

Wann ist eine Strahlentherapie bei gutartigen Erkrankungen sinnvoll?

Zum Einsatz von Strahlen bei Fersensporn & Co.

Strahlen werden nicht nur bei bösartigen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Auch im Fall von Fersensporn, Tennisellenbogen oder Morbus Dupuytren kann eine Strahlentherapie hilfreich sein, aber hier ist sie im therapeutischen Angebot sehr viel weniger präsent. Einen Überblick über die damit verbundenen Möglichkeiten und Grenzen bot eine Fortbildung der Klinik für Radio-Onkologie des Universitätsspitals Zürich, ergänzt durch ein Update zur Arthrosetherapie.

Christine Mücke

Schon seit Jahrzehnten wird die Strahlentherapie auch bei gutartigen Erkrankungen eingesetzt, ohne dass dazu entsprechende Evidenz vorlag. «Aber in den letzten Jahren sind gute randomisierte Studien gemacht worden», sagte Prof. Dr. Guckenberger, Universitätsspital Zürich. Wesentlichen Anteil daran hatte Prof. Dr. M. Heinrich Seegenschmiedt aus dem Strahlencentrum Hamburg, der sich seit 1995 in der Arbeitsgruppe «Gutartige Erkrankungen» der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) dem Einsatz der Strahlen bei gutartigen und entzündlichen Erkrankungen widmet. 1995 entstanden in Deutschland die ersten nationalen Konsensusleitlinien, die regelmässig überarbeitet zurzeit als «S2e Leitlinie Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen» zur Verfügung stehen (siehe *Kasten 1*). Mit zunehmendem Wissen hat der Einsatz der Strahlentherapie bei entzündlichen, degenerativen, hyperproliferativen sowie funktionellen Erkrankungen einen deutlichen Zuwachs zu verzeichnen. Dieser betrug von 1999 bis 2004 in Deutschland insgesamt 86 Prozent. Eine Auswertung am Strahlencentrum Hamburg von 2009 bis 2013 zeigt, dass die grösste Zunahme bei degenerativen Gelenkbeschwerden und hyperproliferativen Erkrankungen stattfand.

Unter den entzündlichen Veränderungen haben die aktivierten Arthrosen mit fast 40 Prozent den grössten Anteil, danach folgen Fersensporn (25%) und Periarthropathien der Schulter (21%). Bei Patienten mit schmerzhaften Gelenkbeschwerden gibt die Anamnese wesentliche Hinweise auf Art und Ausprägung der Schmerzen. Etwa das Schmerzprofil, die Funktion, auch berufliche Anforderungen oder (sportliche) Hobbys gehören dazu. Aber auch die Ursache ist zu hinterfragen: Ist die Entzündung sekundär? Liegt eine Fraktur oder ein Trauma zugrunde? Wie sieht es mit Differenzialdiagnosen aus? Wichtig: Eine Strahlentherapie kommt nicht in einer primären Schmerzsituation infrage – nicht nur wegen der Möglichkeit einer Spontanremission, sondern es sollten zunächst auch andere Interventionen (Ruhigstellung, Kühlung, Injektionen, ggf. Stosswellentherapie etc.) versucht werden.

Zeitfenster beachten

«Tritt nach 3 bis 6 Monaten keine Besserung ein, sollte eine Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden, denn in vielen Studien wird deutlich, dass das Zeitfenster zwischen 6 und 12 Monaten für eine Strahlentherapie optimal ist. Bei Schmerzen, die länger als 1 Jahr bestehen, ist mit einem schlechteren

Ansprechen auf Strahlen zu rechnen», erklärt Seegenschmiedt.

Als Indikationen für eine Strahlentherapie bei schmerzhaften Prozessen gelten:

- ❖ Gelenkschmerzen (mit behinderter Normalfunktion), die sich als refraktär gegen konventionelle Behandlungen erwiesen haben;
- ❖ eine funktionelle Inoperabilität oder Ablehnung einer Operation;
- ❖ lange Wartezeit bis zur geplanten Operation;
- ❖ Kontraindikationen gegen andere Behandlungen.

