

Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn
<http://www.ssk.de>

**Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der
Strahlentherapie zur Überprüfung des
Behandlungserfolges**

Empfehlung der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 251. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 25.10.2011

Inhaltsverzeichnis

Empfehlung.....	3
Wissenschaftliche Begründung.....	5
1 Einführung.....	5
2 Begriffsbestimmungen und Definitionen.....	7
2.1 Deterministische Effekte der Strahlenexposition	7
2.1.1 Frühe Nebenwirkungen.....	9
2.1.2 Späte Nebenwirkungen.....	9
2.1.3 Konsekutive Späteffekte	10
2.1.4 Ultraspäte Strahlenfolgen.....	10
2.1.5 Einflussfaktoren	10
2.2 Strahleninduzierte Tumoren.....	13
2.2.1 Direkte Strahlenwirkung	13
2.2.2 Indirekte Strahlenwirkung.....	13
3 Nachsorgezeitraum und –intervalle.....	13
3.1 Nachsorgezeitraum.....	13
3.2 Nachsorgeintervalle	15
4 Organisation der Nachsorge.....	15
4.1 Nachsorge durch die behandelnde Einrichtung.....	16
4.2 Übertragung der Nachsorge an andere.....	16
5 Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkungen - Datenbanken	17
5.1 Dokumentation des Behandlungserfolges.....	17
5.2 Dokumentation von Nebenwirkungen	17
5.3 Erfassung von Folgetumoren	18
6 Umsetzung des Nachsorgekonzepts.....	19
Literaturverzeichnis	19

Empfehlung

Die Nachsorge von Patienten nach einer Strahlenapplikation zur Überprüfung des Behandlungserfolges ist nicht nur ein essentieller Bestandteil der individuellen Behandlung, sondern auch der Qualitätssicherung der angewandten Therapiemethode. Die Ergebnisse der Nachsorge dienen dabei der Optimierung des Verfahrens und stellen eine der Grundlagen für dessen Rechtfertigung nach der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) dar. Daher wird die Nachsorge von der Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung „Strahlenschutz in der Medizin“ (RL StrlSch Med) in die Verantwortung des anwendenden Arztes mit der entsprechenden Fachkunde im Strahlenschutz (im Folgenden als Strahlentherapeut bezeichnet; in der Regel Radioonkologe, Nuklearmediziner) gelegt. Dieser kann dabei bestimmte Nachsorgemaßnahmen auch an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der ihm in diesem Fall die Ergebnisse mitteilen muss.

Eine ausreichende Erfassung von Wirkungen der Behandlung sowie der frühen und vor allem auch der späten und ultraspäten Nebenwirkungen der Strahlenexposition, einschließlich von Folgetumoren, ist nur gewährleistet, wenn alle Patienten über einen Zeitraum nachverfolgt werden, in dem relevante Nebenwirkungen auftreten können. Diese Erfassung ist als Teil der Behandlung anzusehen. Der Zeitraum ist unabhängig von den in der Strahlenschutzverordnung festgelegten Aufbewahrungsfristen der Unterlagen. Letztere müssen entsprechend verlängert werden, wenn in der Nachsorge Befunde erhoben werden, die mit der Behandlung in Zusammenhang stehen können.

Voraussetzung für die systematische Erfassung von Nebenwirkungen ist die Erstellung standardisierter Erfassungsprotokolle der für die qualitätssichernde Nachbeobachtung der Patienten notwendigen Daten und Parameter. Dabei muss gewährleistet sein, dass die Dokumentation anhand vergleichbarer oder ineinander transferierbarer Systeme erfolgt. Dies ist derzeit nicht gegeben. Daher besteht Forschungsbedarf bezüglich der Übertragbarkeit der Daten zwischen verschiedenen Dokumentationssystemen und zur Optimierung dieser Erfassungsprotokolle.

Bei der Datenerhebung zur Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges müssen die Grundsätze des Datenschutzes gewährleistet sein. Der Qualitätssicherung und Optimierung im Hinblick auf die Sicherheit zukünftig zu behandelnder Patienten ist eine hohe Priorität einzuräumen; bestehende Hindernisse sind zu beseitigen. Hierzu gehört auch die Einbeziehung der allgemeinen und klinischen Krebsregister in das Dokumentations- und Auswertekonzept. Hierfür müssen entsprechende Rechtsgrundlagen geschaffen werden.

