht erfasst werden, wie lange und in welchem Ausmaß tatsächlich hypertone Blutdruckwerte vorlagen und ob bereits mikrovaskuläre Schäden entstanden waren.

Vor diesem Hintergrund wurde auch die Variable **Arteriosklerose** untersucht, die im Gegensatz zur Hypertonie-Diagnose bereits manifeste, klinisch nachweisbare vaskuläre Veränderungen widerspiegelt und mit einer verminderten Knochenperfusion assoziiert sein kann

(Griffith et al. 2011). Erfasst wurden sowohl die allgemeine Diagnose der Arteriosklerose als auch deren typische Manifestationsformen wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Karotisstenose. Bei 39,6 % der Patienten in der Fallgruppe und bei 22,9 % in der Kontrollgruppe lag eine dokumentierte Arteriosklerose vor, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,123).

Da arteriosklerotische Veränderungen oft lange asymptomatisch bleiben (Chambless et al. 1997) und nur bei klinisch relevanten Manifestationen dokumentiert werden, ist eine Verzerrung der tatsächlichen Prävalenz in beiden Gruppen möglich, was die Detektion eines echten Gruppenunterschieds erschwert.

Da es Hinweise darauf gibt, dass eine **Hypothyreose** die allgemeine Wundheilung (Rosko et al. 2018) und die Knochenregeneration (Da Feitosa et al. 2008) beeinträchtigen kann, wurde diese Variable als potenzieller Risikofaktor berücksichtigt. In dieser Kohorte kam eine Hypothyreose häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe vor (25 % vs. 12,5 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant (p = 0,191). Untersuchungen zur Bedeutung der Hypothyreose für die Entstehung einer ORN des Kiefers finden sich in der Literatur nicht.

Alter

Das Alter zum Zeitpunkt der Strahlentherapie zeigte in der vorliegenden Analyse keinen relevanten Einfluss auf das Risiko für die Entwicklung einer ORN. Obwohl die Kontrollgruppe im Mittel etwas älter war als die Fallgruppe (64,2 vs. 60,7 Jahre), war dieser Unterschied nicht signifikant (p = 0,164). Auch in der multivariablen Analyse ergab sich kein unabhängiger Zusammenhang zwischen Alter und ORN-Risiko. Dies deckt sich mit Ergebnissen der Literatur. In vergleichbaren Studien konnte ebenfalls kein signifikanter Altersunterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppen gefunden werden (Caparrotti et al. 2017, Girardi et al. 2022, Kubota et al. 2021, Moon et al. 2017, Sathasivam et al. 2018, Tsai et al. 2013, Wang et al. 2017). Obwohl sich die untersuchten Kohorten in ihrer Altersstruktur teilweise unterscheiden, berichten die Studien konsistent von einem fehlenden altersabhängigen Effekt. Insgesamt legt die Studienlage damit nahe, dass das Alter bei bestrahlten Kopf-Hals-Tumor-Patienten keinen unabhängigen Risikofaktor für ORN darstellt.

Geschlecht

In der vorliegenden Studie entspricht die Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe mit 83,3 % männlichen Patienten in etwa der bekannten Überrepräsentation männlicher Patienten unter Kopf-Hals-Tumor-Erkrankten (Robert-Koch-Institut 2023). Die Verteilung in der Fallgruppe wich dagegen mit 62,5 % männlichen Patienten davon ab. Der Anteil weiblicher Patientinnen war somit in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe, was im univariaten Gruppenvergleich zu einem statistisch signifikanten Unterschied führte ($p = 0,039$). In der multivariablen Analyse verlor dieser Effekt allerdings an Stärke. Das weibliche Geschlecht war mit einem erhöhten Risiko assoziiert (OR = 2,98), das 95 %-Konfidenzintervall war jedoch breit (0,77–12,87) und der Zusammenhang nicht signifikant ($p = 0,124$). Somit lässt sich kein unabhängiger Effekt ableiten. Die Ergebnisse sprechen eher für eine zufallsbedingte Verteilung in einem kleinen Fallkollektiv.

Diese Interpretation deckt sich überwiegend mit Ergebnissen aus der Literatur. Vergleichbare Studien konnten keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung beobachten (Caparrotti et al. 2017, Girardi et al. 2022, Kubota et al. 2021, Sathasivam et al. 2018). Lediglich Reuther et al. beschrieben ein etwa dreifach höheres ORN-Risiko bei männlichen gegenüber weiblichen Patienten. Die Autoren führten dies jedoch auf den höheren Nikotin- und Alkoholkonsum in der männlichen Gruppe zurück und interpretierten das Geschlecht selbst nicht als unabhängigen Risikofaktor (Reuther et al. 2003).

Body-Mass-Indes (BMI)

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für den BMI zum Zeitpunkt der Strahlentherapie kein signifikanter Einfluss auf das Risiko der Entwicklung einer ORN. Im Median betrug der BMI in der Fallgruppe 24,2 kg/m² und in der Kontrollgruppe 23,3 kg/m² und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p = 0,186$). Eine Einschränkung ergibt sich aus der unvollständigen Erfassung des BMI in der Fallgruppe: Bei 5 Patienten war kein BMI dokumentiert, bei weiteren 5 lag kein BMI zum Zeitpunkt der Strahlentherapie vor, sodass in diesen Fällen der BMI zum Zeitpunkt der Tumorresektion herangezogen wurde. Hierdurch könnte eine Verzerrung der Ergebnisse entstanden sein, da der BMI im Verlauf der Tumortherapie relevanten Veränderungen unterliegen kann.

Es existieren nur wenige Studien, die den BMI in diesem Zusammenhang untersucht haben. In einer Studie von Goldwaser et al. wiesen Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt einen etwas höheren BMI auf als Patienten der Fallgruppe und in der multivariablen Analyse war ein höherer BMI signifikant mit einem niedrigeren ORN-Risiko assoziiert (Goldwaser et al. 2007). Allerdings ist unklar, zu welchem Zeitpunkt im Behandlungsverlauf der BMI erhoben wurde.

Renda et al. fanden in ihrer Studie mit einem Patientenkollektiv nach marginaler Mandibulektomie und adjuvanter Strahlentherapie einen signifikanten Zusammenhang in der univariaten Analyse zwischen einem BMI ≥ 25 kg/m² und einem erhöhten ORN-Risiko, dieser Effekt erreichte jedoch in der multivariablen Analyse nicht die statistische Signifikanz ($p = 0,078$) (Renda et al. 2020).

Insgesamt liegen bislang nur vereinzelte Studien mit heterogenen Ergebnissen hierzu vor, sodass keine Aussage über einen Einfluss des BMI auf die Entwicklung einer ORN getroffen werden kann.

Tumorentitäten

In beiden Gruppen der vorliegenden Studie überwog mit 91,7 % das Plattenepithelkarzinom, andere Tumorentitäten traten nur vereinzelt auf. Diese Dominanz der Plattenepithelkarzinome spiegelt die Verteilung im Gesamtkollektiv der Kopf-Hals-Tumoren wider (Robert-Koch-Institut 2023). Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen seltener Tumorentitäten ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. In der Literatur finden sich bislang keine Studien, die unterschiedliche Tumorentitäten als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN untersucht haben.

T- und N-Stadium

In der vorliegenden Analyse zeigten sich weder das T- noch das N-Stadium im Gruppenvergleich als signifikant unterschiedlich, wobei in der Fallgruppe das T4-Stadium häufiger vertreten war (43,2 % vs. 29,2 %). Bei 4 Patienten der Fallgruppe waren keine Angaben zum T- bzw. N-Stadium verfügbar.

Die vorhandene Literatur zeigt hierzu heterogene Ergebnisse. In der Studie von Caparrotti et al., die ausschließlich Patienten mit Oropharynxkarzinomen einschloss, war ein lokal fortgeschrittener Primärtumor (T4) mit einem erhöhten ORN-Risiko assoziiert, während das N-Stadium keinen Einfluss zeigte. Die Autoren führten diesen Zusammenhang darauf zurück, dass bei großen T3- und T4-Tumoren der gesamte Unterkiefer eine höhere Strahlendosis erhält, während bei kleineren Tumoren besonders im anterioren und kontralateralen Bereich deutlich geringere Dosen auftreten (Caparrotti et al. 2017).

Moon et al. fanden in einer Kohorte aus Mundhöhlen- und Oropharynxtumoren keinen Einfluss des T- oder N-Stadiums (Moon et al. 2017). Ebenso zeigte sich in einer gemischten Kohorte aus Mundhöhlen-, Oropharynx-, Nasopharynx- und Larynxkarzinomen keine Assoziation zwischen T-Stadium und ORN-Risiko (Willaert et al. 2019).

Insgesamt lassen sich das T- und das N-Stadium auf Grundlage der bisherigen Daten nicht als unabhängige Risikofaktoren identifizieren. Ein potenzieller Einfluss des T-Stadiums könnte dabei vor allem lokalisations- und dosisassoziiert sein.

