

PROTOCOLNUMMER 2: Hyperbare zuurstoftherapie (HBO) bij (osteo-)radionecrose

Doelstelling:

In het standpunt (2009) van het CVZ, de voorganger van het Zorginstituut, is geconcludeerd dat hyperbare zuurstoftherapie zorg is conform de stand van de wetenschap en praktijk bij late radiatieschade in geval van (osteo)radionecrose (ongeacht in welk gebied zich dit bevindt), waaronder radiatiecystitis, proctitis en enteritis.

Het doel van dit protocol is om ten eerste te zorgen voor een preciezere omschrijving van de indicatie qua ernst en soort schade waarbij hyperbare zuurstoftherapie geïndiceerd is. Daarbij zal het verwijsbeleid genoemd worden en de contra-indicaties worden benoemd.

Algemene kwaliteitseisen voor HBO-centra zijn elders vastgelegd. Analoog aan behandelprotocollen voor overige medische beroepsgroepen hebben wij er voor gekozen de kwaliteitseisen voor HBO-centra en artsen te beschrijven in het hoofdstuk hyperbare geneeskunde van de ARBO catalogus bij SZW en niet op te nemen in dit protocol. Daarnaast zijn deze kwaliteitseisen voor HBO-centra en artsen ook neergelegd in Nederlandse (KIWA) en Europese regelgeving (ECHM⁽¹⁾/ECOGP⁽²⁾).

De kwaliteitsindicatoren voor dataregistratie zijn in het protocol opgenomen.

Omschrijving achtergrond aandoening:

De behandeling van tumoren kan naast chirurgisch ingrijpen en chemotherapie ook bestaan uit radiotherapie. Bij bestraling met behulp van fotonen (= huidige radiotherapie schema in Nederland) zal *voor* en *achter* het beoogde doelvolumen van de maligniteit gezond weefsel onderdeel zijn van het bestraalde gebied. De blootstelling aan ioniserende straling kan ongewenste veranderingen in het naastliggende niet maligne weefsel veroorzaken. Dit is afhankelijk van de totale dosis, het fractioneringsschema en het bestraalde volume. De radiotherapeut zal volgens het alara (as low as reasonably achievable) systeem de schade zoveel mogelijk proberen te beperken.

De radiatieschade - het klinisch beeld - is afhankelijk van het bestraalde orgaan. Voorop staan pijn en functiebeperkingen, en daarnaast specifieke klachten bij het bestraalde orgaansysteem. De ziektebeelden kunnen zich uiten in: inwendige en uitwendige wonden en bloedingen, littekenweefsel, botbreuken, ulcera, necrose en neuropathie.

De schade die ontstaat is ook sterk afhankelijk van het (voorafgaand)(chirurgisch) trauma; i.e. de techniek van opereren met bijvoorbeeld complicaties als infectie, nabloeding en seroomvorming die de kans op radionecrose vergroten.

Deze schade kan zich uiten in functieverlies van het bestraalde orgaan, zo kan bijvoorbeeld bestraling van de speekselklieren leiden tot verlies aan speekselproductie met als gevolg problemen met eten, mondinfecties en xerostomie. Als tweede voorbeeld, bij bestraling van de borstwand zoals bij mammacarcinoom kan dit leiden tot bewegingsbeperking in de schouder, pijn, hyperesthesie, oedeem, ulcera en ribfracturen.

Definitie (osteo-)radionecrose:

Dit betreft schade in gezond weefsel dat in het bestralingsveld lag, optredend vanaf 90 dagen na radiotherapie. Deze (cellulaire) schade kan aanleiding geven tot functie- en integriteitsverlies van het weefsel en klinische symptomen. Het verschil tussen vroege en late schade is vanuit de radiobiologie een arbitrair afkappunt. Aangezien vroege bestralingschade

per definitie binnen 3 maanden genezen is, wordt voor late schade veelal de grens van 90 dagen gehanteerd ^(3,4).

De term (osteo-)radionecrose is feitelijk onjuist en doet vermoeden dat het hier gaat om necrotisch, i.e. "dood" weefsel, uiteraard kan "dood" weefsel niet tot leven gewekt worden, daarom dient de term gelezen te worden als necrotiserende ontsteking die ontstaat door bestraling.