Der für eine regelrechte Nachsorge notwendige strukturelle, personelle und finanzielle Bedarf muss ebenfalls geklärt und gesichert werden. Hierzu gehören eine angemessene Kostenerstattung und in der Konzeptionsphase die Förderung geeigneter Forschungsvorhaben.

Die Entwicklung und Einführung einer effektiven Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie zur Überprüfung des Behandlungserfolges erfordert ein strukturiertes Konzept, welches schrittweise entwickelt werden kann. Die SSK empfiehlt hierzu:

1. Die Nachsorge in der Qualitätssicherung bei therapeutisch strahlenexponierten Patienten muss in der Verantwortung des anwendenden Arztes mit der entsprechenden Fachkunde im Strahlenschutz bleiben.
2. Der Zeitraum für die Nachbeobachtung der Patienten nach Strahlentherapie einschließlich nuklearmedizinischer Therapie muss sich an dem zu erwartenden Krankheitsverlauf und an den Latenzzeiten der möglichen Nebenwirkungen orientieren.

3. Durch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften der Strahlentherapeuten sind für die einzelnen Tumorentitäten Erfassungsprotokolle über Art und Umfang der zu erhebenden Daten sowie die Intervalle der Nachsorge zu erarbeiten und entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu aktualisieren.
4. Es sind nachhaltige Strukturen zur Durchführung der Nachsorge nach Strahlentherapie zu schaffen bzw. bestehende entsprechend zu optimieren.
5. Es müssen stabile Strukturen der Datenerhebung, -speicherung und -auswertung geschaffen werden. Ggf. muss hierzu eine Förderung geeigneter Forschungsvorhaben erfolgen.

Vordringlich müssen für die Umsetzung dieser Empfehlungen die entsprechenden Rechtsgrundlagen geschaffen werden.

Wissenschaftliche Begründung

1 Einführung

Eine Exposition von Patienten mit ionisierender Strahlung zu therapeutischen Zwecken kann als Teletherapie, Brachytherapie oder nuklearmedizinische Therapie erfolgen. Bei der Teletherapie (perkutane Strahlentherapie) ist die Strahlenquelle vom Körper entfernt. Im Rahmen der Brachytherapie befindet sich die Strahlenquelle direkt am oder im Körper des Patienten. Die nuklearmedizinische Therapie besteht in der Anwendung offener radioaktiver Stoffe.

Im Folgenden wird als Strahlentherapeut derjenige Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz verstanden, der ionisierende Strahlung therapeutisch anwendet. Dies schließt insbesondere Radioonkologen und Nuklearmediziner ein.

Indikationen für eine therapeutische Strahlenapplikation sind bösartige Erkrankungen (Malignome) wie auch gutartige (nicht-maligne) Erkrankungen. Allen Therapiearten gemeinsam ist, dass grundsätzlich auch ein nicht unbedeutendes Volumen an normalen Geweben mit signifikanten Strahlendosen exponiert werden muss. Dies birgt das Risiko für Nebenwirkungen (unerwünschte Strahlenwirkungen).

In den letzten Jahrzehnten haben sich vor allem in der Radioonkologie aufgrund neuer technisch-physikalischer Entwicklungen bei der Bestrahlungsplanung und vor allem -applikation deutliche Fortschritte ergeben. Die Konsequenz ist eine Veränderung der räumlichen Dosisverteilung im Patienten, die häufig auch mit einer Ausweitung des Niedrigdosisbereiches einhergeht. Extremes Beispiel ist die Applikation weniger, sehr hoher Einzeldosen im Rahmen der intra- und extrakraniellen Stereotaxie. Die Konsequenzen der verbesserten Therapieprotokolle sind deutlich steigende Tumorkontrollraten und längere Überlebenszeiten der Patienten. Auf der anderen Seite bergen die Verwendung höher-konformaler Dosisverteilungen, die Verfeinerung der Zielvolumenkonzepte und die Verwendung steilerer Gradienten an der Zielvolumengrenze die Gefahr von Rezidiven und stellen hohe Anforderungen an die Qualität der Behandlungsplanung und -durchführung. In der Nuklearmedizin wurde die Entwicklung neuer Radiotherapeutika vorangetrieben und damit das Spektrum der Indikationen erweitert. Zudem erfolgt zunehmend eine Kombination der Strahlenbehandlung mit antineoplastischen Chemotherapeutika und in neuester Zeit auch mit Biologika, d. h. mit Substanzen, die spezifisch auf den Metabolismus des Tumors einwirken sollen.