Strahlentherapie-Dosis

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der applizierten Gesamtdosis im Primärtumorgebiet zwischen Patienten mit und Patienten ohne ORN. Beide Gruppen erhielten vergleichbare Hochdosisbestrahlungen, wobei die niedrigste applizierte Dosis in beiden Gruppen 60 Gy und die höchste 72 Gy betrug. Damit lag die Gesamtdosis bei allen Patienten in einem bei der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren standardisierten Bereich (Maghami et al. 2020). Aus dem fehlenden Unterschied zwischen den Gruppen kann nicht abgeleitet werden, dass die Höhe der Strahlendosis keinen Einfluss auf das ORN-Risiko hat.

In der Literatur konnten Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen höherer Strahlendosis und ORN-Risiko nachweisen (Aarup-Kristensen et al. 2019, Sathasivam et al. 2018). Watson et al. berichten, dass eine IMRT-Dosis von ≥ 60 Gy ein unabhängiger Risikofaktor für ORN war (Watson et al. 2024).

Die alleinige Betrachtung der Gesamtstrahlendosis erscheint jedoch nur begrenzt geeignet, um das ORN-Risiko adäquat abzubilden. Mehrere Studien analysierten daher Dosis-Volu-

men-Histogramme (DVH). DVH-Parameter ermöglichen eine differenzierte Beurteilung der Dosisverteilung innerhalb des Kiefers und quantifizieren den Volumenanteil, der bestimmten Dosisbereichen ausgesetzt ist (Marks et al. 2010). Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere der Anteil des Unterkiefers, der hohen Dosisbereichen ausgesetzt ist, entscheidend für die Entwicklung einer ORN ist. So fanden Kubota et al. keinen Unterschied in der durchschnittlich applizierten Gesamtdosis, identifizierten jedoch einen V60 > 14 % im Unterkiefer, also einen Unterkieferanteil von mehr als 14 %, der ≥ 60 Gy erhielt, als unabhängigen Risikofaktor für ORN (Kubota et al. 2021). Caparrotti et al. zeigten ebenfalls, dass die Volumina des Unterkiefers, die mindestens 50 Gy oder 60 Gy erhielten, signifikant mit dem Auftreten einer ORN korrelierten (Caparrotti et al. 2017). Tsai et al. berichten, dass Patienten mit ORN signifikant größere Unterkiefervolumina in den Bereichen V50 und V60 aufwiesen als Patienten ohne ORN (Tsai et al. 2013).

In der Studie von Owosho et al. erhielten 96 % der von ORN betroffenen Kieferareale eine Dosis von über 60 Gy. Zudem waren die maximale und die mittlere Dosis in ORN-Arealen signifikant höher als in nicht betroffenen Arealen derselben Patienten sowie in vergleichbaren Regionen bei Patienten ohne ORN. Die Autoren leiten daraus ab, dass eine Dosis von 60 Gy eine relevante Schwelle für ein erhöhtes ORN-Risiko darstellen könnte (Owosho et al. 2017).

Auch wenn prospektive Studien fehlen, sprechen die bisherigen Daten für einen unabhängigen Zusammenhang zwischen der Höhe der am Unterkiefer applizierten Strahlendosis und der Entwicklung einer ORN. Zu diesem Schluss kommen auch Topkan et al. in einem Review. Aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse und der Vielzahl weiterer Einflussfaktoren, könne die Strahlentoleranz des Kiefers jedoch nicht als einfach Dosis-Wirkungs-Beziehung beurteilt werden. Die Autoren heben jedoch hervor, dass dosimetrische Faktoren unter allen Risikofaktoren den größten Einfluss auf die ORN-Entwicklung haben (Topkan et al. 2023).

Vor diesem Hintergrund erscheint es von großer Bedeutung, in der IMRT-Planung das Volumen des Unterkiefers, das hohen Dosisbereichen (≥ V50) ausgesetzt ist, möglichst gering zu halten, soweit dies die Tumorkontrolle nicht beeinträchtigt.

Strahlentherapie-Technik

In der vorliegenden Studie war ein direkter Vergleich der Strahlentherapietechniken nur eingeschränkt möglich. Während in der Kontrollgruppe ausschließlich Patienten eingeschlossen waren, die ab 2016 behandelt wurden und somit alle eine IMRT erhielten, befanden sich in der Fallgruppe auch Patienten, die vor Einführung dieser Technik bestrahlt worden waren. 6 Patienten der Fallgruppe erhielten eine 3D-CRT. Dies erklärt den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0{,}026$), erlaubt jedoch keine Aussage über ein davon ausgehendes ORN-Risiko, weshalb diese Variable nicht in der multivariablen Analyse untersucht wurde.

Bei Bewertung der Strahlentherapietechnik als potenziellen Risikofaktor ist zu berücksichtigen, dass die IMRT die 3D-CRT etwa ab dem Jahr 2000 allmählich abgelöst hat (Webb 2009). Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Techniken in der Fall- und Kontrollgruppe sind somit nicht nur durch das Risiko beeinflusst, sondern auch durch unterschiedliche Behandlungszeiträume. Zur Klärung dieser Fragestellung erscheint ein Vergleich der ORN-Raten zwischen IMRT und 3D-CRT in zeitlich vergleichbaren Kohorten sinnvoller.

In einem Review gibt Wahl an, dass die ORN-Rate von 11,8 % vor 1968 auf 5,4 % zwischen 1968 und 1992 und weiter auf 3 % nach 1997 gesunken ist. Diesen stetigen Rückgang führt er maßgeblich auf die Weiterentwicklung der Strahlentherapie zurück von konventioneller 2D-RT über 3D-CRT zur modernen IMRT (Wahl 2006).

Diese Schlussfolgerung ist nachvollziehbar, da die IMRT eine deutlich präzisere Dosisverteilung ermöglicht. Hiramine et al. konnten zeigen, dass bei IMRT zwar größere Unterkiefervolumina niedrigen Dosisbereichen (V10, V20) ausgesetzt waren, dagegen aber bei 3D-CRT signifikant größere Anteile des Unterkiefers in hohen Dosisbereichen (V40–V70) lagen. Entsprechend war ein erhöhtes ORN-Risiko insbesondere mit hohen Dosis-Volumen-Parametern ($V60 \geq 25$ % bzw. $V70 \geq 15$ %) assoziiert (Hiramine et al. 2023).

Ein systematisches Review von Céspedes-Ajún et al. berichtet, dass alle 8 eingeschlossenen Studien eine niedrigere ORN-Rate nach IMRT im Vergleich zur 3D-CRT nachweisen konnten. In der Gesamtkohorte von 2045 Patienten entwickelten 5,4 % eine ORN nach IMRT und 13,2 % nach 3D-CRT. Allerdings wiesen alle Arbeiten ein retrospektives Studiendesign auf und die Behandlungen von Patienten mit 3D-CRT lagen zeitlich weiter zurück, sodass eine

Verringerung von anderen Risikofaktoren und eine optimierte Patientenbetreuung ebenfalls zu der bei IMRT beobachteten niedrigeren ORN-Rate beigetragen haben könnten (Céspedes-Ajún et al. 2022).

Zusammenfassend spricht die Literatur dafür, dass ein vermindertes ORN-Risiko unter IMRT primär auf die Reduktion hochdosierter Unterkiefervolumina zurückzuführen ist. Der Einfluss der Strahlentherapietechnik erscheint somit eng mit den zuvor diskutierten dosimetrischen Parametern verknüpft zu sein.

Chemotherapie

In der vorliegenden Studie wurde in beiden Gruppen vergleichbar häufig neben der Strahlentherapie auch eine Chemotherapie durchgeführt, sodass sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer ORN ableiten ließ ($p = 0{,}540$).

Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen zahlreicher vergleichbarer Studien, die ebenfalls kein erhöhtes ORN-Risiko durch eine zusätzliche Chemotherapie nachweisen konnten (Caparrotti et al. 2017, Girardi et al. 2022, Kubota et al. 2021, Kuhnt et al. 2016, Moon et al. 2017, Sathasivam et al. 2018, Tsai et al. 2013, Wang et al. 2017). Ein systematisches Review kam ebenfalls zu diesem Ergebnis (Nabil und Samman 2012).

Im Gegensatz dazu konnten Yang et al. bei der Untersuchung von Patienten mit Oropharynxkarzinomen eine signifikante Risikoerhöhung bei gleichzeitiger Chemotherapie in der multivariablen Analyse nachweisen (Yang et al. 2026). Reuther et al. stellten keine erhöhte ORN-Rate bei Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie fest, beobachteten jedoch ein früheres Auftreten der ORN im Vergleich zu Patienten, die eine alleinige Strahlentherapie erhielten (9 Monate vs. 14 Monate). Als mögliche Ursache vermuteten die Autoren eine durch die Chemotherapie abgeschwächte lokale Immunantwort infolge einer Schädigung des zellulären Immunsystems (Reuther et al. 2003).

Zusammenfassend sprechen die meisten verfügbaren Daten gegen einen unabhängigen Einfluss der Chemotherapie auf das ORN-Risiko.