Pathogenese radionecrose:

In pathofysiologische modellen spelen endotheel schade en het fibro-atrofische effect een cruciale rol in het ontstaan. Er ontstaat dysfunctie van de bestraalde endotheelcellen waardoor progressieve vaatschade met obliteratie van eind arteriën en ischemie ontstaat. De pathologische fibrosering is een gevolg van abnormale en toegenomen collageen depositie door respectievelijk bestraalde en in het bestraalde gebied gerekruteerde fibroblasten ^(5,6). Door parenchym cel hypoplasie en stamceldepletie ontstaat een cel arm en dysfunctioneel weefsel met zeer beperkte herstel mogelijkheden (bijvoorbeeld na trauma) en voortschrijdende ischemie ^(10,11).

Werkingsmechanisme hyperbare zuurstoftherapie:

Bij hyperbare zuurstoftherapie wordt 100% zuurstof ingeademd onder een verhoogde omgevingsdruk (≥ 2 atmosfeer (ATA)) voor tenminste 60 minuten (ECHM definitie).

De kern van het werkingsmechanisme van HBO bij (osteo-)radionecrose ligt in weefselherstel door hyperoxygenatie, neo-angiogenese, re-activatie en mobilisatie van stamcellen uit het beenmerg (endotheel progenitor cellen (EPC's))⁽⁷⁾. Hierdoor verbetert de functie van het weefsel en de oxygenatie ^(3,4,5,8). Tevens zijn er aanwijzingen dat HBO de hoeveelheid fibrose reduceert ⁽⁹⁾.

Positionering hyperbare zuurstoftherapie

HBO is onderdeel van ketenzorg. Het principe van stepped care gaat bij de behandeling van (osteo-)radionecrose niet op, aangezien het de enige oorzakelijke behandeling voor bestralingsschade is. Late bestralingsschade is i.t.t. vroege bestralingsschade niet self limiting en heeft de neiging door de tijd te verergeren. Aanvullend trauma (chirurgie in bestraald gebied), maar ook trauma (b.v. kneuzing) of chemotherapie kan subklinische late radiatieschade verergeren en manifest laten worden.

Hyperbare zuurstof behandeling is in staat om de weefselkwaliteit te verbeteren en is een primaire behandelmodaliteit bij (osteo-)radionecrose. Daarnaast wordt het toegepast als profylactische behandeling (b.v. reconstructie, plaatsen implantaten) in bestraald gebied.

Indien de patiënt 3 maanden na de laatste bestraling klachten/symptomen heeft van deze behandeling, kan deze in aanmerking komen voor hyperbare zuurstof therapie

Indicaties:

Hyperbare zuurstof therapie is alleen geïndiceerd bij klinisch manifeste late radiatieschade in geval van (osteo)radionecrose. Dit betreft een necrotiserende ontsteking (zie Definitie osteo(radionecrose), pg 1).

Behandeling met HBO is geïndiceerd voor alle weefselgebieden ongeacht locatie, met uitzondering van het centraal zenuwstel^{14,15}. Voorbeelden van toepassing zijn (maar niet uitsluitend):

- Bestralingsschade van bot (osteoradionecrose)
- Bestralingsschade van weke delen en hoofd/hals gebied(radionecrose)
- Radionecrose weke delen kleine bekken, hieronder vallen o.a. radiatie cystitis, radiatie proctitis, radiatieschade vagina en radiatie enteritis
- Radionecrose weke delen in de borstregio (mamma) of extremiteiten

Daarnaast kan HBO-behandeling ingezet worden ter preventie van wondgenezingsstoornissen bij chirurgie in bestraald gebied, dit ter beoordeling van de verwijzend medisch specialist. Als voorbeeld:

- Gebitsextractie of implantaten in bestraald gebied
- Operatie of chirurgische reconstructie in bestraald gebied

Contra-indicaties:

HBO kent nauwelijks contra-indicaties, alleen een onbehandelde pneumothorax is een absolute contra-indicatie en actueel gebruik van bepaalde chemotherapeutica (cisplatine, bleomycine)⁽¹³⁾ kunnen een contra-indicatie vormen.

Bij het bestaan van een relatieve contra-indicatie wordt in overleg met patiënt en/of verwijzer bepaald of de voordelen van behandelen opwegen tegen de risico's van de relatieve contra-indicatie. De uitkomst van deze "shared-decision" wordt in de decursus vermeld.

Behandelschema HBO:

In de bij de NVvHG aangesloten centra wordt een vast sessieprofiel gebruikt en een aantal behandelingen gegeven wat overeenkomt met de in de internationale standaard aangegeven range (30-60 sessies)⁽¹²⁾.