Als Folge der verbesserten Überlebens- und Tumorkontrollraten und Überlebenszeiten stehen zunehmend mehr Patienten im Risiko für (späte) Nebenwirkungen und therapieinduzierte Tumoren. Nebenwirkungen einer therapeutischen Strahlenexposition können früh (akut), d. h. innerhalb der ersten 90 Tage nach Beginn der Therapie, oder spät (chronisch), noch nach Monaten bis zu Jahren auftreten (Dörr 2009a). Für letztere ist die Latenzzeit in der Regel invers abhängig von der Strahlendosis (Dörr 2009a). In jüngster Zeit wurden Nebenwirkungen beschrieben, die erst viele Jahre bis Jahrzehnte nach der Therapie auftreten (ultraspäte Nebenwirkungen). Dazu zählen beispielsweise Veränderungen an den großen Gefäßen oder koronare Herzerkrankungen (Darby et al. 2003, 2010; Dorresteijn et al. 2002; Martin et al. 2005; Schultz-Hector und Trott 2007).

Therapieinduzierte Tumoren treten üblicherweise ebenfalls Jahre bis Jahrzehnte nach der Behandlung auf (Trott 2009). Zudem kann die Inzidenz, aber auch die Art der Nebenwirkungen sowie das Risiko für durch die Therapie induzierte Tumoren durch die

Kombination mit den verschiedenen antineoplastischen Chemotherapeutika und Biologika (bei biologisch zielgerichteten Therapien, "biologically targeted therapies") moduliert werden.

Primäres Ziel der Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie ist die Erfassung der Wirkung der Behandlung. Jedoch muss auch die Erfassung aller Nebenwirkungen in ihrem gesamten zeitlichen Verlauf, deutlich über 5 Jahre hinaus, wie auch die Erfassung des Auftretens von therapieinduzierten Tumoren in Abhängigkeit von der Behandlung, ein essentieller Bestandteil der Qualitätssicherung in der therapeutischen Strahlenapplikation sein. Die Nachsorge ist die grundlegende Voraussetzung für eine frühzeitige Intervention bei Behandlungsprotokollen mit erhöhten Risiken. Die Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkungen ist zudem Voraussetzung für die Optimierung bestehender und neuer Behandlungsstrategien. Dies verlangt umfassende Nachsorgemaßnahmen. Probleme ergeben sich dabei bei der Organisation und Durchführung der Nachsorge, aber auch aus der begrenzten Aufbewahrungszeit der Unterlagen (30 Jahre) sowie aus der Methode der Archivierung der Daten und deren Auswertung.

In der Umsetzung der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin vom 24.06.2002 (RL StrlSch Med 2002) hat sich gezeigt, dass die Vorgaben den aktuellen Erkenntnissen nicht ausreichend Rechnung tragen. So sollen Patienten, die eine Tele- oder Brachytherapie erhalten haben, über einen Zeitraum von 5 Jahren nachuntersucht werden, um einerseits die Wirksamkeit der Behandlung, andererseits das Auftreten von Nebenwirkungen zu erfassen und zu dokumentieren, da hier lediglich deterministische Strahlenwirkungen als relevant erachtet wurden. Ziel der Überprüfung des Behandlungserfolgs sollte sein, dass *„Erkenntnisgewinn und optimaler therapeutischer Nutzen für den einzelnen Patienten und Vergleiche im Allgemeinen ermöglicht“* werden. Dabei sind die Intervalle angemessen zu wählen, „z. B. 3, 6, 12 Monate, danach jährlich, insgesamt mindestens 5 Jahre nach Beendigung der Strahlenbehandlung“ (RL StrlSch Med 2002, Nr. 7.1.4). Im Gegensatz dazu werden für die nuklearmedizinische Therapie weder Nachuntersuchungsintervalle noch ein maximaler Nachuntersuchungszeitraum vorgeschlagen (RL StrlSch Med 2002, Nr. 6.3.4), da hier ausschließlich von stochastischen Strahlenfolgen und langen Latenzzeiten ausgegangen wurde, was nicht regelhaft ist.