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie die aktuelle Studienlage, dass das Risiko für die Entwicklung einer ORN des Kiefers sehr wahrscheinlich durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer patienten-, tumor- und therapiebezogener Faktoren beeinflusst wird. Dabei deutet die verfügbare Evidenz darauf hin, dass der größte Einfluss vom Ausmaß der applizierten Strahlendosis im Unterkiefer ausgeht, insbesondere vom Volumen des Unterkiefers, das hohen Strahlendosen ausgesetzt ist. Weitere identifizierte Risikofaktoren, wie Primärtumorlokalisationen, insbesondere Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx, Knochenresektionen im Rahmen der chirurgischen Tumortherapie sowie die eingesetzte Strahlentherapietechnik, scheinen vor allem insofern relevant zu sein, als dass sie mit einer erhöhten Strahlenbelastung des Unterkiefers einhergehen. Darüber hinaus wird in mehreren Arbeiten ein möglicher negativer Einfluss des Rauchens auf das ORN-Risiko beschrieben, wenngleich dieser Zusammenhang bislang nicht einheitlich belegt ist. Gleichzeitig zeigen viele Arbeiten, dass einzelne Faktoren in multivariablen Analysen häufig ihre statistische Signifikanz verlieren, was auf enge Korrelationen zwischen einzelnen Einflussgrößen und auf das multifaktorielle Entstehungsmodell der ORN hinweist. Es ist daher anzunehmen, dass das individuelle ORN-Risiko erheblich ansteigen kann, wenn mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen.

Die Aussagekraft der bisherigen Evidenz ist durch erhebliche Limitationen eingeschränkt. Obwohl viele publizierte Studien über vergleichsweise große Kontrollgruppen verfügen, sind die Fallgruppen häufig klein und umfassen meist weniger als 150 ORN-Fälle. Zudem basiert ein Großteil der verfügbaren Studien auf retrospektiven Analysen. Systematische Reviews und Metaanalysen sind bislang selten und aufgrund der heterogenen Studiendesigns und Kohorten nur eingeschränkt aussagekräftig. Da in den einzelnen Studien jeweils nur ausgewählte potenzielle Risikofaktoren berücksichtigt wurden, könnten nicht erfasste Störvariablen beobachtete Zusammenhänge wesentlich beeinflusst haben.

Die vorliegende Studie weist neben den bereits im Zusammenhang mit einzelnen Ergebnissen diskutierten mehrere übergeordnete Limitationen auf. Das retrospektive Studiendesign ist anfällig für Verzerrungen, kann ungenaue oder unvollständige Daten enthalten und erlaubt keine sichere Identifikation kausaler Zusammenhänge, insbesondere bei nicht vollständig erfassten Störvariablen. Potenzielle relevante Risikofaktoren wie Zahnextraktionen

vor oder nach der Strahlentherapie, eine schlechte Mundhygiene sowie Dosis-Volumen-Parameter konnten nicht in die Risikofaktorenanalyse einbezogen werden. Da viele Faktoren mit der applizierten Strahlendosis im Unterkiefer zusammenzuhängen scheinen, ist eine Adjustierung für Hochdosisvolumina in der multivariablen Analyse sinnvoll. Die Nachbeobachtungszeit betrug in der Kontrollgruppe mindestens 6 Monate, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne Patienten später im Verlauf noch eine ORN entwickelt haben. Demgegenüber steht jedoch die insgesamt niedrige, in der Literatur berichtete ORN-Rate von meist ≤ 5 % (Yang et al. 2024), sodass nur bei wenigen Patienten eine spätere Manifestation zu erwarten wäre. Zudem war die Nachbeobachtungszeit bei einem Großteil der Patienten ausreichend lang, um diese Spätkomplikation zu erfassen (Median 34 Monate, IQR = 25–53 Monate, Spannweite 6–95 Monate), da die meisten Fälle innerhalb von 3 Jahren nach Strahlentherapie auftreten (Nabil und Samman 2012). Ein weiterer limitierender Faktor ist die nicht repräsentative Verteilung der Primärtumorlokalisationen in der Kontrollgruppe mit einem Überwiegen von Oropharynxkarzinomen, die im Vergleich zu Mundhöhlentumoren weniger stark mit Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholkonsum sowie schlechter Mundhygiene assoziiert sind.

Angesichts dieser Limitationen sind zukünftige prospektive, kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen und einer systematischen Erfassung aller relevanter Einflussfaktoren erforderlich, um unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN des Kiefers zuverlässig zu identifizieren.

Trotz der eingeschränkten Evidenz lassen sich aus der Gesamtschau der aktuellen Daten klinische Schlussfolgerungen ableiten. Von zentraler Bedeutung erscheint die Berücksichtigung des Unterkiefers als Risikoorgan in der IMRT-Planung. Das Ziel sollte sein, Unterkiefervolumina im Hochdosisbestrahlungsfeld so weit wie möglich zu reduzieren, ohne dabei die Tumorkontrolle zu beeinträchtigen. Patienten mit Tumoren im Bereich der Mundhöhle und des Oropharynx sollten im Rahmen der Nachsorge besonders aufmerksam hinsichtlich der Entwicklung einer ORN überwacht werden. Zudem sollten Patienten vor Beginn der Strahlentherapie zu einem sofortigen und langfristigen Rauchstopp motiviert werden. Neben den zahlreichen allgemein bekannten gesundheitlichen Vorteilen eines Rauchverzichts kann das Wissen um ein vermutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ORN des Kie-

fers, welche mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen kann, eine zusätzliche Motivationshilfe darstellen.

5.2 Diskussion der deskriptiven Analyse

Ziel der deskriptiven Analyse der Fallgruppe war es, ORN-Läsionen hinsichtlich typischer klinischer Charakteristika zu untersuchen. Die zentralen Ergebnisse zeigen, dass sich bei den meisten Patienten eine einzelne ORN-Läsion entwickelte, überwiegend der Seitenzahnbereich des Unterkiefers betroffen war und die Mehrzahl der Läsionen innerhalb der ersten 3 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie auftrat. Das häufigste auslösende Ereignis war eine Zahnextraktion nach Strahlentherapie und im Verlauf der Behandlung war in den meisten Fällen eine chirurgische Resektion des betroffenen Kieferabschnitts mit oder ohne Unterbrechung der Kieferkontinuität erforderlich.

Anzahl Läsionen

In der untersuchten Kohorte der Fallgruppe trat bei 62,5 % der Patienten eine einzelne ORN-Läsion, bei 29,2 % 2 Läsionen und bei 8,3 % 3 Läsionen auf. Dabei bezieht sich die angegebene Anzahl auf die insgesamt pro Patient dokumentierten ORN-Läsionen über den gesamten Beobachtungszeitraum und impliziert nicht zwingend ein zeitgleiches Auftreten. Multiple Läsionen konnten sowohl simultan als auch zeitlich versetzt entstehen. Die getrennte Erfassung einzelner Läsionen erfolgte bewusst, um in den folgenden Analysen läsionsbezogen Unterschiede hinsichtlich klinischer Merkmale abbilden zu können.

In der Literatur wird mehrheitlich eine Läsion pro Patient beschrieben, wobei meist unklar bleibt, ob ausschließlich Einzelläsionen beobachtet wurden oder multiple Läsionen bei einzelnen Patienten nicht gesondert erfasst wurden. Dies schränkt die Vergleichbarkeit ein. In der Studie von Chronopoulos et al. wurde diese Variable explizit berichtet und bei insgesamt 115 Patienten mit ORN für 86 Patienten eine einzelne Läsion, für 23 Patienten 2 Läsionen sowie für vereinzelte 3, 4 oder 5 Läsionen dokumentiert (Chronopoulos et al. 2015). Auch in der multizentrischen Untersuchung von Treister et al. zeigte sich, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten eine einzelne Läsion entwickelte, während multiple Läsionen selten waren (Treister et al. 2022).

Lokalisation

Die Mehrzahl der ORN-Läsionen betraf in der vorliegenden Untersuchung den Unterkiefer (94,4 %), insbesondere den Seitenzahnbereich (76,1 %), während Läsionen im Oberkiefer deutlich seltener waren (5,6 %).

Diese Verteilung deckt sich mit den Ergebnissen der Literatur zur anatomischen Lokalisation von ORN im Kiefer, in der der Unterkiefer konsistent als überwiegend betroffen beschrieben wird. Das systematische Review von Nabil und Samman fand unter den 22 ausgewerteten Studien 7, die die Lokalisation der ORN beschrieben. In keinem der erfassten Fälle manifestierte sich eine ORN im Oberkiefer (Nabil und Samman 2012). Andere Studien berichten von einem Anteil von 76,5 %, 94,4 % und 95,2 %, die im Unterkiefer lokalisiert waren (Treister et al. 2022, Sathasivam et al. 2018, Curi und Dib 1997). Bei Chronopoulos et al. kamen ORN ausschließlich im Unterkiefer vor und bei 76,5 % davon im Seitenzahnbereich (Chronopoulos et al. 2015).

Die häufigere Lokalisation im posterioren Unterkiefer wird durch weitere Studien belegt. Kojima et al. berichten, dass von 30 Patienten mit ORN 23 Läsionen im posterioren Unterkiefer, eine im anterioren Unterkiefer, 4 im posterioren Oberkiefer und 2 im anterioren Oberkiefer auftraten (Kojima et al. 2017). Lee et al. untersuchten Patienten mit Zahnextraktionen kurz vor der Strahlentherapie und zeigten, dass alle 16 aufgetretenen ORN den posterioren Unterkiefer betrafen und nur ein Fall zusätzlich den posterioren Oberkiefer, obwohl bei der Hälfte der Patienten auch im Oberkiefer Extraktionen durchgeführt wurden. In anterioren Bereichen traten trotz erfolgter Extraktionen keine Läsionen auf (Lee et al. 2023).