Antientzündlich oder inflammatorisch – die Dosis macht's

Die immunmodulierenden Eigenschaften der Strahlen unterscheiden sich je nach Dosis: Im Niedrigdosisbereich (Einzeldosis < 1 Gy, Gesamtdosis < 12 Gy, nur perkutan) wirken sie antientzündlich. Im Hochdosisbereich (Einzeldosis 1,8–2 Gy; Gesamtdosis > 30 Gy; perkutan und interstitiell) der Therapie maligner Tumoren hingegen haben sie inflammatorische Effekte.

Die lindernde Wirkung einer Niedrigdosisbestrahlung bei schmerzhafter Arthrose erklärt Seegenschmiedt mit zellulären und molekularen Effekten, die via Endothel auf Makrophagen und Leukozyten gerichtet sind. So erfolge etwa im Niedrigdosisbereich eine Dämpfung der Zellaktivität (Down-Regulation), wodurch – ähnlich wie bei Medikamenten – apoptotische Reaktionen angestossen werden, die die Entzündung gezielt reduzieren: «Im Vergleich zu oralen Medikamenten, von denen wir gar nicht genau wissen, wie sie das Zielgebiet erreichen, sind Strahlen weitaus gezielter und haben weniger Nebenwirkungen.» Lokoregionaler Zugang, schneller Abbau der Entzündung und die nachhaltige Wirkung der Niedrigdosisradiotherapie seien die

Kasten 1:

Aktualisierte Leitlinien 2015

Die im Springer-Verlag erschienene Leitlinie befasst sich mit Indikationsstellung, Dosis und Bestrahlungstherapie ausgewählter gutartiger Erkrankungen, unter anderem von Morbus Dupuytren, Morbus Ledderhose, Keloiden und Induratio penis plastica (1). Für die meisten davon gibt es in der Literatur umfangreiche Evidenz, dass die Strahlentherapie eine schonende und effektive Behandlungsoption darstellt (siehe auch *Tabelle 1*). Die Evidenzlevel variieren von 2c bis 4, die Empfehlungsgrade von A bis C. Somit kann eine Strahlentherapie im Rahmen interdisziplinärer Behandlungskonzepte für die meisten der genannten Erkrankungen empfohlen werden, sei es als primärer Ansatz, als wirkungsvolle Alternative oder Ergänzung zu anderen Therapieoptionen.

Erkrankung	Evidenzgrad	Empfehlung
agressive Fibromatose	II	B
Keloide und hypertrophe Narben	II	B
schmerzhafte degenerative Gelenkerkrankungen = aktivierte Arthrose	II-III	B-C
schmerzhafte Insertionstendinopathie	II-III	B-C
Morbus Dupuytren (Handfläche)	II-III	B-C
Morbus Ledderhose (Fusssohle)	III	C

Evidenz- und Empfehlungsgrade lehnen sich an das Schema des Oxford Centre of Evidence-Based Medicine für die Therapie von Erkrankungen an. Studien der Klasse Ia haben die höchste Evidenz, Studien der Klasse IV die geringste. Je besser der Evidenzgrad, desto besser ist die wissenschaftliche Begründbarkeit für eine daraus abgeleitete Therapieempfehlung, die Empfehlungen Grad A, B, C und D bedeuten «soll/sollte/kann durchgeführt werden» beziehungsweise «die Entscheidung ist offen».

Radiotherapy for Non-Malignant Disorders, Editors: Michael Heinrich Seegenschmiedt MD, Hans-Bruno Makoski MD, Klaus-Rüdiger Trott MD, Luther W. Brady MD, ISBN: 978-3-540-62550-6 (Print) 978-3-540-68943-0 (Online)

Vorteile einer Strahlentherapie, fasst der Experte zusammen. Und falls erforderlich, ist auch eine Wiederholung möglich.

Auswirkungen auf DNA und Erbgut?

Vor dem Entscheid für eine Strahlentherapie müssen allfällige Risiken und Nebenwirkungen sorgfältig in Betracht gezogen werden. Denn trotz der extrem kurzen Einwirkung der Strahlen werden in den Geweben nicht nur relativ kurzfristig einsetzende Reparaturmechanismen, sondern vor allem auch langfristige biologische Effekte angestoßen (*Abbildung 1*). Sowohl Nebenwirkungen als auch eine Tumorinduktion könnten sich mit grosser Latenz bemerkbar machen und je nach Alter des Patienten auch Jahrzehnte später noch relevant sein, betonte Dr. Nicolaus Andratschke, Universitätsspital Zürich.

