



Osteoradionekrose

Adjuvant behandelt mit
hyperbarem Sauerstoff (HBO)

Hintergründe

Studienlage

Kostenübernahme

Druckkammerzentrum im
Klinikum Traunstein

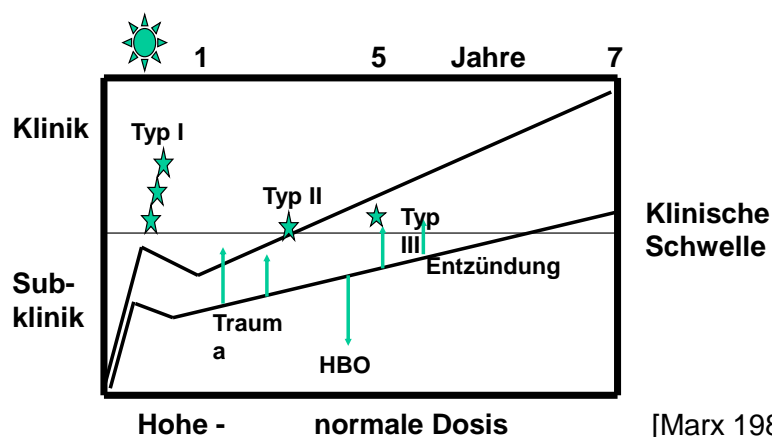
Institut für hyperbare
Sauerstoffbehandlung
und Tauchmedizin

Fon +49 (0) 861 159 67
Fax +49 (0) 861 158 89
Cuno-Niggel-Straße 3
D-83278 Traunstein
mail@hbo-traunstein.de
www.hbo-traunstein.de

Einleitung

Die Strahleneinwirkung auf Tumoren anliegendes Normalgewebe wie auch Knochen, führt zu einem breiten Spektrum früher und später Reaktionen und damit verbundenen klinischen Symptomen. Die Latenzzeit bis zum Auftreten einer Gewebsreaktion wird im Wesentlichen durch Zellzykluszeiten der bestrahlten Gewebe bestimmt. Veränderungen, die mehr als 90 Tage nach Beginn der Radiotherapie auftreten, gelten im Allgemeinen als irreversibel. Als zugrundeliegender Pathomechanismus „später Gewebsreaktionen“ werden Schädigungen von Parenchymzellen und Veränderungen der Endothelzellen in Kapillaren diskutiert. Histologisch wird eine obliterative Endarteriitis beschrieben.

Radiobiologie der Osteoradionekrose



[Marx 1985]

Einleitung

Aufgrund der histopathologisch nachgewiesenen Hypovaskularität und Hypozellularität sowie der daraus resultierenden Hypoxie bezeichnet Marx [1983] derartig geschädigte Bereiche als „**3 H-Gewebe**“. Zellzykluszeiten normaler Endothelien von 47-230 Tagen unterstützen ferner die Annahme, dass Gewebs- und Organveränderungen, die nach großer Latenzzeit auftreten, durch Schädigungen der Endothelzellen verstärkt werden. Veränderungen der Endothelien nach Bestrahlung sind somit ein wichtiger, wenn auch nicht der einzige, Pathomechanismus für das Entstehen später Gewebs- und Organveränderungen.

Gewebsreaktion nach Radiatio

→ Hypovaskularität + Hypozellularität + Hypoxie

Bis 6 Wochen: Proliferationshemmung, Entzündung

Bis 6 Monate: Reparationsvorgänge

Bis 1 Jahr: Progression des Kapillarverlustes

Bis 5 Jahre: Weitere Progression der „3 H“ ggf. Spontanulcera

Ab 5. Jahr Verlangsamte Progression

Zeitablauf der Bestrahlungsfolgen

- **akute Phase (bis 6. Monat)**
Mucositis, ORN 1, stumme? Accumulation
- **subakute Phase (bis 2. Jahr)**
Persistenz + Progredienz
- **chronische Phase (bis 5. Jahr)**
Parenchymzerstörung, Infekteresistenz, Hypoperfusion
- **Spätphase (ab 6. Jahr)**
Alterung, Zweit-TU