Die Ergebnisse lassen sich durch pathophysiologische Mechanismen erklären. Histopathologische Analysen zeigen, dass nekrotische Veränderungen bei ORN deutlich häufiger in der Kortikalis als in der Spongiosa auftreten, was auf eine reduzierte periostale Durchblutung nach Bestrahlung zurückgeführt wird (Akashi et al. 2017). Da die Kortikalis des Unterkieferkörpers überwiegend periostal mit Blut versorgt wird (Saka et al. 2002), führt eine strahlenbedingte Schädigung dieser Gefäße zu einer eingeschränkten Knochenregeneration (Akashi et al. 2017). Im Gegensatz dazu ist die Blutversorgung im Oberkiefer durch ein dichtes Netzwerk aus endostalen und periostalen Anastomosen besonders redundant, wodurch der Oberkiefer weniger anfällig für ORN zu sein scheint (Armin et al. 2012).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Dosisverteilung bei der Strahlentherapie. Die lokale Strahlendosis ist ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung einer ORN. Der posteriore Unterkiefer liegt bei Tumoren des Oropharynx und der Mundhöhle typischerweise im Hochdosisbestrahlungsfeld, während der Oberkiefer und anteriore Kieferbereiche deutlich seltener hohe Strahlendosen erhalten (Bak et al. 2016, Sijtsema et al. 2023).

Die Kombination aus hoher Dosisexposition und kompromittierter periostaler Blutversorgung erhöht das Risiko für die Entwicklung einer ORN im Bereich des posterioren Unterkiefers und erklärt somit die auffällig häufige Lokalisation in diesem Bereich.

Zeitlicher Abstand zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Diagnose der ORN

Der zeitliche Abstand zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Diagnose der ORN betrug in der vorliegenden Studie im Median 26 Monate (IQR = 11,0–52,0). Während die Mehrzahl der Läsionen innerhalb der ersten 3 Jahre auftrat (66,2 %), zeigte sich eine große Spannweite von 2 bis 382 Monaten (31,8 Jahre), wobei 3 der 71 Läsionen erst nach mehr als 10 Jahren und 4 weitere nach mehr als 20 Jahren auftraten.

Diese Beobachtung deckt sich mit den in der Literatur berichteten Zeitintervallen. Das systematische Review von Nabil und Samman, welches nur Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren einschloss, zeigte, dass ORN je nach Studie in 70–90 % der Fälle innerhalb der ersten 3 Jahre auftraten. Die Autoren berichten ebenfalls von Fällen, die erst 10 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie auftraten und wiesen auf das langanhaltende Risiko für die Entwicklung einer ORN hin (Nabil und Samman 2012).

Renouf et al. berichten, dass 75 % der Fälle innerhalb der ersten 2 Jahren auftraten und gaben ein medianes Zeitintervall von 12 Monaten und eine große Spannweite von 5,5 bis 243 Monaten an (Renouf et al. 2024). Andere Autoren berichten von medianen Zeitintervallen von 19, 24 oder 27 Monaten (Owosho et al. 2017, Girardi et al. 2022, Kubota et al. 2021).

Die vorliegenden Daten bestätigen, dass ORN zwar überwiegend in den ersten 3 Jahren nach Strahlentherapie auftreten, jedoch auch nach Jahrzehnten noch entstehen können, was das von Leitlinien betonte lebenslange Risiko unterstreicht (DGMKG und DGZMK 2025).

Auslöser

ORN können nach einer Strahlentherapie spontan, ohne erkennbaren Auslöser oder infolge lokaler Trigger, die zu einer Schädigung des bestrahlten Knochens führen, auftreten.

In der vorliegenden Studie war das häufigste auslösende Ereignis eine Zahnextraktion nach Abschluss der Strahlentherapie (n = 28; 39,4 %). 20 Läsionen (28,2 %) traten spontan bzw. ohne identifizierbaren Auslöser auf und betrafen Areale, die bereits vor der Strahlentherapie zahnlos und vollständig ossär ausgeheilt waren. Weitere 7 Läsionen (9,9 %), die ebenfalls spontan auftraten, befanden sich im Bereich einer im Rahmen der Tumortherapie durchgeführten Knochenresektion. 10 Läsionen (14,1 %) entwickelten sich im Bereich einer Parodontitis marginalis und 5 Läsionen (7,0 %) ging eine Zahnextraktion bei der präventiven Zahnsanierung vor Beginn der Strahlentherapie voraus. In einem Fall trat eine Läsion nach einer Knochenaugmentation im Bereich des betroffenen Unterkiefers auf.

In der Literatur werden auslösende Faktoren häufig ebenso deskriptiv oder auch als Risikofaktoren analysieren. Bei deskriptiven Auswertungen finden sich heterogene Ergebnisse. Thorn et al. berichten, dass in 45 % der Fälle eine Zahnextraktion nach und in 10 % eine Zahnextraktion vor der Strahlentherapie Auslöser war. Weitere chirurgische Eingriffe wurden in 14 % der Fälle angegeben, während Prothesendruckstellen und Parodontitiden deutlich seltener als Auslöser identifiziert wurden. In 21,3 % der Fälle gab es keinen identifizierbaren Auslöser (Thorn et al. 2000). Curi und Dib beschreiben sogar bei 89,4 % der Patienten ein traumatisches Ereignis als Auslöser, meist Zahnextraktionen oder andere dentoalveoläre Eingriffe nach Strahlentherapie (Curi und Dib 1997).

Demgegenüber fanden Owosho et al. in ihrer Kohorte in 82 % der Fälle keinen identifizierbaren Auslöser, während 14,4 % durch Zahnextraktionen nach und 4,5 % durch Zahnextraktionen vor Strahlentherapie auftraten (Owosho et al. 2017). Auch Tso et al. berichten über einen hohen Anteil an spontan aufgetretenen ORN (58,6 %), wobei bei diesen Patienten häufig eine fortgeschrittene Parodontitis marginalis vorlag (Tso et al. 2022).

In der vielfach zitierten Studie von Marx und Johnson, in der Daten von 536 Patienten mit ORN ausgewertet wurden, traten 39 % der Fälle spontan und 61 % traumainduziert auf. Von diesen 61 % (n = 327) hatten 207 eine Zahnextraktion nach, 57 vor und 10 während der Strahlentherapie.

Als weitere traumatische Auslöser nannten sie Knochenresektionen/Mandibulotomien im Rahmen der Tumortherapie kurz vor der Strahlentherapie sowie Biopsien und Prothesendruckstellen. Als auffälligsten Unterschied zwischen den beiden Gruppen beschrieben sie das Zeitintervall zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Auftreten der ORN. Fast alle spontanen Fälle entwickelten sich zwischen 6 und 24 Monaten nach der Strahlentherapie, während traumainduzierte zwei Häufigkeitsgipfel zeigten: Patienten mit Zahnextraktion oder knöchernem chirurgischen Eingriff kurz vor der Strahlentherapie entwickelten meist innerhalb von 3 Monaten eine ORN, während solche mit Traumatisierung nach Strahlentherapie einen Häufigkeitsgipfel für ORN nach 5 Jahren zeigten.

Pathophysiologisch erklären die Autoren diese zeitlichen Unterschiede durch unterschiedliche zugrundeliegende Mechanismen. Die spontane ORN entsteht aus einer ausgeprägten direkten strahleninduzierten Zellabtötung im Gewebe. Die Reparaturmechanismen sind unzureichend und nach einer Entzündungsreaktion entsteht innerhalb von Monaten eine Nekrose. Erfolgt kurz vor der Strahlentherapie eine Zahnextraktion oder ein knöcherner chirurgischer Eingriff, liegt zum Zeitpunkt der Bestrahlung noch eine unvollständige Wundheilung vor, die durch die strahlenbedingt verminderten Reparaturmechanismen direkt zu einer Nekrose führen kann. Nach der Strahlentherapie wird der Knochen über Jahre zunehmend fibrotisch und hypovaskulär, was die Regenerationsfähigkeit dauerhaft einschränkt, sodass Traumatisierungen noch Jahre später in einer Nekrose münden können (Marx und Johnson 1987).

In der vorliegenden Studie traten von den insgesamt 27 spontan ohne identifizierbare Auslöser entstandenen ORN-Läsionen nur 9 innerhalb von 24 Monaten nach Strahlentherapie auf. Bei den übrigen, teils erst viele Jahre später aufgetretenen Läsionen ist es möglich, dass spezifische Auslöser wie Prothesendruckstellen nicht dokumentiert wurden.

Die 5 Fälle, die mit einer Zahnextraktion kurz vor Beginn der Strahlentherapie assoziiert waren, wurden 2,4,7,9 und 12 Monate nach der Strahlentherapie in der Klinik vorstellig. Diese Zeitintervalle weichen von dem von Marx und Johnson beschriebenen Auftreten innerhalb der ersten 3 Monate ab. Dabei ist zu berücksichtigen, dass manche Patienten erst nach länger anhaltenden Beschwerden vorstellig werden und beginnende ORN häufig initial ambulant behandelt werden, sodass sich die Nekrosen möglicherweise schon früher manifestiert haben.

