

Addendum bij het protocol “Hyperbare zuurstoftherapie bij (osteo-)radionecrose”
(datum 27 september 2021)

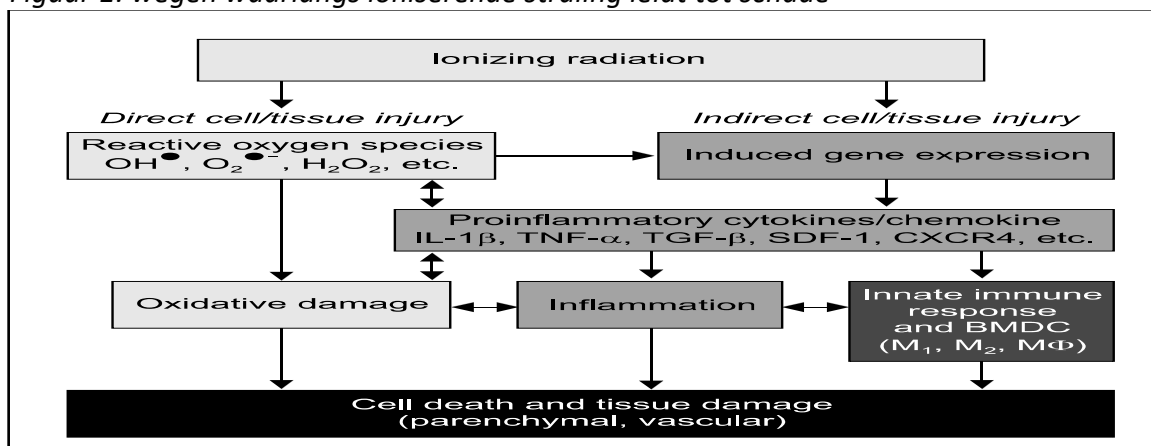
Naar aanleiding van onduidelijkheden met betrekking tot de interpretatie van het protocol “Hyperbare zuurstoftherapie bij (osteo)radionecrose” heeft de Nederlandse Vereniging voor Hyperbare Geneeskunde (NVvHG) in nauw overleg met het Zorginstituut onderstaande toelichting opgesteld.

Wat is de rol van necrotiserende ontsteking bij het ontstaan van klinisch manifeste late radiatieschade?

Radiotherapie heeft als doel de kankercellen te doden, door het veroorzaken van DNA- schade en dood van deze kankercellen. Als neveneffect ontstaat een necrotiserende ontsteking, hierbij wordt ook gezond weefsel aangetast. Als deze beschadiging van het gezonde weefsel ernstig is, kan dit aanleiding geven tot ernstige functie afwijkingen en daardoor tot ernstige klachten¹.

De necrotiserende ontsteking vormt slechts één van de drie wegen waarlangs ioniserende straling leidt tot celdood en weefselschade. Enerzijds leidt ioniserende straling ook direct tot oxidatieve schade via ontstaan van zuurstofradicalen (“Reactive Oxygen Species”, afgekort ROS). Anderzijds ontstaat ook een immuunrespons via beenmergcellen en macrofagen als reactie op de bestraling, die eveneens leidt tot schade (zie onderstaande figuur)².

Figuur 1: wegen waarlangs ioniserende straling leidt tot schade



Hoewel de necrotiserende ontsteking de centrale pathofysiologische basis vormt voor het spectrum van veranderingen in het bestraalde weefsel, zijn de klassieke ontstekingskenmerken niet altijd meer aanwezig bij de patiënt ten tijde van de diagnose late radiatie schade.