Der Strahlentherapeut kann im Rahmen der Nachsorge ausgewählte Maßnahmen auch an einen fachlich geeigneten Arzt übergeben, der ihm in diesem Fall die Ergebnisse mitzuteilen hat. Das enthebt den Strahlentherapeuten aber nicht von seiner Verantwortung für die Nachsorge (RL StrlSch Med 2002, Nr. 6.3.4, 7.1.4).

Die im Rahmen der Nachsorge aufgetretenen Probleme sind darauf zurückzuführen, dass die Nachsorge bisher in der Regel als individuelle Maßnahme zur Kontrolle des Therapieerfolgs beim einzelnen Patienten verstanden wurde, und nicht auch als Instrument einer allgemeinen Optimierung der Therapie und Qualitätssicherung auch in Bezug auf späte und ultraspäte Effekte der Therapie. In der Radioonkologie sind zudem die Nachuntersuchungsintervalle und der Gesamtzeitraum der Nachsorge, die in der Richtlinie beispielhaft angeführt worden waren, in vielen Fällen kritiklos übernommen worden. Die aktuell überarbeitete Fassung der Richtlinie (RL StrlSch Med 2011) legt keine Intervalle mehr fest. Es muss deshalb gefordert werden, dass in Kooperation mit den Fachgesellschaften spezifische Regelungen für die einzelnen Krankheitsentitäten festgelegt werden. Zudem bestehen in Bezug auf die Nachsorge häufig strukturelle und organisatorische Probleme, insbesondere auch im Bereich der Finanzierung, welche gelöst werden müssen.

Die vorliegende Empfehlung bezieht sich im Wesentlichen auf die Nachsorge nach der Strahlentherapie bösartiger Erkrankungen. Die Grundsätze der vorgeschlagenen

Nachsorgekonzepte sollen jedoch prinzipiell auch bei der Nachsorge nach Therapie gutartiger Erkrankungen berücksichtigt werden.

2 Begriffsbestimmungen und Definitionen

2.1 Deterministische Effekte der Strahlenexposition

Eine therapeutische Strahlenapplikation schließt immer ein bestimmtes Volumen normaler Gewebsstrukturen ein, welches mit Dosen exponiert wird, die oberhalb der Toleranzgrenze liegen können. Dies betrifft bei der Radioonkologie Normalgewebe innerhalb des Tumorumfanges selbst (z. B. Gefäße) sowie in der Umgebung des Tumors, die auf Grund der mikroskopischen Tumordinfiltrate in das *klinische Zielvolumen* (CTV, clinical target volume) eingeschlossen werden, und Gewebe, die zusätzlich wegen möglicher Lagerungsungenauigkeiten oder Organbewegungen in das *Planungszielvolumen* (PTV, planning target volume) eingeschlossen werden müssen.

GTV: Tumorumfang (gross tumour volume): nachweisbares Tumorumfang
CTV: Klinisches Zielvolumen (clinical target volume): GTV plus Volumina mit suspektem (subklinischem) Befall, z. B. Sicherheitssaum
PTV: Planungszielvolumen (planning target volume): CTV plus Sicherheitssaum für Bewegung oder Formänderungen des CTV, sowie für Variationen der Positionierung und technische Ungenauigkeiten
TV: Behandlungsvolumen (treatment volume) Volumen, welches mit der verschriebenen Dosis bestrahlt werden soll
IV: Bestrahtetes Volumen (irradiated volume, IV): Volumen, welches mit einer in Bezug auf die Normalgewebstoleranz signifikanten Dosis exponiert wird