Mehrere Studien haben mögliche Auslöser als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN analysiert. Kojima et al. identifizierten eine periapikale Parodontitis vor Strahlentherapie sowie Zahnextraktionen nach Strahlentherapie als unabhängige Risikofaktoren (Kojima et al. 2017). Kovarik et al. beschrieben Knochenresektionen sowie Zahnextraktionen innerhalb von weniger als 21 Tagen vor Strahlentherapie als signifikante Risikofaktoren (Kovarik et al. 2022). Lee et al. fanden ein signifikant erhöhtes ORN-Risiko bei Zahnextraktionen innerhalb von 7 Tagen vor Strahlentherapie, während bei einem Intervall von 7–14 Tagen nur vereinzelte Fälle und bei über 14 Tagen kein einziger auftrat (Lee et al. 2023).

Das systematische Review von Nabil und Samman, in das 19 Studien eingeschlossen wurden, gab die Gesamtinzidenz von ORN mit 2 % an, während sie in Fällen, in denen nach Strahlentherapie eine Zahnextraktion erfolgte, auf 6,8 % stieg (Nabil und Samman 2011). Normando et al. berichten in ihrem systematischen Review mit 28 Studien über heterogene Ergebnisse zu dem Risiko durch Zahnextraktionen vor oder nach Strahlentherapie, wobei ihre Metaanalyse eine signifikante Assoziation zwischen Zahnextraktionen nach Strahlentherapie und dem Auftreten einer ORN zeigt (Normando et al. 2022).

Zusammenfassend zeigen die Studien heterogene Ergebnisse, weisen aber konsistent auf das Vorliegen spezifischer Auslöser hin. Hieraus lassen sich Empfehlung für den klinischen Umgang mit diesen Patienten ableiten, um das ORN-Risiko zu senken. Vor der Strahlentherapie sollten zahnerhaltende Maßnahmen sorgfältig evaluiert und Zahnextraktionen nach Möglichkeit vermieden werden und nur streng indiziert erfolgen. Zähne mit schlechter oder hoffnungsloser Prognose sollten, wenn möglich, mit einem Abstand von mindestens 14 Tagen vor Beginn der Strahlentherapie entfernt werden, was der Empfehlung internationaler Leitlinien entspricht (Peterson et al. 2024). Dentoalveoläre Eingriffe am Knochen nach Abschluss der Strahlentherapie gehen für viele Jahre, möglicherweise lebenslang, mit einem erhöhten ORN-Risiko einher. Gleiches lässt sich für das Vorliegen einer Parodontitis marginalis und Prothesendruckstellen vermuten, sodass eine engmaschige zahnärztliche Nachsorge, die Motivation von Patienten zu guter Mundhygiene und die regelmäßige Kontrolle und Anpassung von Prothesen für die Vermeidung von ORN besonders wichtig erscheinen.

Therapie

In der Kohorte dieser Studie war bei 70 der 71 ORN-Läsionen eine chirurgische Therapie erforderlich, während nur eine Läsion neben einer Abszessinzision konservativ mittels Spülung und Antibiotikatherapie behandelt wurde. Am häufigsten erfolgte eine Teil- bzw. Kastenresektion mit Erhalt der Kieferkontinuität (49,3 %), gefolgt von ausgedehnten Resektionen mit Unterbrechung der Kontinuität (35,2 %). Bei 14,1 % der Läsionen war eine oberflächliche chirurgische Therapie in Form einer Dekortikation oder Sequestrektomie ausreichend.

Für jede Läsion wurde nur die endgültig durchgeführte Therapie erfasst. Vorausgegangene konservative oder chirurgische Behandlungsversuche wurden nicht separat ausgewertet. Ausgedehnte Resektionen waren meist nicht die initiale Therapie, sondern erfolgten nach frustranen lokalchirurgischen Therapieversuchen. Dieses Vorgehen entspricht den Beobachtungen der American Society of Clinical Oncology, die beschreibt, dass viele Zentren bei kleineren Läsionen zunächst geringfügige Interventionen durchführen und bei fehlendem Ansprechen zu einer ausgedehnten chirurgischen Therapie übergehen. Da bislang keine einheitlich anerkannte Stadieneinteilung der ORN existiert, wurde der Schweregrad in der vorliegenden Studie nicht gesondert erfasst, sondern kann indirekt aus dem Ausmaß der erforderlichen Therapie abgeleitet werden (Peterson et al. 2024).

Die hohe Rate chirurgischer Interventionen könnte durch einen Selektionsbias gegenüber der Gesamtheit der ORN-Patienten erhöht sein, da die Daten der Kohorte aus einer spezialisierten Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eines Krankenhauses stammen, in dem Patienten häufig mit fortgeschritteneren ORN vorstellig werden, nachdem konservative Behandlungsversuche im ambulanten Setting erfolglos blieben.

Da prospektive, kontrollierte Studien zu diesem Thema selten sind und keine einheitliche Stadieneinteilung existiert, gibt es kein standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei ORN. Leitlinien geben daher konsensbasierte Empfehlungen (DGMKG und DGZMK 2025, Peterson et al. 2024). Die deutsche S2k-Leitlinie „Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer“ unterscheidet zwischen umschriebener und fortgeschrittener ORN und empfiehlt wegen des hohen Progredienzrisikos in der Regel eine frühzeitige operative Therapie vor allem bei fortgeschrittenen Befunden. Bei umschriebenen Läsionen können initial konservative oder

lokalchirurgische Maßnahmen wie eine Dekortikation oder Sequestrektomie erwogen werden (DGMKG und DGZMK 2025).

Ein systematisches Review wertete 110 Studien aus und berichtet, dass die häufigste Therapieform mit 46,3 % eine alleinige chirurgische Behandlung war, wobei radikalchirurgische Resektionen mit freiem Gewebetransfer überwogen, gefolgt von Sequestrektomien oder Kürettagen. In 25,9 % der Fälle erfolgte eine rein pharmakologische und in 26,9 % eine kombiniert pharmakologisch-chirurgische Therapie (Camolesi et al. 2021).

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden deskriptiven Analyse in Übereinstimmung mit der Literatur, dass ORN überwiegend innerhalb der ersten 3 Jahre nach Abschluss der Strahlentherapie auftreten, aber auch noch viele Jahre bis Jahrzehnte später manifest werden können, sodass von einem lebenslang erhöhten Risiko auszugehen ist. Dies macht eine kontinuierliche zahnärztliche und kieferchirurgische Nachsorge ohne zeitliche Begrenzung erforderlich, um durch präventive Maßnahmen und frühzeitige Erkennung das Risiko für die Entwicklung einer ORN sowie schwere Verläufe zu minimieren. Betroffen ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der Unterkiefer, insbesondere der Seitenzahnbereich, während eine Manifestation im Oberkiefer nur selten beobachtet wird. ORN können sich spontan oder im Zusammenhang mit spezifischen lokalen Auslösern entwickeln, wobei dentoalveoläre Eingriffe, insbesondere Zahnextraktionen nach Abschluss der Strahlentherapie, den häufigsten identifizierbaren Auslöser darstellen. Die Therapie der ORN ist komplex und erfordert häufig sehr ausgedehnte Resektionen, die mit erheblichen funktionellen Einschränkungen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen können (DGMKG und DGZMK 2025).

Die bereits diskutierten Limitationen dieser sowie publizierter Studien, insbesondere im Hinblick auf retrospektive Studiendesigns, kleine Fallzahlen und heterogene Kohorten, unterstreichen die Notwendigkeit großer prospektiver, kontrollierter Studien zur Optimierung sowohl präventiver als auch therapeutischer Maßnahmen, um die Versorgung dieser Patienten weiter zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Die Osteoradionekrose (ORN) des Kiefers ist eine schwerwiegende Komplikation nach Strahlentherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen, deren Therapie häufig komplex und für die Betroffenen mit erheblichen Belastungen verbunden ist.

Ziel dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie war die Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung einer ORN. Hierfür wurden 48 Patienten mit ORN, die zwischen 2013 und 2022 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Asklepios Klinik Nord behandelt wurden, mit 48 Patienten ohne ORN, die im Hermann-Holthusen-Institut für Strahlentherapie der Asklepios Klinik St. Georg eine Strahlentherapie erhalten haben, verglichen. Untersucht wurden patienten-, tumor- und therapiebezogene Faktoren mittels deskriptiver, univariater und multivariabler logistischer Regressionsanalyse. Zusätzlich wurde die Fallgruppe deskriptiv hinsichtlich klinischer Charakteristika der ORN analysiert.

In der multivariablen Analyse waren fortgeführtes Rauchen, Hyperlipidämie, Primärtumoren der Mundhöhle sowie multiple Tumorlokalisationen signifikant mit der Entwicklung einer ORN assoziiert. Die deskriptive Analyse der Fallgruppe zeigte, dass überwiegend der Seitenzahnbereich des Unterkiefers betroffen war, die Mehrzahl der Läsionen innerhalb der ersten drei Jahre nach Strahlentherapie auftrat und Zahnextraktionen nach Strahlentherapie die häufigsten Auslöser waren. In den meisten Fällen war eine chirurgische Resektion des betroffenen Kieferabschnitts erforderlich.