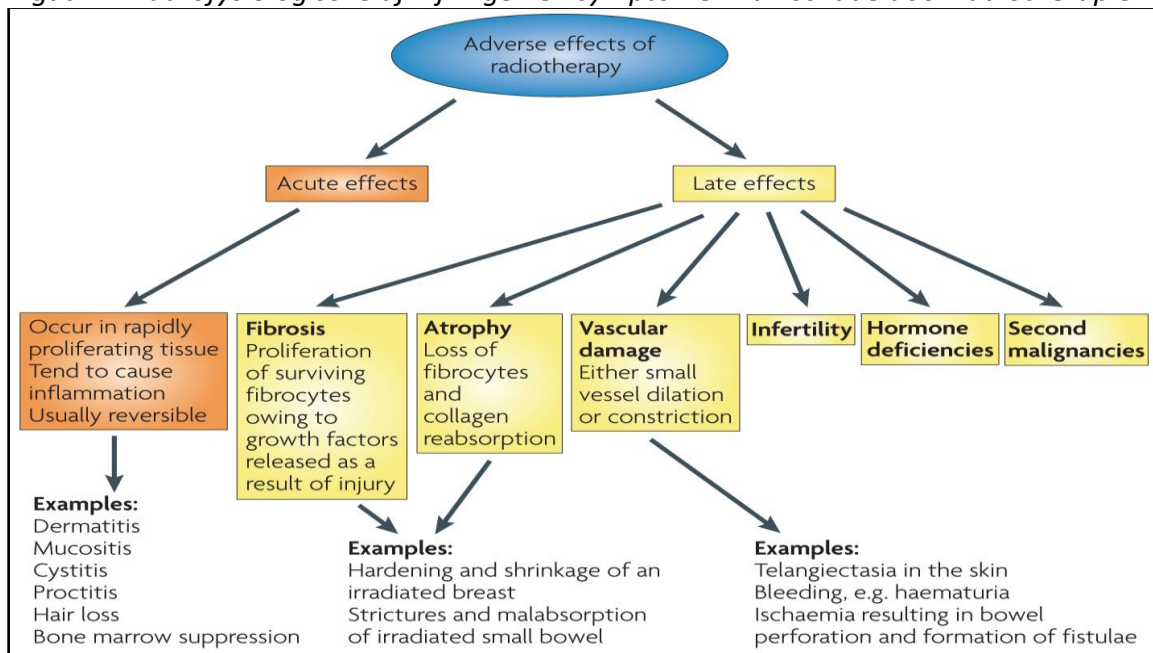
Het resultaat van deze cel- en weefselschade kan in de tijd ingedeeld worden in acute verschijnselen (doorgaans reversibel) en late verschijnselen (b.v. atrofie, fibrose, vaatschade) die als kenmerk hebben dat zij niet reversibel zijn en in de loop van de tijd kunnen verergeren. In de figuur op de volgende pagina worden deze pathofysiologische afwijkingen genoemd en een aantal symptomen aangegeven³.

Uit bovenstaande is duidelijk dat klassieke ontstekingsverschijnselen geen deel uit hoeven te maken van het symptomencomplex van de late bestralingschade, hoewel de (necrotiserende) ontsteking wel centraal staat in de cascade van weefsel veranderingen.

Hoe is klinisch manifeste late radiatieschade als gevolg van een necrotiserende ontsteking vast te stellen?

Helaas is het niet mogelijk om met beeldvormend en laboratoriumonderzoek de diagnose late radiatieschade te kwantificeren/graderen. Enerzijds zijn er geen goede, voldoende beschikbare en betaalbare beeldvormende technieken of bio markers, anderzijds geven zij onvoldoende correlatie met de klinische symptomen. Hieronder wordt dit toegelicht.

Figuur 2: Pathofysiologische afwijkingen en symptomen van schade door radiotherapie



Het is niet mogelijk om met echografie, CT-scan of MRI, aanwezigheid van een pathofysiologisch substraat van bestralingschade betrouwbaar vast te stellen of te kwantificeren. Hoewel er in de moderne radiobiologie toenemende aandacht is voor late bestralingschade⁴, en er studies zijn die bepaalde geavanceerde beeldvormende onderzoekstechnieken (MRI-DTI, proton MRS, FDG-PET, SPECT) noemen die in staat zijn late bestralingschade in hersenen en hart in de research setting in beeld te brengen, ontbreekt algemeen beschikbare beeldvormende diagnostiek voor andere weefsels en de correlatie tussen afwijkingen en het klinisch beeld⁵.