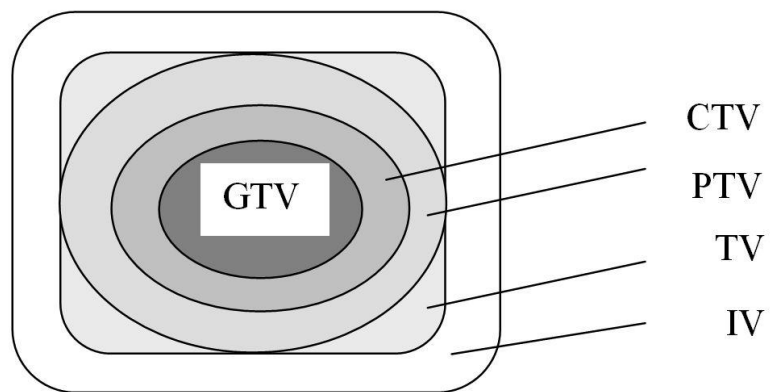


Abb. 1: Zielvolumen-Definitionen nach ICRU

Für die vorliegenden Betrachtungen muss eine weitere, biologisch begründete Volumenklassifikation eingeführt werden. Neben dem Behandlungsvolumen nach ICRU (TV), in dem ohnehin mit Strahlenfolgen gerechnet werden kann, müssen weitere, „biologische“ Volumina definiert werden: Als *stochastisches Risikovolumen* (SRV) wird dasjenige Volumen definiert, in dem mit stochastischen Effekten (z. B. Tumorinduktion) zu rechnen ist. Weiterhin müssen Volumina berücksichtigt werden, die mit einer Dosis exponiert werden, welche die gewebs- bzw. organspezifische Strahlentoleranz der darin befindlichen Normalgewebe überschreitet, ohne dass zwangsläufig klinische Effekte auftreten müssen; diese schließen die „Organs at Risk (OAR)“ der ICRU ein. Diese Volumina werden im Folgenden als *deterministische Risikovolumina* (DRV) bezeichnet. Hier muss weiterhin differenziert werden zwischen (sehr kleinen) Volumina, die mit sehr hohen Dosen exponiert werden („Hot-Spot“-Volumina, *hDRV*) und Volumina, welche Dosen erhalten, die in den „üblichen“ Risikoorganen keine Nebenwirkungen auslösen, aber in einigen Geweben (z. B. Mundschleimhaut > 20 Gy) klinisch manifeste Strahleneffekte auslösen können (*nDRV*).

Es sei darauf hingewiesen, dass die Darstellung nicht die räumliche Beziehung der einzelnen Volumina zueinander wiedergibt, sondern die Relation der Wahrscheinlichkeitsverteilungen der unterschiedlichen Strahlenwirkungen darstellt. Die räumliche Beziehung und die Höhe der

Wahrscheinlichkeiten müssen im Einzelfall ermittelt werden. Dieses Volumenkonzept wurde bereits in anderen Stellungnahmen der SSK verwendet (SSK 2011, SSK 2010).