Einleitung

Für betroffene Patienten stellen Spätkomplikationen nach Strahlentherapie ein Problem dar, da nach Applikation einer bestimmten Energiedosis die Strahlenreaktion in einem Gewebe eigengesetzlich und bis zu einem bestimmten Endpunkt abläuft, ohne dass zumeist eine therapeutische Beeinflussung möglich ist. Strahlenschäden verlaufen lange nach Beendigung der Radiotherapie progredient, da geschädigte Zellen nicht replikationsfähig sind und die Replikation gesunder Zellen durch die unzureichende Vaskularisierung behindert wird. Der geringe Sauerstoffgradient führt zu Kollagenmangel und vermehrter Fibrosierung des bestrahlten Gewebes. Die Sauerstoffspannung im Zentrum eines ansonsten gesunden Bestrahlungsbereichs kann nur 5 bis 10 mmHg betragen (normal = 50 bis 60, Problemwunden haben < 20 mmHg) [Marx und Johnson 1987].

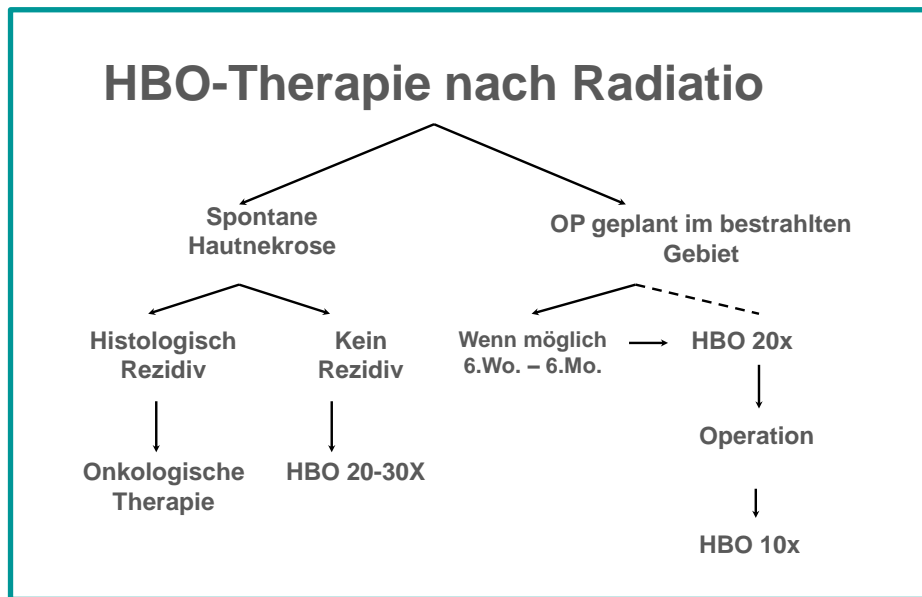
Strahlenwirkung auf Knochengewebe

Knochen adsorbieren aufgrund ihrer 1,8fach höheren Dichte eine größere Strahlendosis als Weichteilgewebe. Die Strahlung verändert die vaskulären und zellulären Knochenkomponenten gleichermaßen. Hohe Strahlendosen zerstören die Blutgefäße zwischen Periost und Knochenoberfläche mit konsekutiver Osteonekrose. [Marx et al. 1987, Mounsey et al. 1993, van Merkesteyn et al. 1995]. Auch stören sie die Balance zwischen osteoklastischem Knochenabbau und osteoplastischem Aufbau zu Ungunsten der Osteoblasten mit der Folge einer Osteoporose, die üblicherweise 4 Monate bis mehrere Jahre nach der Bestrahlung manifest wird.