Klinisch manifeste bestralingschade wordt door oncologen en radiotherapeuten in Nederland nog niet stelselmatig en uniform gekwantificeerd in de follow-up, hoewel hier wel een systeem voor beschikbaar is. Sinds het samenvoegen van twee eerdere scoringsystemen, te weten de “common toxicity criteria” (CTC) en het analyse systeem voor late schade in normaal weefsel (“Late Effects Normal Tissue/Subjective Objective Management Analytical” (LENT/SOMA)), tot het nieuwe scoringsysteem voor vroege en late schade van chemotherapie, radiotherapie en chirurgie, te weten de “Common Toxicity Criteria for Adverse Events” (CTC-AE)⁶.

Histopathologie door middel van een biopsie kan uitsluitend geven waar het de vraag is of het gaat om necrose of recidief⁷, maar biedt geen routinematige oplossing voor de dagelijkse patiëntenzorg. De kans op complicaties van een biopsie in bestraald gebied is namelijk te groot.

Er is geen laboratoriumonderzoek of specifieke en voldoende sensitieve biomarker beschikbaar om klinische bestralingschade aan te tonen en te kwantificeren⁸. Recent onderzoek noemt chromosomale biomarkers (telomere-dGH) veelbelovend bij de risico-evaluatie op secundaire maligniteit en cardiovasculaire complicaties na bestraling maar ook hier is er geen correlatie met het klinisch beeld en klachten van de patiënten die bij de HBO-centra worden gezien⁹.

Concluderend

Daarom berust de diagnose op een zorgvuldige afweging van het klachtenspectrum in relatie tot het bestraalde gebied. Een goede anamnese, lichamelijk onderzoek van het bestraalde gebied en waar mogelijk vastleggen van deze afwijkingen (digitale foto's) en kwantificeren van de ernst met gevalideerde vragenlijsten (b.v. EQ-5D, EORTC-vragenlijsten) en zo mogelijk metingen. Hierbij dienen de klachten hun origine te hebben in disfunctie van het bestraalde weefsel en er geen ander verklarend pathofysiologisch substraat voor de klachten te bestaan. Het is dus nodig dat de arts ervaring heeft met de effecten van bestraling en op de hoogte is van de periode, het bestralingsveld, dosis en type van de bestraling in relatie tot het optreden van de klachten.

Het spectrum van klachten van het beschadigde weefsel is afhankelijk van diverse factoren waaronder dosis radiotherapie, fenotypische gevoeligheid, plaats, soort weefsel wat door de bestraling is beschadigd, de tijdsduur die is verstreken na expositie aan de radiotherapie en secundair trauma (b.v. operatie in bestraald gebied, kneuzing). Daarbij is de frequentie van het voorkomen van late bestralingschade afhankelijk van type orgaan en gekozen eindpunt (b.v. ulceratie, proctitis) en varieert tussen 3-15%.¹⁰ In het algemeen heeft late bestralingschade als kenmerk dat het door de tijd erger wordt en niet meer vanzelf geneest.

Werkwijze hbo-centra zoals voorgestaan door de NVvHG

De ernst van de klachten zoals uit anamnese, lichamelijk en aanvullend onderzoek worden bepaald moeten geëvalueerd worden binnen de context¹¹ van functioneren van de patiënt. Alleen die klachten die de kwaliteit van leven van de patiënt zodanig negatief beïnvloeden dat deze hulp zoekt bij zijn arts/medisch specialist zullen worden verwezen als er geen andere curatieve oplossing bestaat dan een niet-invasieve therapie als HBOT.

Bij de intake door de hyperbaar arts wordt dit gehele proces nogmaals met de patiënt doorlopen en zal bepaald worden of:

1. Diagnose:

- a. De klachten passen bij late bestralingschade (immers necrotiserende ontsteking staat centraal in cascade van weefselveranderingen) gezien plaats, orgaanfunctie en bestraald volume.
- b. Er niet sprake is van slechts één klacht ("pain-only") maar minimaal 2 of meerdere klachten of afwijkingen in het bestraalde gebied.