Genetisches Risiko vor allem bei Älteren zu vernachlässigen

Insgesamt ist das Krebsrisiko abhängig von der Strahlendosis, vom exponierten Organ, vom Volumen des bestrahlten Gewebes sowie vom Alter der Betroffenen. Diese Überlegungen sind vor allem für Patienten mit Kinderwunsch relevant. Für die mehrheitlich bereits über 50 Jahre alten Patienten, die zur Bestrahlung gutartiger Veränderungen kommen, seien sie jedoch zu vernachlässigen, so Andratschke. Grundsätzlich sei die Strahlenempfindlichkeit bei Jüngeren grösser, zudem das Lebenszeitrisko aufgrund der noch längeren Lebenszeit höher.

Wenn es um die Bestrahlung wegen gutartiger Erkrankungen geht, werden Grenzwerte, ab denen sicher mit einer Tumorinduktion zu rechnen ist (deterministischer Effekt), nicht erreicht. Allerdings hat prinzipiell jede Strahlenbelastung tumorinduzierendes Potenzial, das jedoch nicht zwingend auch zu einem Tumor führt (stochastischer Effekt) – hierfür gibt es keinen Grenzwert. «Zur Abschätzung des Gesamtrisikos einer Tumorinduktion versuchen wir, die Wirkung einer applizierten Strahlendosis über die effektive Dosis zu beurteilen», erklärte der Experte. Die effektive Dosis setzt sich zusammen aus Äquivalenzdosis und – aufgrund unterschiedlicher Strahlensensitivität – organspezifischem Wichtungsfaktor. Am Beispiel der Bestrahlung eines Fersenspornis

Biologische Effekte von Bestrahlung

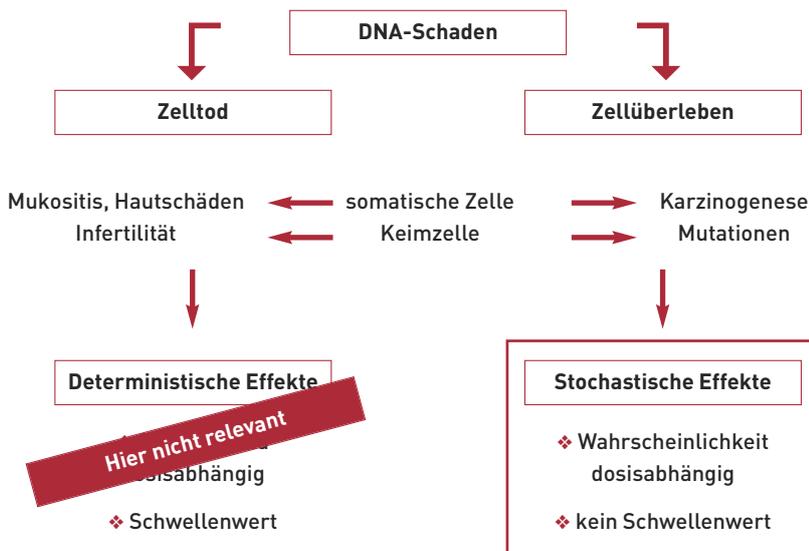


Abbildung 1: Auch eine kurze gezielte Bestrahlung kann mit langfristigen Auswirkungen einhergehen. Jede Strahlenbelastung hat tumorinduzierendes Potenzial, das jedoch nicht zwingend auch zu einem Tumor führt.