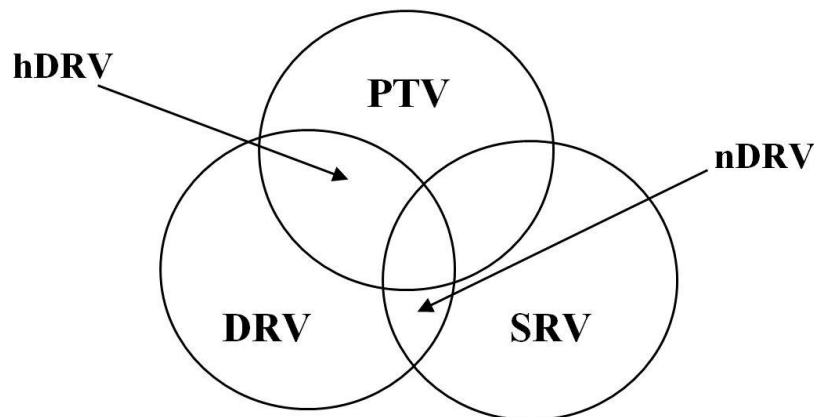


Abb. 2: *Biologisch determinierte Volumina der Strahlentherapie*

Neben dem PTV nach ICRU müssen bei der Planung und Durchführung der Strahlentherapie, einschließlich der zugehörigen bildgebenden Maßnahmen, Volumina einbezogen werden, in denen ein Risiko für deterministische Strahleneffekte (Deterministisches Risikovolumen, DRV) besteht; diese Volumina werden durch die Strahlentoleranz der Gewebe/Organe im Bestrahlungsvolumen und deren Position zum PTV bestimmt. Volumina, die mit deutlich über der therapeutischen Dosis im PTV liegenden Dosen exponiert werden („Hot Spots“) sollen im Weiteren als hDRV bezeichnet werden. Daneben müssen auch Volumina abgegrenzt werden, die Dosen erhalten, welche in den üblichen Risikoorganen keine Nebenwirkungen auslösen, aber in einigen Geweben (z. B. Mundschleimhaut > 20 Gy) klinisch manifeste Strahleneffekte auslösen können; diese werden als nDRV als Teilvolumen des Gesamt-DRV abgegrenzt. Zusätzlich müssen Volumina berücksichtigt werden, in denen stochastische Strahleneffekte möglich sind (Stochastisches Risikovolumen, SRV); auch hier richtet sich die Definition nach der Art der Gewebe und Organe und deren Empfindlichkeit für stochastische Effekte.

Das Risiko für deterministische wie auch für stochastische Strahleneffekte kann durch anti-neoplastische Chemotherapeutika und Biologika im Rahmen biologisch zielgerichteter Therapien modifiziert werden.

In der nuklearmedizinischen Therapie hängt die Exposition von normalen Gewebsstrukturen von der Applikationsart, der Aktivität und der Biokinetik des verwendeten Radiotherapeutikums ab. Auch hier kann eine signifikante Exposition von Normalgewebe die Folge sein. Bei der systemischen Applikation von Radionukliden werden verschiedene Dosierungskonzepte eingesetzt, die von der Gabe von Standardaktivitäten bis hin zur individuellen Berechnung der zu applizierenden Aktivität nach prä-therapeutischer Dosimetrie reichen. Hierbei werden derzeit in der Regel das MIRD (Medical Internal Radiation Dose)-Konzept (Bolch et al. 2009) oder Monte Carlo-basierte Rechenverfahren eingesetzt, bei denen mit Hilfe der szintigraphisch ermittelten Ganzkörperverteilung über die Zeit, der Kenntnis über physikalische Eigenschaften und Kinetik des Tracers sowie der daraus abgeleiteten Dosisbeiträge von „source“- und „target“-Strukturen die Strahlendosis der einzelnen Organe in Abhängigkeit von der applizierten Aktivität bestimmt werden kann.

Eine erfolgsversprechende Strahlenapplikation geht immer mit einem gewissen, von Patient und behandelndem Arzt akzeptierten Risiko für Nebenwirkungen einher. Eine Abschätzung

dieser Risiken ist nur möglich, wenn alle Patienten einer systematischen Nachsorge in geeigneten Intervallen und über geeignete Zeitspannen unterzogen werden.

2.1.1 Frühe Nebenwirkungen

Frühe (akute) Nebenwirkungen manifestieren sich per definitionem bis zu 90 Tage nach Beginn einer Strahlenapplikation. Betroffen sind typischerweise Umsatzgewebe, wie Epithelien oder das Knochenmark, in denen normalerweise der physiologische Zellverlust durch eine permanente Zellneubildung ausgeglichen wird (Dörr 2009a, Dörr und Herrmann 2009). Durch die Strahlenexposition kommt es zu einer Beeinträchtigung der Zellproduktion, während der Zellverlust unabhängig von der Behandlung weiter besteht. Die Folge ist eine zunehmende Zellverarmung bis hin zum vollständigen Verlust funktionaler Zellen. Dies äußert sich an den Epithelien in Form von Ulzerationen, im blutbildenden System als Verödung des Knochenmarks und Verlust peripherer Funktionszellen im Blut (Leukopenie, Anämie). Daneben sind untypische frühe Strahlenreaktionen mit anderer Pathogenese bekannt, z. B. die frühe Strahlenreaktion der Lunge oder der Harnblase (Dörr und Herrmann 2009).

Frühe Nebenwirkungen werden durch eine Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer (akzelerierte Strahlentherapie) deutlich verstärkt; demgegenüber werden sie durch die Verkleinerung der Dosis pro Fraktion (Hyperfraktionierung) oder die Reduktion der Dosisrate nur gering vermindert (siehe 2.1.5).