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer konsequenten Rauchentwöhnung und engmaschigen Nachsorge, insbesondere bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen und multiplen Tumorlokalisationen. Der Zusammenhang mit Hyperlipidämie sollte aufgrund methodischer Limitationen vorsichtig interpretiert werden. Das ORN-Risiko wird wahrscheinlich durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Faktoren beeinflusst, wobei das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren das individuelle Risiko erheblich steigern kann. Da die bisherige Evidenz überwiegend auf retrospektiven Studien mit begrenzten Fallzahlen basiert, sind größere prospektive, kontrollierte Studien erforderlich, um Risikofaktoren eindeutig zu identifizieren und gezielte Präventionsstrategien zu entwickeln.

7 Abstract

Osteoradionecrosis (ORN) of the jaw is a severe complication following radiotherapy in patients with head and neck malignancies. Its management is often complex and associated with a significant burden for affected patients.

The aim of this retrospective case-control study was to identify risk factors for the development of ORN. 48 patients with ORN treated between 2013 and 2022 at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Asklepios Klinik Nord were compared with 48 irradiated patients without ORN from the Hermann-Holthusen-Institute for Radiation Therapy at Asklepios Klinik St. Georg. Patient-, tumor-, and treatment-related variables were analyzed using descriptive, univariate and multivariable logistic regression analyses. In addition, the ORN cohort was descriptively analyzed regarding clinical characteristics of ORN.

In multivariable analysis, continued smoking, hyperlipidemia, primary tumors of the oral cavity and multiple tumor sites were significantly associated with the development of ORN. Descriptive analysis showed that lesions predominantly affected the posterior mandible, most cases developed within the first three years after radiotherapy and tooth extractions following radiotherapy were the most common triggering events. Most cases required surgical resection of the affected jaw segment.

These findings highlight the importance of strict smoking cessation and close follow-up, particularly in patients with oral cavity tumors and multiple tumor sites. The observed association with hyperlipidemia should be interpreted with caution due to methodological limitations. The risk of ORN is likely influenced by the interplay of multiple factors and the presence of several risk factors may substantially increase individual risk. As current evidence is largely based on retrospective studies with limited sample sizes, larger prospective controlled studies are needed to more clearly identify risk factors and improve prevention strategies.

8 Literaturverzeichnis

Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J (2019) Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. Acta Oncol. 58(10):1373–1377.

Akashi M, Hashikawa K, Wanifuchi S, Kusumoto J, Shigeoka M, Furudoi S, Terashi H, Komori T (2017) Heterogeneity of necrotic changes between cortical and cancellous bone in mandibular osteoradionecrosis: a histopathological analysis of resection margin after segmental mandibulectomy. Biomed Res Int. 2017:3125842.

Arianpour K, Meleca JB, Liu SW, Prendes BL, Ciolek PJ, Genther DJ, Mangie C, Khanna S, Fritz MA (2023) Evaluation of anterolateral thigh fascia lata rescue flap for mandibular osteoradionecrosis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 149(7):621–627.

Armin BB, Hokugo A, Nishimura I, Tamplen M, Beumer J, Steinberg ML, Abemayor E, Nabili V (2012) Brachytherapy-mediated bone damage in a rat model investigating maxillary osteoradionecrosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 138(2):167–171.

Bak S-Y, Qi XS, Kelly JA, Alexander S, Chung Y, Gyurdzhyan S, Patton LL, Lee SP (2016) Dosimetric distribution to tooth-bearing areas in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 121(1):43–48.

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF (1988) Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res. 48(11):3282–3287.

Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Hg.) (2017) TNM classification of malignant tumours. 8. Aufl., Chichester: Wiley Blackwell.

Brodin NP, Tomé WA (2018) Revisiting the dose constraints for head and neck OARs in the current era of IMRT. Oral Oncol. 86:8–18.

Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, van Herk M, Lee A, Maingon P, Nutting C, O'Sullivan B, Porceddu SV, Rosenthal DI, Sijtsema NM, Langendijk JA (2015) CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. Radiother Oncol. 117(1):83–90.

Burnet NG, Thomas SJ, Burton KE, Jefferies SJ (2004) Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. Cancer imaging. 4(2):153–161.

Camolesi G-C, Ortega K-L, Medina J-B, Campos L, Lorenzo Pouso A-I, Gándara Vila P, Pérez Sayáns M (2021) Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 26(2):195-207.

Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, Cho J, Giuliani M, Kim J, Waldron J, Hansen A, Tong L, Xu W, O'Sullivan B, Wood R, Goldstein D, Hope A (2017) Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. Cancer. 123(19):3691–3700.

Céspedes-Ajún C-A, Amghar-Maach S, Gay-Escoda C (2022) Incidence of mandibular osteoradionecrosis (MORN) after intensity modulated radiotherapy (IMRT) versus 3D conformal radiotherapy (3D-CRT): A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 27(6):539-549.

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 146(6):483–494.

Chaturvedi AK, Freedman ND, Abnet CC (2022) The evolving epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. Cancer Res. 82(16):2821–2823.

Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA (2011) Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. J Invest Dermatol. 131(10):2121–2127.

Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S (2018) Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. Int Dent J. 68(1):22–30.

Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, Mahaini S, Ehrenfeld M, Otto, S. (2015) Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study. J Craniomaxillofac Surg. 43(6):837–846.

Curi MM, Cardoso CL, de Lima HG, Kowalski LP, Martins MD (2016) Histopathologic and histomorphometric analysis of irradiation injury in bone and the surrounding soft tissues of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 74(1):190–199.

Curi MM und Dib LL (1997) Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. J Oral Maxillofac Surg. 55(6):540-546.

Da Feitosa DS, de Brito Bezerra B., Ambrosano GMB, Nociti FH, Casati MZ, Sallum EA, de Toledo S (2008) Thyroid hormones may influence cortical bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. J Periodontol. 79(5):881–887.

Daloiso A, Franz L, Mondello T, Tisato M, Negrisolo M, Zanatta P, de Filippis C, Astolfi L, Marioni G (2024) Head and neck squamous cell carcinoma with distant metastasis: A systematic review and meta-analysis. Cancers. 16(22):3887.

Delanian S, Lefaix J-L (2004) The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. Radiother Oncol. 73(2):119–131.

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) (2025) S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer. Düsseldorf [Online im Internet.] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-046l_S2k_Infizierte-Osteoradionekrose-der-Kiefer-IORN_2025-11.pdf [Stand: 08.01.2026, 18:00].

Dunn LA, Ho AL, Pfister DG (2026) Head and neck cancer: A review. JAMA. 335(6):531–541.

Durante A, Mazzapicchi A, Baiardo Redaelli M (2024) Systemic and cardiac microvascular dysfunction in hypertension. Int J Mol Sci. 25(24):13294.

Fritz MA, Arianpour K, Liu SW, Lamarre ED, Genther DJ, Ciolek PJ, Byrne PJ, Prendes BL (2025) Managing mandibular osteoradionecrosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 172(2):406–418.

Girardi FM, Wagner VP, Martins MD, Abentroth AL, Hauth LA, Kraether Neto L, Mergen C, Matiello J (2022) Risk factors for jaw osteoradionecrosis: a case control study. Braz Oral Res. 36:132.

Goldwaser BR, Chuang S-K, Kaban LB, August M (2007) Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 65(11):2311–2316.

Griffith JF, Kumta SM, Huang Y (2011) Hard arteries, weak bones. Skeletal Radiol. 40(5):517–521.

Hall WA, Paulson E, Li XA, Erickson B, Schultz C, Tree A, Awan M, Low DA, McDonald BA, Salzillo T, Glide-Hurst CK, Kishan AU, Fuller CD (2022) Magnetic resonance linear accelerator technology and adaptive radiation therapy: An overview for clinicians. CA Cancer J Clin. 72(1):34–56.

Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn D M, Shangina O, Pilarska A, Zhang Z-F, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P (2009) Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 18(2):541–550.

Hiramine K, Kunitake N, Shirakawa Y, Abe M, Shioyama Y (2023) Clinical efficacy and complications of Intensity-modulated radiation therapy in patients with oropharyngeal carcinoma: Especially focus on osteoradionecrosis. SN Compr Clin Med. 5(1):236.

Jansen L, Moratin J, Waldmann A, Zaoui K, Holleczek B, Nennecke A, Pritzkuleit R, Plinkert PK, Hoffmann J, Arndt V (2021) Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome: Inzidenz, Mortalität und Überleben in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 64(8):941–950.

Jung MK, Callaci JJ, Lauing KL, Otis JS, Radek KA, Jones MK, Kovacs EJ (2011) Alcohol exposure and mechanisms of tissue injury and repair. Alcohol Clin Exp Res. 35(3):392–399.

Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T, Komori T, Ueda N, Kirita T, Yamada S-I, Kurita H, Senga Y, Shibuya Y, Iwai H (2017) Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 124(2):139–145.

Kovarik JP, Voborna I, Barclay S, Iqbal MS, Cunnell M, Kelly C, Willis N, Kennedy M, Kovarik J (2022) Osteoradionecrosis after treatment of head and neck cancer: a comprehensive analysis of risk factors with a particular focus on role of dental extractions. Br J Oral Maxillofac Surg. 60(2):168–173.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S (2005) Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 14(2):467–475.

Krentz AJ, Clough G, Byrne CD (2007) Interactions between microvascular and macrovascular disease in diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. Diabetes Obes Metab. 9(6):781–791.

Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, Akashi M, Kiyota N, Shinomiya H, Teshima M, Nibu K-I, Sasaki R (2021) Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Radiat Oncol. 16(1):1.

Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J (2016) Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. Radiat Oncol. 11:101.

Kusumoto J, Muraki Y, Sakakibara A, Furudoi S, Akashi M (2024) Effect of statins on patients with osteoradionecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg. 82(12):1585–1595.

Lee J, Hueniken K, Cuddy K, Pu J, El Maghrabi A, Hope A, Hosni A, Glogauer M, Watson E (2023) Dental extractions before radiation therapy and the risk of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 149(12):1130–1139.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hg.) (2021) S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. Langversion 3.0. Berlin [Online im Internet] URL: https://www.leitlinienprogrammonkologie.de/leitlinien/mundhoehlenkarzinom/ [Stand: 05.12.2025, 15:00].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (Hg.) (2024) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie, Prävention und Nachsorge des Oro- und Hypopharynxkarzinoms. Langversion 1.0. Berlin [Online im Internet] URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oro-_und_Hypopharynxkarzinom/LL_Oro-_und_Hypopharynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf [Stand: 05.12.2025, 15:15].

Lyons A, Ghazali N (2008) Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. Br J Oral Maxillofac Surg. 46(8):653–660.

Madrid C, Abarca M, Bouferrache K (2010) Osteoradionecrosis: an update. Oral Oncol. 46(6):471–474.

Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, Duvvuri U, Geiger J, Gross N, Haughey B, Paul D, Rodriguez C, Sher D, Stambuk HE, Waldron J, Witek M, Caudell J (2020) Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 38(22):2570–2596.

Maier H, Zöller J, Herrmann A, Kreiss M, Heller WD (1993) Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 108(6):655–661.

Mallya SM, Tetradis S (2018) Imaging of radiation- and medication-related osteonecrosis. Radiol Clin North Am. 56(1):77–89.

Margalit DN, Anker CJ, Aristophanous M, Awan M, Bajaj GK, Bradfield L, Califano J, Caudell JJ, Chapman CH, Garden AS, Harari PM, Helms A, Lin A, Maghami E, Mehra R, Parker L, Shnayder Y, Spencer S, Swiecicki PL, Tsai JC, Sher DJ (2024) Radiation therapy for HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: An ASTRO clinical practice guideline. Pract Radiat Oncol. 14(5):398–425.

Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO (2010) Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 76(3):10-19.

Marx RE (1983) Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg. 41(5):283–288.

Marx RE, Johnson RP (1987) Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 64(4):379–390.

Mehanna H, Taberna M, von Buchwald C, Tous S, Brooks J, Mena M, Morey F, Grønhøj C, Rasmussen JH, Garset-Zamani M, Bruni L, Batis N, Brakenhoff RH, Leemans CR, Baatenburg de Jong RJ, Klussmann JP, Wuerdemann N, Wagner S, Dalianis T, Marklund L, Mirghani H, Schache A, James JA, Huang SH, O'Sullivan B, Nankivell P, Broglie MA, Hoffmann M, Quabius ES, Alemany L (2023) Prognostic implications of p16 and HPV discordance in oropharyngeal cancer (HNCIG-EPIC-OPC): a multicentre, multinational, individual patient data analysis. Lancet Oncol. 24(3):239–251.

Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF (2021) Head and neck cancer. Lancet. 398(10318):2289–2299.

Monnier Y, Broome M, Betz M, Bouferrache K, Ozsahin M, Jaques B (2011) Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. Otolaryngol Head Neck Surg. 144(5):726–732.

Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, Thorp BD, Patel SN, Zevallos JP, Marks LB, Chera BS (2017) Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. Oral Oncol. 72:98–103.

Moran JM, Elshaikh MA, Lawrence TS (2005) Radiotherapy: what can be achieved by technical improvements in dose delivery? Lancet Oncol. 6(1):51–58.

Möring MM, Mast H, Wolvius EB, Verduijn GM, Petit SF, Sijtsema ND, Jonker BP, Nout RA, Heemsbergen WD (2022) Osteoradionecrosis after postoperative radiotherapy for oral cavity cancer: A retrospective cohort study. Oral Oncol. 133:106056.

Nabil S, Samman N (2011) Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 40(3):229–243.

Nabil S, Samman N (2012) Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 113(1):54–69.

Nguyen KD, Nguyen TDH, Vuong NL (2025) Oral hygiene habits are risk factors of oral cavity cancer: a short communication. Eur J Cancer Prev. 34(6):559–562.

Normando AGC, Pérez-de-Oliveira ME, Guerra ENS, Lopes MA, Rocha AC, Brandão TB, Prado-Ribeiro AC, Gueiros LAM, Epstein JB, Migliorati CA, Santos-Silva AR (2022) To extract or not extract teeth prior to head and neck radiotherapy? A systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 30(11):8745–8759.

Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, Sax AZ, Rosen EB, Yom SK, Randazzo J, Drill E, Riedel E, Patel S, Lee NY, Huryn JM, Estilo CL (2017) The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. Oral Oncol. 64:44–51.

Parliament M, Alidrisi M, Munroe M, Wolfaardt J, Scrimger R, Thompson H, Field C, Kurien E, Hanson J (2005) Implications of radiation dosimetry of the mandible in patients with carcinomas of the oral cavity and nasopharynx treated with intensity modulated radiation therapy. Int J Oral Maxillofac Surg. 34(2):114–121.

Peterson DE, Koyfman SA, Yarom N, Lynggaard CD, Ismaila N, Forner LE, Fuller CD, Mowery YM, Murphy BA, Watson E, Yang DH, Alajbeg I, Bossi P, Fritz M, Futran ND, Gelblum DY, King E, Ruggiero S, Smith DK, Villa A, Wu JS. Saunders D (2024) Prevention and management of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy: ISOO-MASCC-ASCO Guideline. J Clin Oncol. 42(16):1975–1996.

Pirih F, Lu J, Ye F, Bezouglaia O, Atti E, Ascenzi M-G, Tetradis S, Demer L, Aghaloo T, Tintut Y (2012) Adverse effects of hyperlipidemia on bone regeneration and strength. J Bone Miner Res. 27(2):309–318.

Plaxton NA, Brandon DC, Corey AS, Harrison CE, Karagulle Kendi AT, Halkar RK, Barron BJ (2015) Characteristics and limitations of FDG PET/CT for imaging of squamous cell carcinoma of the head and neck: a comprehensive review of anatomy, metastatic pathways, and image findings. AJR Am J Roentgenol. 205(5):519-531.

Potter AL, Xu NN, Senthil P, Srinivasan D, Lee H, Gazelle GS, Chelala L, Zheng W, Fintelmann FJ, Sequist LV, Donington J, Palmer JR, Yang C-FJ (2024) Pack-year smoking history: an inadequate and biased measure to determine lung cancer screening eligibility. J Clin Oncol. 42(17):2026–2037.

Renda L, Tsai T-Y, Huang J-J, Ito R, Hsieh W-C, Kao H-K, Hung S-Y, Huang Y, Huang Y-C, Chang Y-L, Cheng M-H, Chang K-P (2020) A nomogram to predict osteoradionecrosis in oral cancer after marginal mandibulectomy and radiotherapy. Laryngoscope. 130(1):101–107.

Renouf M, Auger S, Campion L, Delpon G, Longis J, Dupas C, Blery P, Thariat J, Doré M (2024) Prognostic factors of mandibular osteoradionecrosis including accurate colocalization of avulsions and dosimetric dental mapping software, a case-control study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 120(3):783–795.

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A (2003) Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg. 32(3):289–295.

Robert-Koch-Institut (Hg.) (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut.

Rosko AJ, Birkeland AC, Bellile E, Kovatch KJ, Miller AL, Jaffe CC, Shuman AG, Chinn SB, Stucken CL, Malloy KM, Moyer JS, Casper KA, Prince MEP, Bradford CR, Wolf GT, Chepeha DB, Spector ME (2018) Hypothyroidism and wound healing after salvage laryngectomy. Ann Surg Oncol. 25(5):1288–1295.

Saka B, Wree A, Anders L, Gundlach KKH (2002) Experimental and comparative study of the blood supply to the mandibular cortex in Göttingen minipigs and in man. J Craniomaxillofac Surg. 30(4):219–225.

Sathasivam HP, Davies GR, Boyd NM (2018) Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. Head Neck. 40(1):46–54.

Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch M A (2013) Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 56(5-6):661–667.

Shuler RL (1968) Effect of cigarette smoking on the circulation of the oral mucosa. J Dent Res. 47(6):910–915.

Siddiqui F, Movsas B (2017) Management of radiation toxicity in head and neck cancers. Semin Radiat Oncol. 27(4):340–349.

Sijtsema ND, Verduijn GM, Nasserinejad K, van Norden Y, Mast H, van der Lugt A, Hoogeman MS, Petit SF (2023) Development of a local dose-response relationship for osteoradionecrosis within the mandible. Radiother Oncol. 186:109736.

Silverstein P (1992) Smoking and wound healing. Am J Med. 93(1A):22-24.

Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, Brock RW, Frisbee JC (2010) Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. J Inflamm (Lond). 7:54.

Studer G, Bredell M, Studer S, Huber G, Glanzmann C (2016) Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era. Strahlenther Onkol. 192(1):32–39.