2. Ernst:

- c. De klachten zodanig ernstig zijn voor de patiënt dat deze bereid is daarvoor de belasting en het risico van de HBOT-behandeling te ondergaan en andere relevante therapieën al zijn ingezet maar niet tot een vermindering van klachten heeft geleid.

3. Veiligheid:

- d. De patiënt de belasting van de HBOT-behandeling veilig kan ondergaan (contra-indicaties?).

4. Resultaat:

- e. Er verbetering valt te behalen (“benefit” of “gain” van de behandeling).

Als bij de betreffende patiënt sprake is van een indicatie voor HBOT, is de keuze om al of niet te behandelen een “*shared decision*” van de hyperbaar arts tezamen met de patiënt en de verwijzend specialist/specialisten. Hierbij refereert de NVvHG aan het stappenplan weergegeven in de bestaande literatuur^{12,13}.

De verwijzing voor late bestralingschade dient altijd pas plaats te vinden na visie van de behandelend medisch specialist. Als de huisarts verwijst, wordt de patiënt daarom eerst nog gezien door de behandelend specialist om te bepalen of er werkelijk sprake is van late bestralingschade. Dus de behandelend medisch specialist controleert op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt of:

- Er sprake is van late bestralingschade en klachten hun origine hebben in het bestraalde weefsel. Passen de klachten bij de behandeling (bestralingsdosis, chemotherapie)?
- Er geen andere ziekte/afwijking aan de klachten ten grondslag ligt.
- Er enige therapie na bestraling heeft plaatsgevonden om de klachten te verminderen.

Om de diagnose (osteo)radionecrose concreter te maken is deze in bijlage 1 verhelderd. In de rechter kolom staan de klachten en afwijkingen die patiënten hebben wanneer er sprake is van klinisch manifeste late radiatieschade, waarbij de necrotiserende ontsteking de centrale pathofysiologische basis vormt voor de veranderingen in het bestraalde weefsel. Voor het stellen van de diagnose hanteren de centra aangesloten bij de NVvHG als grens tenminste 2 anamnestic criteria én 1 criterium bij lichamelijk onderzoek.

Referentielijst:

1. MC Joiner, AJ van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology*, 5th edition, 2018. ISBN 97814444179637.
2. JH Kim, KA Jenrow, SL Brown. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials. *Radiat Oncol J* 2014; 3(23):103-115.
3. GC Barnett, CML West, AM Dunning et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(2): 134-142.
4. Williams JP, Newhauser W. Normal tissue damage: its importance, history, and challenges for the future. *Br J Radiol* 2019; 92: 20180048.
5. Robbins ME, Brunso-Bechtold JK, Peiffer AM et al. Imaging Radiation-Induced Normal Tissue Injury. *Radiat Res.* 2012 April; 177(4): 449–466.
6. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet, oncology* 2013; (4): 529-536.
7. Sarsanov D, Aktepe F, Ozmen V. Radiation Fibrosis Syndrome Imitating Breast Cancer Recurrence; A Case Report. *J Breast Health* 2017; 13 (1): 40-42.
8. Okunieff P, Chen Y, Maguire DJ et al. Molecular Markers of Radiation-related normal tissue toxicity. *Cancer Metastasis Rev.* 2008 September; 27(3): 363–374.
9. McKenna MJ, Bailey SM. Chromosomal and telomeric biomarkers of normal tissue injury to evaluate risk of degenerative health effects (secondary malignancy, cardiovascular disease) post radiation therapy. *Transl Cancer Res* 2017;6(Suppl 5): S789-S794
10. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Rep of Radiother Oncol* 2013; 1 (1): 35-48.
11. Raad voor de Volksgezondheid en Samenleving: “Zonder context geen bewijs”, over de Illusie van evidence based practice in de zorg. Den Haag, juni 2017.
12. *Hyperbaric Medicine Practice*, 4th edition, 2017. Whelan HT, Kindwall EP. Best Publishing Company, ISBN 978-1-947239-00-5.
13. *Hyperbaric oxygen therapy indications*, 14th edition, 2019. Moon RE. Best Publishing Company, ISBN 978-1-947239-16-6.