Besonders häufig werden Nekrosen in den folgenden Arealen beobachtet:

- **Mandibula**, insbesondere nach Radiotherapie von Weichteiltumoren im Kopf-Hals-Bereich. Die Mandibula adsorbiert aufgrund ihrer höheren Dichte mehr Strahlung als die Maxilla und tendiert wegen der schlechteren Vaskularisierung leichter zur Nekrotisierung.
- **Rippen, Klavikel und Sternum** nach thorakaler Radiotherapie,
- **Schädel** nach Bestrahlung eines Hirntumors oder eines Weichteiltumors der Kopfhaut,
- **Wirbelsäule** infolge Bestrahlung von Rückenmarkstumoren,
- **Becken und Femurkopf** nach Bestrahlung von Beckentumoren

Therapie der ORN mit HBO



Konventionelle Therapiemodalitäten versagen bei der Strahlennekrose, da eine ausreichende Versorgung der devaskularisierten Gewebe mit Nährstoffen, Medikamenten und Sauerstoff nicht möglich ist. Sehr schmerzhaftes Strahlenulzera erfordern den Einsatz hochpotenter Analgetika, die zur Suchtentwicklung führen können. Rekonstruktive Eingriffe zeichnen sich durch hohe Mißerfolgsraten und Wundheilungsstörungen aus.

Die enttäuschenden Ergebnisse konventioneller Maßnahmen führten zum versuchsweisen Einsatz der HBO bei Radionekrosen, da sie den Gewebe- pO_2 auf normale Werte anhebt und die Kollagenbildung im Wundrandgebiet stimuliert, die ihrerseits die Mikrovaskularisierung anregt. Die verbesserte Durchblutung fördert die Reepithelialisierung kleiner Ulzera und verbessert das Angehen von Transplantaten und gestielten Lappen. Gewebesauerstoffstudien ergaben nach acht HBO-Behandlungen eine **messbare Angioneogenese**, die nach 20 Anwendungen 80% bis 85% der Gefäßversorgung unbestrahlter Gewebe erreichte und auch nach Therapieabbruch auf diesem Niveau verharrte [Marx et al. 1985].

Therapie der ORN mit HBO

Der HBO-Behandlung von Radionekrosen liegen die gleichen Überlegungen zugrunde wie bei Wundheilungsstörungen. Gelegentlich sind Knochenimplantate zur Rekonstruktion bei Radionekrose unumgänglich. Larsen et al. [1997] bestrahlten Rattentibiae in tumorzerstörender Dosierung und führten anschließend beidseitig Knochen transplantationen durch. Im Vergleich zur kontralateralen Kontrollseite steigerte die adjuvante HBO den Grad der histologischen Implantatintegration.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen und klinische Studien bis zur Evidenzklasse 1b belegen, dass Spätkomplikationen nach Strahlentherapie mit hyperbarer Oxygenierung wirksam behandelt werden können. [Clarke et al. 2003; Curi et al. 1997, 2000; David et al. 2001; Granström 1996, Hao et al. 1999; Harding et al. 2008; Jamil et al. 2000; Kaur et al. 2009; Marx 1983, 1985, 1987; Vudiniabola et al. 2000]

Durch frühzeitigen Einsatz von HBO werden die Erfolgsaussichten der plastischen Deckung von Defekten erheblich verbessert. Möglicherweise kann bei kleineren Defekten sogar auf eine Operation verzichtet werden. Marx et al. [1990] sehen in derartigen Fällen etwa 30-40 präoperative HBO-Einheiten nach dem Problemwundenschema vor. Postoperativ sind weitere 10 Therapieeinheiten vorzusehen, um die Einheilung von Transplantationsgewebe zu fördern.

Druckkammerzentrum im Klinikum Traunstein

Die Druckkammer in Traunstein entspricht allen nationalen und internationalen technischen Anforderungen – z.B. Deutsche Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM e.V.) und Verband Deutscher Druckkammerzentren (VDD e.V.) – und ist entsprechend nach DIN-ISO zertifiziert. Als medizinisches Großgerät fällt sie unter das Medizinproduktegesetz (MPG) und unterliegt strengen jährlichen Sicherheitskontrollen durch den TÜV. Alle Systeme sind mehrfach abgesichert. Die Druckkammer kann auch bei Stromausfall sicher weiter betrieben werden.



Die Überwachung: Über eine Video- und Kommunikationsanlage haben wir mit den Patienten ständig Sicht- und Sprechkontakt. Körperfunktionen (EKG, Blutdruck, Atmung, Sauerstoffdruck im Blut) können laufend überwacht werden. Im Notfall kann unser für die Anwendungen im Überdruck zertifizierter Arzt in weniger als 1 Minute in der Druckkammer sein und Patienten jederzeit hinaus begleiten.