So sehe ich das

Dr. med. Adrian Forster, Kantonsspital Winterthur

Meiner Erfahrung nach sind die besten Indikationen für eine Strahlentherapie bei gutartigen Erkrankungen einerseits entzündliche Erkrankungen im engeren Sinne, nämlich Enthesitiden im Rahmen von Spondyloarthritis, typischerweise Ferse, welche auf die medikamentöse Therapie wie TNF-Hemmer nicht ansprechen, andererseits diffuse proliferative Erkrankungen, insbesondere die plantare Fibromatose – Morbus Ledderhose –, wenn diese zu ausgedehnt ist, um sie mittels Steroidinfiltration anzugehen. An zweiter Stelle stehen für mich polyartikulär stark aktive Fingerpolyarthrosen. ❖

Die optimale Patientenselektion

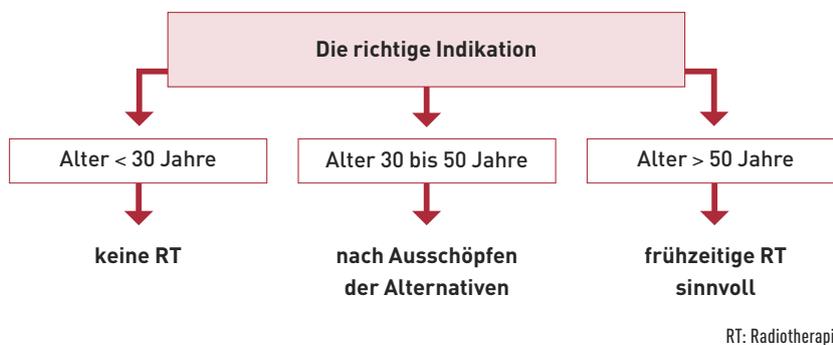


Abbildung 2: Bei grundsätzlich richtiger Indikation orientiert sich die Entscheidung für oder gegen eine Strahlentherapie am Alter.

mit $6 \times 0,5$ Gy zeigte Andratschke, dass die effektive Dosis auch ohne Strahlenschutzmassnahmen mit 0,0015 Sievert niedrig und das additive genetische Risiko in diesem Fall verschwindend gering ist. Zum Vergleich: Die Strahlenbelastung eines Abdomen-CT liegt bei 0,02 Sievert.

«Das genetische Risiko ist bei den meisten Strahlenbehandlungen gutartiger Erkrankungen nicht relevant.»

Das Risiko einer Tumorinduktion als Spätfolge wird ähnlich abgeschätzt. Altersabhängig liegt das Lebenszeitrisko wiederum im Fall einer Fersenspornbestrahlung zwischen 0,009 (Risiko bei Bestrahlung mit 50 Jahren) und 0,005 Prozent (Risiko bei Bestrahlung im Alter von 70 Jahren) sehr niedrig. Bei einer Palmarfibromatose (10×2 Gy) liegt die effektive Dosis bei 0,25 Sievert

und das Risiko mit 0,1 beziehungsweise 0,05 Prozent bereits etwas höher. Vor dem Hintergrund eines allgemeinen Lebenszeitriskos für eine Krebserkrankung von 20 bis 25 Prozent ist diese Risikoerhöhung jedoch praktisch nicht nachweisbar.

Eine gute Patientenselektion ist entscheidend

Im Vergleich zu den gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken, die etwa mit einer Vorbehandlung durch NSAR einhergehen, ist die Strahlenbehandlung eine sichere Methode – für den richtigen Patienten mit der richtigen Indikation (siehe *Abbildung 2*), so das Fazit von Andratschke: «Unter 30 Jahren ist die Risikoabschätzung schwierig, da sehen wir im Moment von einer Strahlentherapie ab. Bei Patienten über 50 Jahre ist ein früher Einsatz der Strahlentherapie sinnvoll und das Risikoprofil zu rechtfertigen. Dazwischen

wird die Indikation bei uns sehr vorsichtig und erst nach Ausschöpfung der Alternativen gestellt.»

Die eher konservative Indikationsstellung zur Strahlentherapie am USZ bestätigte Guckenberger in der anschließenden Frage- und Antwortrunde: «Auch wenn die Zahlen eine andere Einschätzung erlauben und das Risiko absolut und relativ vertretbar ist, behandeln wir junge Patienten nicht. Wir konzentrieren uns auf ein Patientenkollektiv, bei dem wir keine relevanten Risiken sehen.»

Strahleneinsatz bei Fibromatosen: vom Morbus Dupuytren ...