Tai DT, Oanh LT, Phuong PH, Sulieman A, Abolaban FA, Omer H, Chow JCL (2022) Dosimetric and radiobiological comparison in head-and-neck radiotherapy using JO-IMRT and 3D-CRT. Saudi J Biol Sci. 29(8):103336.

Tan JS, Anderson JL, Watanakunakorn C, Phair JP (1975) Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. J Lab Clin Med. 85(1):26–33.

Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L (2000) Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. J Oral Maxillofac Surg. 58(10):1088-1095.

Topkan E, Kucuk A, Somay E, Yilmaz B, Pehlivan B, Selek U (2023) Review of osteoradionecrosis of the jaw: radiotherapy modality, technique, and dose as risk factors. J Clin Med. 12(8):3025.

Treister NS, Brennan MT, Sollecito TP, Schmidt BL, Patton LL, Mitchell R, Haddad RI, Tishler RB, Lin A, Shadick R, Hodges JS, Lalla RV (2022) Exposed bone in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy: An analysis of the observational study of dental outcomes in head and neck cancer patients (OraRad). Cancer. 128(3):487–496.

Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, Tucker SL, Dong L (2013) Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 85(2):415–420.

Tso TV, Blackwell KE, Sung EC (2022) Predictive factors of osteoradionecrosis necessitating segmental mandibulectomy: A descriptive study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 134(1):e8-e13.

Vahidi N, Lee TS, Daggumati S, Shokri T, Wang W, Ducic Y (2020) Osteoradionecrosis of the midface and mandible: pathogenesis and management. Semin Plast Surg. 34(4):232–244.

van der Veen J, Nuyts S (2017) Can Intensity-Modulated-Radiotherapy Reduce Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? Cancers (Basel). 9(10):135.

Verginadis II, Citrin DE, Ky B, Feigenberg SJ, Georgakilas A G, Hill-Kayser CE, Koumenis C, Maity A, Bradley JD, Lin A (2025) Radiotherapy toxicities: mechanisms, management, and future directions. Lancet. 405(10475):338–352.

Wahl MJ (2006) Osteoradionecrosis prevention myths. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 64(3):661–669.

Wang L, Han S, Zhu J, Wang X, Li Y, Wang Z, Lin E, Wang X, Molkentine DP, Blanchard P, Yang Y, Zhang R, Sahoo N, Gillin M, Zhu XR, Zhang X, Myers JN, Frank SJ (2019) Proton versus photon radiation-induced cell death in head and neck cancer cells. Head Neck. 41(1):46–55.

Wang T-H, Liu C-J, Chao T-F, Chen T-J, Hu Y-W (2017) Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study. Head Neck. 39(7):1313–1321.

Watson EE, Hueniken K, Lee J, Huang SH, El Maghrabi A, Xu W, Moreno AC, Tsai CJ, Hahn E, McPartlin AJ, Yao CMKL, Goldstein DP, de Almeida JR, Waldon JN, Fuller CD, Hope AJ, Ruggiero SL, Glogauer M, Hosni AA (2024) Development and standardization of an osteoradionecrosis classification system in head and neck cancer: implementation of a risk-based model. J Clin Oncol. 42(16):1922–1933.

Webb S (2009) The 21st Birthday Party for intensity-modulated radiation therapy (IMRT); 21 years from 1988-2009; From concept to practical reality. In: World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Dössel O, Schlegel WC (Hg.), 25. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 49–50.

Willaert R, Nevens D, Laenen A, Batstone M, Politis C, Nuyts S (2019) Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 48(11):1387–1393.

Yang F, Dee EC, Singh A, Wu Y, Suggitt JO, Treechairusame T, Silverio Polanco E, Honawar A, Zhang Z, Mah D, Sine K, Shim A, Lin H, Kang JJ, Tsai CJ, McBride SM, Riaz N, Gelblum DY, Zakeri K, Chen L, Shamseddine A, Yu Y, Huryn JM, Yom SK, Cracchiolo J, Ganly I, Cohen MA, Sherman EJ, Ho AL, Wong RJ, Estilo CL, Lee NY (2026) Osteoradionecrosis After Intensity-Modulated Radiation Therapy or Proton Therapy in Oropharyngeal Carcinoma. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 152(2):135–143.

Yang F, Wong RJ, Zakeri K, Singh A, Estilo CL, Lee NY (2024) Osteoradionecrosis rates after head and neck radiation therapy: beyond the numbers. Pract Radiat Oncol. 14(4):e264-e275.

Yu CX, Amies CJ, Svatos M (2008) Planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy. Med Phys. 35(12):5233–5241.

Zhang P, Lu T, Gu R, Yang W (2026) Osteoradionecrosis after mandibular reconstruction: a comparative cohort study on quality of life and complications. Front Oncol. 16:1758210.

9 Abkürzungsverzeichnis

2D-RT	zweidimensionale Strahlentherapie
3D-CRT	dreidimensionale konformale Strahlentherapie
AK	Adenokarzinom
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AZK	adenoid-zystisches Karzinom
BMI	Body-Mass-Index
C2-Abusus	Alkoholabusus
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CT	Computertomographie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DVT	Digitale Volumentomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMK	epithelial-myoepitheliales Karzinom
Gl.	Glandula
Gy	Gray
HbA1c	glykiertes Hämoglobin (Hämoglobin A1c)
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HPV	Humanes Papillomavirus
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
OAR	Risikoorgan (organ at risk)
OR	Odds Ratio
ORN	Osteoradionekrose

ORNJ	Osteoradionekrose des Kiefers
PEC	Plattenepithelkarzinom
PENTOCLO	Pentoxifyllin/Tocopherol/Clodronat
PSA	Panoramaschichtaufnahme
RCT	Radiochemotherapie
RT	Strahlentherapie (Radiotherapie)
S2k	konsensbasierte Leitlinie
S3	evidenz- und konsensbasierte Leitlinie
SD	Standardabweichung
SZB	Seitenzahnbereich
TNM	Klassifikation maligner Tumoren nach Tumorgröße und -ausdehnung (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasen (M)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UV-Strahlung	ultraviolette Strahlung
Vx	Volumenanteil, der eine Strahlendosis von ≥ x Gy erhält
vs.	versus

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs im Sagittalschnitt 1

Abbildung 2: Vergleich der Dosisverteilung zwischen 3D-CRT und IMRT 7

Abbildung 3: Darstellung der Dosisverteilung bei IMRT 8

Abbildung 4: Klinisches Bild einer Osteoradionekrose des Unterkiefers mit freiliegendem nekrotischem Knochen und Panoramaschichtaufnahme mit pathologischer Unterkieferfraktur 11

Abbildung 5: Bildgebung bei Osteoradionekrose des Unterkiefers 12

Abbildung 6: Forest Plot multivariable Analyse 32

Abbildung 74: Verteilung der Anzahl von ORN-Läsionen pro Patient 33

Abbildung 85: Verteilung der Lokalisationen der ORN-Läsionen 33

Abbildung 9: zeitlicher Abstand zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Diagnose einer ORN 34

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Variablen und Testverfahren der univariaten Analyse 24

Tabelle 2: Basischarakteristika und Ergebnisse der univariaten Analysen 29

Tabelle 3: Ergebnisse der multivariablen Analyse 31

Tabelle 4: deskriptive Analyse der ORN-Läsionen 35

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. Henning Hanken für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine jederzeit verlässliche Unterstützung, hilfreichen Anregungen und fachliche Begleitung haben wesentlich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie von Herzen dafür, dass sie mich immer unterstützt und gefördert und mir damit diesen Weg überhaupt erst ermöglicht hat.

Außerdem danke ich meinem Mann Timo für seinen bedingungslosen Rückhalt, seine Geduld und sein Verständnis für den langen Ausbildungsweg in der Medizin, für den ich mich entschieden habe.

13 Erklärung des Eigenanteils

Die Konzeption der Studie und die Entwicklung der Fragestellung erfolgten in enger Abstimmung mit meinem Betreuer Herrn PD Dr. Dr. Henning Hanken.

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs erfolgte eine methodische Beratung durch Herrn Gerhard Schön aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie hinsichtlich des Studiendesigns.

Die Auswahl der in die Studie eingeschlossenen Fälle erfolgte eigenständig anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Die Auswahl und Definition der zu untersuchenden Variablen erfolgten größtenteils eigenständig, wurden aber in Abstimmung mit Herrn PD Dr. Dr. Henning Hanken ergänzt. Die Datenerhebung wurde eigenverantwortlich und vollständig von mir durchgeführt. Hierzu gehörten die systematische Durchsicht der digitalen Patientenakten, die Erfassung der Variablen und die Strukturierung und Kodierung der erhobenen Daten in einer Datenbank.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Unterstützung der Epidemiologin Elina Petersen unter Verwendung des Statistikprogramms R (Version 4.3.3; The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Die zu analysierenden Variablen, Kodierungen und die zu prüfenden Hypothesen wurden von mir festgelegt. Die Interpretation der Ergebnisse und deren Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext wurden eigenständig von mir vorgenommen.

Die schriftliche Ausarbeitung der Dissertation und die Erstellung von Tabellen und Grafiken erfolgten ebenfalls vollständig durch mich. Herr PD Dr. Dr. Henning Hanken hat das Manuskript korrigierend gelesen und Anmerkungen gegeben.

14 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum Unterschrift