Das Druckkammer-Team

Jede Behandlung wird von einem Team aus drei dafür zertifizierten Fachleuten betreut:

- Arzt mit Ausbildung in Tauch- und Überdruckmedizin sowie Ausbildung in Notfall- oder Intensivmedizin
- Arzthelfer/in mit Zusatzausbildung für Tauch- und Überdruckmedizin (med. Assistentin für Hyperbarmedizin)
- Druckkammerbediener/in
- Sowie 1 Anästhesie- oder Intensivkrankenschwester/ -pfleger mit Zusatzausbildung in Tauch- und Überdruckmedizin (intensivmedizinischer Assistent für Hyperbarmedizin) bei intensivpflichtigen Notfallbehandlungen

Die Ausbildung aller Mitarbeiter ist nach den Standards der Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM e.V.) und des Verbandes Deutscher Druckkammerzentren (VDD e.V.) überprüft und zertifiziert.

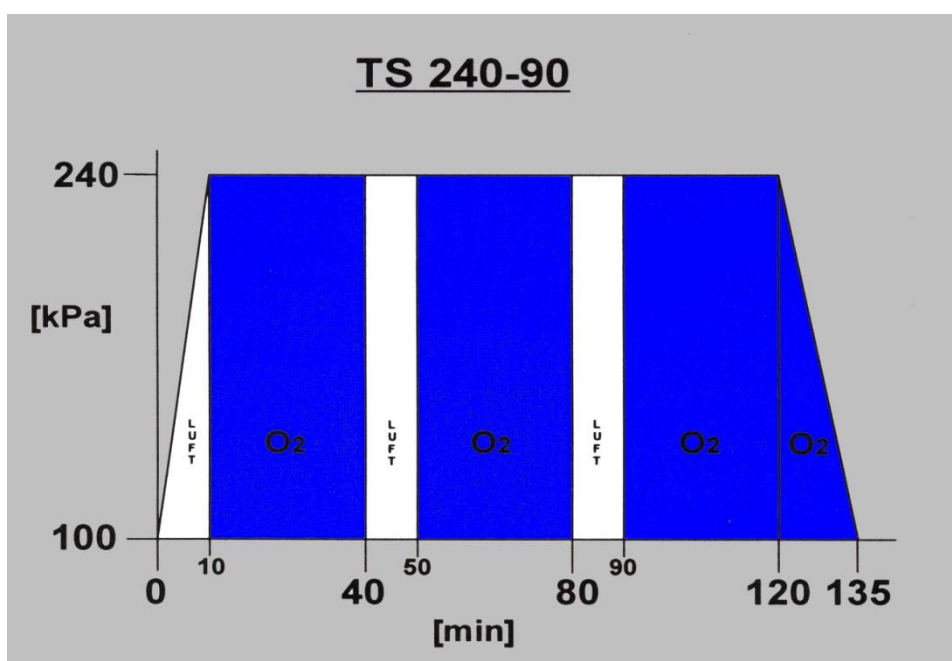
Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (ICPM) führt HBO unter No. 8-761 ICPM



Der Behandlungsablauf im Druckkammerzentrum im Klinikum Traunstein

Nach eingehender Voruntersuchung und Sicherung der Behandlungsindikation zeigen wir dem Patienten die Druckkammer und beantworten alle offenen Fragen. Nach Dokumentation der Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung behandeln wir nach dem unten wiedergegebenen Therapieschema 90 Minuten lang mit 100% Sauerstoffatmung bei 240 kPa (oder ca. 2,4 Atmosphären) Druck.

Bei der ersten Behandlung werden Patienten von uns in der Druckkammer begleitet. Sie sind nie allein in der Druckkammer. Über eine Schleuse (Vorkammer) können wir in weniger als 1 Minute in der Druckkammer sein. Über diese Vorkammer können wir – sollte es nötig sein – zu jedem Zeitpunkt Patienten aus der Druckkammer hinaus begleiten.



Tumoracceleration durch HBO?