Wenn bei Fibromatosen eine Indikation zur Strahlentherapie vorliegt, fasste Guckenberger im nächsten Vortrag zusammen. Er begann mit dem Morbus Dupuytren, einer proliferativen Erkrankung der Fibroblasten mit hoher Prävalenz. Ihr Altersgipfel liegt bei 50 bis 60 Jahren, sie ist deutlich häufiger bei Männern. Bekannt sind als Risikofaktoren unter anderem genetische und Umweltfaktoren, Alter, Tabak- und Alkoholkonsum sowie assoziierte Erkrankungen wie Diabetes oder Krebs – dennoch bleibt der genauere Zusammenhang noch weitgehend unklar.

Vorliegen und Ausmass einer allfälligen Kontraktur sind wichtige Kriterien für das therapeutische Vorgehen. Im klinisch fortgeschrittenen Stadium mit relevanten, schmerzhaften Kontrakturen und beeinträchtigter Lebensqualität wird chirurgisch interveniert. Im intermediären Stadium kann als einzige nicht chirurgische Option Kollagenase injiziert werden – eine effektive Massnahme, trotzdem bleiben bei einem Drittel der Patienten residuelle Kontrakturen und Bewegungseinschränkungen. Eine Strahlentherapie ist im frühen proliferativen Stadium der Erkrankung ohne relevante Kontrakturen indiziert, mit dem Ziel, die Progression zu stoppen. Die beste Studie dazu stammt aus Erlangen; sie umfasst 135 Patienten im Frühstadium mit progredienter Erkrankung über mindestens 6 Monate. Diese wurden mit 10×3 Gy in zwei Serien bestrahlt. Je früher ein Krankheitsstopp erzielt werden konnte, desto höher die Möglichkeit einer langfristigen Stabilisierung, so Guckenberger weiter – in der Studie gelang das nach 13 Jahren in 70 bis 87 Prozent der Fälle.

Und die Beschwerden? Zwei Drittel der Patienten erfuhren eine Linderung, bei 14 Prozent blieben die Beschwerden unverändert, und bei 20 Prozent kam es zur Progression. Die Spätetfekte der Strahlentherapie waren relativ mild und wahrscheinlich der normalen Hautalterung vergleichbar, berichtete der Experte. Überdies konnte trotz Bestrahlung im weiteren Verlauf erfolgreich operiert werden (erforderlich in 42 Fällen).

... bis Morbus Ledderhose und Morbus Peyronie

Bei einer Fibromatose der Plantar-Aponeurose (Morbus Ledderhose) sind Kontrakturen seltener, im Vordergrund stehen Schmerzen und Einschränkungen der Gehfähigkeit durch die knotigen Veränderungen. Analog zum Morbus Dupuytren wird vorzugsweise in frühen Stadien bestrahlt, lokalisiert in

10 Sitzungen. Damit können Progression und Schmerzen bei über 80 Prozent der Patienten kontrolliert werden.

Eine weitere Option für den Einsatz von Strahlen kann der seltenere Morbus Peyronie sein. Er stellt für die Betroffenen eine sehr grosse Belastung dar und hat seinen Häufigkeitsgipfel im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. In den aktuellen AUA-Leitlinien werde die Strahlentherapie zwar nicht empfohlen, aber es gebe eine ganze Reihe von Untersuchungen – viel mehr als bei einigen anderen Indikationen, berichtete Guckenberger. So zeigen aktuelle Studien bei 29 bis 75 Prozent der Behandelten eine Verbesserung – sei es eine Reduktion der Schmerzen (56–100%) oder der Deviation (11–78%). Wichtig ist auch hier eine frühe Indikationsstellung: Liegt erstmal eine grössere Deviation vor, bildet sie sich nicht mehr zurück.

Fazit: Bei den drei genannten hyperproliferativen Fibromatosen sollte die Anwendung von Strahlen früh erwogen werden – jedoch nur bei progredienten Erkrankungen, da grundsätzlich die Möglichkeit einer Spontanremission besteht. Solange keine oder allenfalls geringe funktionelle Einbussen vorliegen, kann bei einer relevanten Zahl von Patienten mit einer Strahlentherapie die Erkrankung zum Stillstand gebracht und ein chirurgisches Verfahren verhindert werden, fasste Guckenberger zusammen. ❖

Christine Mücke

Quelle: Symposium Strahlentherapie: Unerwartete Hilfe bei Fersensporn, Tennisellenbogen und Morbus Dupuytren; 14. Januar 2016, Universitätsspital Zürich.