2.1.2 Späte Nebenwirkungen

Späte Strahlenfolgen können an allen Organen und Geweben auftreten. Grundlage ist eine komplexe Interaktion verschiedener Zellpopulationen, wobei der Strahlenreaktion der Bindegewebszellen mit vermehrter Kollagenbildung und der Endothelzellen der Kapillaren mit nachfolgendem Kapillarverlust und dadurch bedingter Beeinträchtigung der Versorgung nachgeschalteter Gebiete eine besondere Bedeutung zukommt (Dörr 2009a). Daneben findet sich regelmäßig auch eine Reaktion der organeigenen (Parenchym-)Zellen. Während an einigen Organen, z. B. am Darm, die Manifestation von Nebenwirkungen bereits nach einigen Jahren abgeschlossen scheint, können an anderen Organen, wie der Harnblase, Nebenwirkungen sowohl relativ früh, aber auch noch nach Jahrzehnten auftreten (Jung et al. 2001). Von Bedeutung ist, dass die Latenzzeit zwischen Strahlenexposition und Manifestation der chronischen Nebenwirkungen invers abhängig ist von der Dosis im bestrahlten Gewebsvolumen (Dörr 2009a).

Diese typischen späten Nebenwirkungen können durch die Verkleinerung der Dosis pro Fraktion oder die Reduktion der Dosisrate effektiv vermindert werden; eine Verkürzung der Gesamtbehandlungsdauer hat dagegen in der Regel keinen Einfluss (siehe 2.1.5).

Neben diesen typischen Spätreaktionen sind eine Reihe anderer Strahleneffekte, mit spezifischen, untypischen pathophysiologischen Mechanismen bekannt, welche sich chronisch manifestieren. Dazu zählen beispielsweise die Strahlenreaktion der Augenlinse (Strahlenkatarakt) oder Effekte auf die Brustanlage präpubertär bestrahlter Mädchen.

Nach Therapie mit offenen Radionukliden ist das Auftreten später Nebenwirkungen abhängig von der therapeutischen Biodistribution des verwendeten Radiopharmakons und der daraus resultierenden Dosisverteilung. Häufig werden sie durch Aufnahme des Nuklids in Parenchymzellen (z. B. Schilddrüse, Niere) verursacht. Die häufigste, oft therapeutisch beabsichtigte Spätfolge in der Nuklearmedizin ist die Hypothyreose nach Radiojodtherapie von Schilddrüsen-Erkrankungen. Nach systemischer Applikation von Radiopharmaka können Spätfolgen in Geweben auftreten, die nicht in der Nähe der Zielstrukturen der Behandlung

waren, z. B. eine Niereninsuffizienz nach onkologischer Radiopeptid-Therapie oder Lungenveränderungen in Folge hepatopulmonaler Shunts bei selektiver intra-arterieller Radiotherapie (SIRT) von Lebertumoren.

2.1.3 Konsekutive Späteffekte

In einigen Organen und Geweben bildet das Oberflächenepithel einen Schutz gegen mechanische und/oder chemische Reize. Dazu zählen der Darm, die Mundschleimhaut, der Urogenitaltrakt, die Lunge und, an besonders beanspruchten Stellen, die Haut. Im Rahmen der Frühreaktion wird diese Barrierefunktion gestört, und es kann – in Abhängigkeit von der Ausprägung (Schweregrad, Dauer) der Symptomatik – zu einer sekundären, zusätzlichen Schädigung des Gefäß-Bindegewebes, also der Zielstrukturen für die chronische Strahlenreaktion, kommen. So können in Abhängigkeit von der Frühreaktion chronische Strahlenfolgen verstärkt werden. Dieser Mechanismus wird als konsekutiver Strahleneffekt bezeichnet (Dörr und Hendry 2001, Dörr 2009a). Wichtig ist, dass sich die konsekutive Komponente der Späteffekte strahlenbiologisch, z. B. in Bezug auf Dosis-Fraktionierung bzw. Änderung der Dosisleistung und Gesamtexpositionsdauer, entsprechend der Frühreaktion verhält.