In het algemeen worden bij preventie (chirurgie in bestraald gebied) zowel voor als na de operatie met HBO behandeld in het schema 20-30 sessies preoperatief (optimaliseren weefselconditie door verbeteren perfusie en oxygenatie via neo-angiogenese) en 10-20 sessies post-operatief (optimaliseren wondgenezing in het bestraalde gebied).

Verwijsbeleid/indicatiestelling:

De medisch specialist of huisarts kan patiënten doorverwijzen voor hyperbare zuurstoftherapie. Dit kan de radiotherapeut zijn of afhankelijk van de locatie van de bestralingsschade een KNO-arts, kaakchirurg, uroloog, maag-darm-leverarts of andere specialist. De indicatie voor hyperbare zuurstoftherapie wordt in goed overleg en getoetst aan de internationale consensus gesteld.

De hyperbaar arts zal de indicatie verifiëren en in een intake de geschiktheid van de patiënt voor de hyperbare behandeling vaststellen. Zo nodig wordt dit multidisciplinair bepaald.

Kwaliteitsvoorwaarden hyperbare centra:

Alle HBO-centra in Nederland die lid zijn van de NVvHG voldoen aan de kwaliteitscriteria zoals omschreven in de door de European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM⁽¹⁾) gemaakte richtlijnen (i.e. European Code for Good Practice in hyperbaric medicine (ECOGP)⁽²⁾).

Daarnaast hebben de centra een ZKN of ISO kwaliteitskeurmerk voor patiëntenzorg en hebben zij een veiligheidsmanagement systeem (VMS).
Deze kwaliteitskeurmerken worden jaarlijks getoetst door een onafhankelijk instituut.

Dataregistratie:

Dataregistratie, patiënt behandelingsresultaten en complicatie registratie zijn een onderdeel van het kwaliteitssysteem. Om het effect van de hyperbare behandeling vast te stellen wordt onder andere gebruik gemaakt van PROMS (Patient Related Outcome MeasurementS), waaronder EQ-5D scoringslijsten en per orgaan de meer specifieke EORTC (European Organisation Research on Treatment Cancer) vragenlijsten.
Deze worden in de specifieke protocollen benoemd.

Literatuurlijst:

1. ECHM staat voor European Committee on Hyperbaric Medicine, website: www.echm.org.
2. ECOGP staat voor European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy, dit is het door de ECHM uitgebrachte protocol wat hyperbare inrichting, personeel en veiligheids- voorschriften beschrijft, link: - <http://www.echm.org/documents/ECGP%20for%20HBO%20-%20May%202004.pdf>
3. Basic Clinical Radiobiology, M. Joiner, A van der Kogel, 4e editie; 2009; ISBN 978 0 340 929 667
4. F.A. Stewart, I. Seemann, S. Hoving, N.S. Russell. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention Clinical Oncology 2013; 25; 617-24
5. Dormand EL e.a.; Radiotherapy and wound healing, Int Wound J 2005; 2: 112-127.
6. Westbury CB, Yarnold JR; Radiation Fibrosis; current clinical and therapeutic perspectives, Clinical Oncology 2012; 24: 657-672.
7. Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM e.a.; Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide; Stem Cells 2006; 24: 2309-2318.
8. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P e.a.; Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue; Am J of Surgery 1990; 160: 519-524.
9. Feldmeier JJ, Jelen I, Davolt DA e.a., Hyperbaric oxygen as a prophylaxis for radiation-induced delayed enteropathy, Rad and Oncology; 1995; 35: 138-144.
10. Delanian S, Lefaix J; Current Management for late normal tissue injury: radiation induced fibrosis and necrosis. Semin Radiat Oncol; 2007;2::99-107.
11. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson IL, Rabbani Z, Anscher M, Vujaskovic Z; Using biological markers to predict risk of radiation injury. Semin Radiat Oncol; 2007 (17): 89-98.

12. Weaver LK; Hyperbaric Oxygen Therapy Indications, 13th edition, 2014; Best Publishing Company, ISBN 978- 1930536-73-9.
13. Whelan HT, Kindwall EP; Hyperbaric Medicine Practice, 4th edition 2017: 143-144.
14. Feldmeier JJ. Delayed radiation injuries (soft tissue and bony necrosis). In: Weaver L, editor. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. 13nd ed. Best Publishing Co.; 2014. P. 113-137.
15. Matthieu D, Marroni A, Kot J. 10th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. Diving and Hyperbaric Medicine 2017; 47: 24-32.