Die Frage nach einer möglichen **Förderung von Tumorwachstum und -beschleunigung**, Förderung von Metastasierung und Förderung von Rezidiven wurde eingehend in vitro, tierexperimentell und in klinischen Studien untersucht (Literatur bitte anfordern).

Schlussfolgerung aus den Tierversuchen mit einer großen Bandbreite von Tumor-Typen und Histologie: kein oder sogar reduzierender Effekt der HBO auf Tumorwachstum oder Metastasierung

Schlussfolgerung aus klinischen Untersuchungen zur Tumoracceleration:

Studien, die einen wachstumsfördernden Effekt der HBO zeigen, umfassen 72 Patienten.

Studien mit keinem oder sogar wachstumshemmendem Effekt der HBO umfassen > 3000 Patienten.

Wegen Bedenken, dass die HBO die Wahrscheinlichkeit von Tumorrezidiven oder Metastasen bewirken könnte, sollte man Patienten, die Aussicht auf Linderung durch HBO haben, diese Therapie nicht vorenthalten [Chong et al. 2004; Feldmeier et al., 2003 (Metaanalyse = Evidenzklasse 1b); Almeling et al. 1996]

Evidenzlevel Strahlencystitis: 2

Evidenzlevel bei drohender Zystektomie: 1

Fazit

Die HBO ist eine sichere und effektive **adjuvante** Behandlungsform.

Wir prüfen die Behandlungsindikation in **enger** Zusammenarbeit und Abstimmung mit den behandelnden Ärzten.

Wir veranlassen die Kostenübernahme-Anträge, den Transport der Patienten und die Organisation der Behandlung.

Wir stehen Ihnen für Fragen zur Behandlung und zu einzelnen Indikationen jederzeit gern zur Verfügung.



Sprechen Sie uns an!

**Druckkammerzentrum im Klinikum Traunstein
Institut für hyperbare Sauerstoffbehandlung und
Tauchmedizin**

Dres. med. Heiden

Cuno-Niggli-Straße 3
D-83278 Traunstein

Telefon: +49 (0)861 159 67

Fax: +49 (0)861 158 89

www.hbo-traunstein.de

mail@hbo-traunstein.de



Literatur 1 - Metaanalysen

Bennett MH(1), Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. **Cochrane Database Syst Rev.** 2016 Apr 28;4:CD005005. Doi 10.1002/14651858.CD005005.pub4
Cochrane report

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

Feldmeier JJ, NB Hampson: a systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. **UHM** (2002) 29: 4-30
n = 190 Fälle pos

Souday V.: Radionecrosis International consensus conference on hyperbaric medicine, ECHM, Lille 2016

Piesold JU., Al-Nawas B., Grötz KA.: AWMF S2 **Leitlinie** Osteoradionekrose MKG 2008.

Nabil S, Samman N.: Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2011 Mar;40(3):229-43. Epub 2010 Nov 5

Myers RAM, Marx RE: Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. **NCI Monogr** 1990; 9: 151-157
HTA

Shaw RJ, Dhanda J. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part I: treatment. **Br J Oral Maxillofac Surg** (2010), doi:10.1016/j.bjoms.2009.10.036

Shaw RJ, Butterworth C. Hyperbaric oxygen in the management of late radiation injury to the head and neck. Part II: prevention. **Br J Oral Maxillofac Surg** (2010), doi:10.1016/j.bjoms.2009.11.016

Literatur 2 – RCT, Fallserien, Kohorten

Clarke, D, Tenorio, C, Dominguez, L, Toklu, AS, Hussey, J: TREATMENT OF RADIATION NECROSIS WITH HYPERBARIC OXYGEN: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL *Undersea and Hyperbaric Medicine* 2003; **31** (Suppl) RTC

Curi, M.M., Dib, L.L., Kowalski, L.P.: Management of refractory osteoradionecrosis of the jaws with surgery and adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 29, 430 (2000). N = 18

Curi, M.M., Dib, L.L.: Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 55, 540 (1997). N = 104

David LA. et al.: Hyperbaric Oxygen Therapy and Mandibular Osteoradionecrosis: A Retrospective Study and Analysis of Treatment Outcomes *J Can Dent Assoc* 2001; 67:384 n = 75