Bijlage 1: klachten en symptomen matrix (osteo-)radionecrose¹

De klachten en symptomen die gezien kunnen worden zijn sterk afhankelijk van het doelgebied van de bestraling. In deze bijlage wordt een globaal overzicht gegeven van mogelijke klachten. Om te komen tot de diagnose radionecrose (rechter, groene kolom) moet:

1. Voldaan worden aan het tijds criterium (optredend ≥ 3 maanden na bestraling).
2. Voldaan worden aan het beloopscriterium (erger door de tijd, therapie refractair).
3. De klacht(en) te herleiden zijn tot het bestraalde volume én er geen ander verklarend pathofysiologisch substraat zijn.
4. Er in de kolom anamnese tenminste 2 van de genoemde klachten aanwezig zijn.
5. Er in de kolom lichamelijk onderzoek er tenminste 1 van de genoemde klachten aanwezig zijn.

	Geen hbot-indicatie	Wel hbot-indicatie
	Vroege bestralingschade	Late bestralingschade
Tijd	<ul style="list-style-type: none"> • Klachten binnen 3 maanden na radiotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Klachten na 3 maanden en langer na radiotherapie (maanden-jaren)
Beloop	<ul style="list-style-type: none"> • Vrijwel altijd spontaan herstel binnen 3 maanden, gaat soms over in late schade → 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen spontaan herstel, klachten verergeren door de tijd, vooral na secundair trauma (operatie in bestraald gebied, kneuzing).
Intake	<ul style="list-style-type: none"> • Klachten verminderen vanzelf na einde bestraling. • Relatie klachten met bestraling duidelijk voor patiënt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klachten ontstaan maanden tot jaren na bestraling en worden door de tijd erger. • Relatie klachten met bestraling (al is dat soms niet duidelijk voor de patiënt). • Oorsprong klachten in (functieverlies van) bestraalde weefsel.
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Tijdelijke pijn • Misselijkheid • Braken • Haaruitval • Dermatitis • Stomatitis • Diarree 	<ul style="list-style-type: none"> • Pijn in bestraalde gebied (chronisch) • Vermoeidheid • Functieverlies van bestraalde weefsel • Beperkingen in ADL • Gestoorde slaap door pijn of functieverlies • Gestoorde seksualiteit door pijn of functieverlies • Niet meer kunnen zitten of liggen, bewegingsbeperking. • Klachten passend bij ontstekingsreactie • Oedeemklachten
Lichamelijk onderzoek	<ul style="list-style-type: none"> • Pijn is beheersbaar • misselijkheid • braken • haaruitval • hoofdpijn • Dermatitis (direct na expositie) • Stomatitis • Diarree • Tijdelijke roodheid, • Afwezigheid palpabele weerstanden • Nauwelijks of geen functie beperkingen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ontstekingsverschijnselen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumor (zwellend) ▪ Calor (warm) ▪ Dolor (pijn) ▪ Functio laesa (functieverlies*), b.v.: <ul style="list-style-type: none"> ➢ hand niet kunnen buigen ➢ arm niet kunnen heffen ➢ urine-incontinentie ➢ incontinentie voor faeces. ➢ Geen speekselproductie, droge mond, smaakverlies, etc. • Bewegingsbeperking • Oedeem • Ulceratie • Bloed bij ontlasting • Bloed bij urine (hematurie) • Afvloed uit vagina • Anemie, transfusie behoefte • Teleangiëctasieën • Stricturen • Fistels • Verdikte huid (crocodile skin, fibrose) • Dood bot, fracturen

1 Het gaat hier om klachten en symptomen die voortkomen uit een necrotiserende ontsteking in het bestraalde gebied.

	Geen hbot-indicatie	Wel hbot-indicatie
	Vroege bestralingsschade	Late bestralingsschade
		<ul style="list-style-type: none"> • Radiatie enteritis, -colitis, -proctitis, radiatiecystitis

* functieverlies afhankelijk van locatie aan de orde