Granström, G.: The swedish experience with adjunctive HBO in the treatment of osteoradionecrosis. *Quelle ?* (1996): 1-15. Kontr. n = 35

Hao SP. et al.: Systematic management of osteoradionecrosis in the head and neck. *Laryngoscope* 1999;109: 1324 – 8 n = 33

Harding SA, Hodder SC, Courtney DJ, Bryson PJ.: Impact of perioperative hyperbaric oxygen therapy on the quality of life of maxillofacial patients who undergo surgery in irradiated fields. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jul;37(7):617-24. n = 66

Jamil MU. Et al.: Hyperbare Sauerstofftherapie – klinische Anwendung in der Behandlung von Osteomyelitis, Osteoradionekrose und der Wiederherstellungschirurgie des vorbestrahlten Unterkiefers *MKG Chir* 2000; 4: 320-3 n = 28

Kaur J, Hay KD, Macdonald H, Rich AM.: Retrospective audit of the use of the Marx Protocol for prophylactic hyperbaric oxygen therapy in managing patients requiring dental extractions following radiotherapy to the head and neck. *N Z Dent J*. 2009 Jun;105(2):47-50 n = 29

Larsen PE: Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol involving adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofacial Surg* 55 (1997), 967-971

Literatur 2 – RCT, Fallserien, Kohorten

Marx RE, D.D.S.,* and Robert P. Johnson, D.D.S Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance Scan ORAL MED ORAL PATHOL 1987;64:379-90

Marx RE: Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 283-288

Marx, R.E., R.P. Johnson, S.N. Kline.: Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. JADA 111 (1985):49-54. RCT

Metselaar M, Dumans AG, van der Huls MP, Sterk W, Feenstra L.: Osteoradionecrosis of tympanic bone: reconstruction of outer ear canal with pedicled skin flap, combined with hyperbaric oxygen therapy, in five patients. J Laryngol Otol. 2009 Oct;123(10):1114-9. Epub 2009 Jul 16 n = 5

Mounsey, R.A., D.H. Brown, T.P. O'Dwyer, P.J. Gullane, G.H. Koch: Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of mandibular osteoradionecrosis. Laryngoscope 103 (1993), 605-608. n = 41

Sawhney R(1), Ducic Y.: Management of pathologic fractures of the mandible secondary to osteoradionecrosis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Jan;148(1):54-8. n = 37

Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN: Hyperbaric oxygen in the therapeutic management of osteoradionecrosis of the facial bones. Int J Oral Maxillofac Surg. 2000 Dec;29(6):435-8 n = 14

Literatur 3 – Effekte der HBO

Almeling M., W. Welslau, C. Plafki, M. Lerch: Does hyperbaric oxygen (HBO) have a cancer promoting effect. *Strahlenther Onkol* 172; Suppl II (1996), 30-31.

Bakker, D. J. Hyperbaric oxygen therapy: Past, present and future indications. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1992; 95-105

Chong, -K-T; Hampson, -N-B; Bostwick, -D-G; Vessella, -R-L; Corman, -J-M : Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer: implications for the treatment of radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU-Int.* 2004; 94: 1275-8

Feldmeier J(1), Carl U, Hartmann K, Sminia P.: Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med.* 2003 Spring;30(1):1-18

Feldmeier JJ, NB Hampson: a systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *UHM* (2002) 29: 4-30
Metaanalyse n = 190 Fälle pos

Granström et al.: Tumor recurrence and new tumor development after HBO-treatment; A prospective clinical study *Proc. XXII EUBS-meeting, Rome im Druck* 1996

Hasleton PS, Carr, N, Schofield, PF, VASCULAR CHANGES IN RADIATION BOWEL DISEASE. *Histopathology* 9 (1985), 517-534

Knighton DR, Hunt TK, Shenestuhl H et al: Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages, *Science* 1983, 221, 1283-1289

Knighton DR, Silver IA, Hunt TK: Regulation of wound healing angiogenesis: effect of oxygen and inspired oxygen concentrations, *Surgery*, 1981, 90, 262-270

Marx, R.E., W.J. Ehler, P. Tayapongsak, L.W. Pierce: Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissues. *Am J Surg.* 1990; 160: 519-524