2.1.4 Ultraspäte Strahlenfolgen

Mit den heute erreichten Überlebenszeiten und -raten durch technische Fortschritte, Weiterentwicklung bestehender und Etablierung neuer Therapieverfahren, gewinnt die Betrachtung sehr spät auftretender („ultraspäter“) Strahlenfolgen zunehmend an Bedeutung. In jüngster Zeit sind im Rahmen der lebenslangen Nachbeobachtung von radioonkologischen Patienten Nebenwirkungen beschrieben worden, die sich erst nach sehr späten Zeiträumen von vielen Jahren bis Jahrzehnten nach der Therapie manifestieren. Diese werden im Folgenden als ultraspäte Nebenwirkungen bezeichnet. Zu dieser Gruppe von Strahlennebenwirkungen müssen Herzerkrankungen, die zum Beispiel bei Bestrahlung von linksseitigen Mammakarzinomen beobachtet werden (Darby et al. 2010; Schultz-Hector und Trott 2007; Mc Gale et al. 2011), ebenso wie späte Erweiterungen oder Stenosen von Arterien oder eine vermehrte Manifestation atherosklerotischer Veränderungen gezählt werden (Brown et al. 2005; Dorresteijn et al. 2002; Plummer et al. 2011; Stewart et al. 2010). In der Nuklearmedizin zählen hierzu beispielsweise späte Hypothyreosen nach Radiojodtherapie.

2.1.5 Einflussfaktoren

Die Induktion deterministischer Strahleneffekte ist von bestimmten Faktoren der Strahlenexposition abhängig (Steel 1997; Withers et al. 1986; Dörr 2009a, b). Grundsätzlich führt eine Erhöhung der Strahlendosis zu einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen. In der Regel resultiert auch die Gabe von antineoplastischen Chemotherapeutika in einer erhöhten Rate an frühen Nebenwirkungen; der Einfluss auf späte Nebenwirkungen ist in den meisten Fällen unklar, scheint jedoch stark abhängig vom bestrahlten Gewebe zu sein. Einige der antineoplastischen Chemotherapeutika haben ein bekanntes Nebenwirkungspotenzial (z. B. Cisplatin: Oto-, Nephrotoxizität; Anthrazykline: Cardiotoxizität; Bleomycin: Lungentoxizität). Viele Biologika zeigen frühe Nebenwirkungen, vor allem an der Haut (Ulrich et al. 2008); über die chronischen Nebenwirkungen von Biologika ist bisher wenig bekannt.

Eine Reduktion der *Dosis pro Fraktion* bei hyperfraktionierten Bestrahlungsprotokollen (Teletherapie) bzw. der *Dosisleistung* (Brachytherapie, nuklearmedizinische Therapie) reduziert bevorzugt die Inzidenz chronischer Nebenwirkungen. Dagegen wirkt sich eine Verkürzung der *Gesamtbehandlungszeit* im Rahmen akzelerierter Teletherapieprotokolle nachteilig auf die Induktion früher Strahleneffekte aus. Zu betonen ist, dass im Gegensatz

dazu für die konsekutive Komponente der chronischen Strahlenfolgen eine Abhängigkeit von der Gesamtbehandlungszeit, nicht jedoch von der Dosis pro Fraktion/Dosisleistung angenommen werden muss.

Weitaus komplexer ist die Abhängigkeit der Nebenwirkungen vom bestrahlten *Volumen* des entsprechenden Organs (Dörr et al. 2009c). Hier muss unterschieden werden zwischen Organen, welche empfindlich sind in Bezug auf Dosisspitzen („hot spots“, hDRV), wie etwa das Rückenmark oder der Gastrointestinaltrakt („tubuläre“ Organe), und Organen, bei denen das insgesamt mit einer über der Toleranz exponierte Volumen im Vordergrund steht, wie die Lunge oder die Leber („parallele“ Organe). Da im Rahmen moderner radioonkologischer Techniken Dosisspitzen in Normalgeweben weitgehend vermieden werden können, sind tubuläre Organe im Rahmen dieser Betrachtungen von untergeordneter Bedeutung. Demgegenüber wird mit den neuen Bestrahlungsmethoden, inklusive der zugehörigen bildgebenden Maßnahmen (z. B. Image Guidance) das mit mittleren (möglicherweise über der Toleranz liegenden) und niedrigen Dosen exponierte Volumen (DRV, nDRV) ausgedehnt, was das Risiko für Nebenwirkungen entsprechend verändern kann.

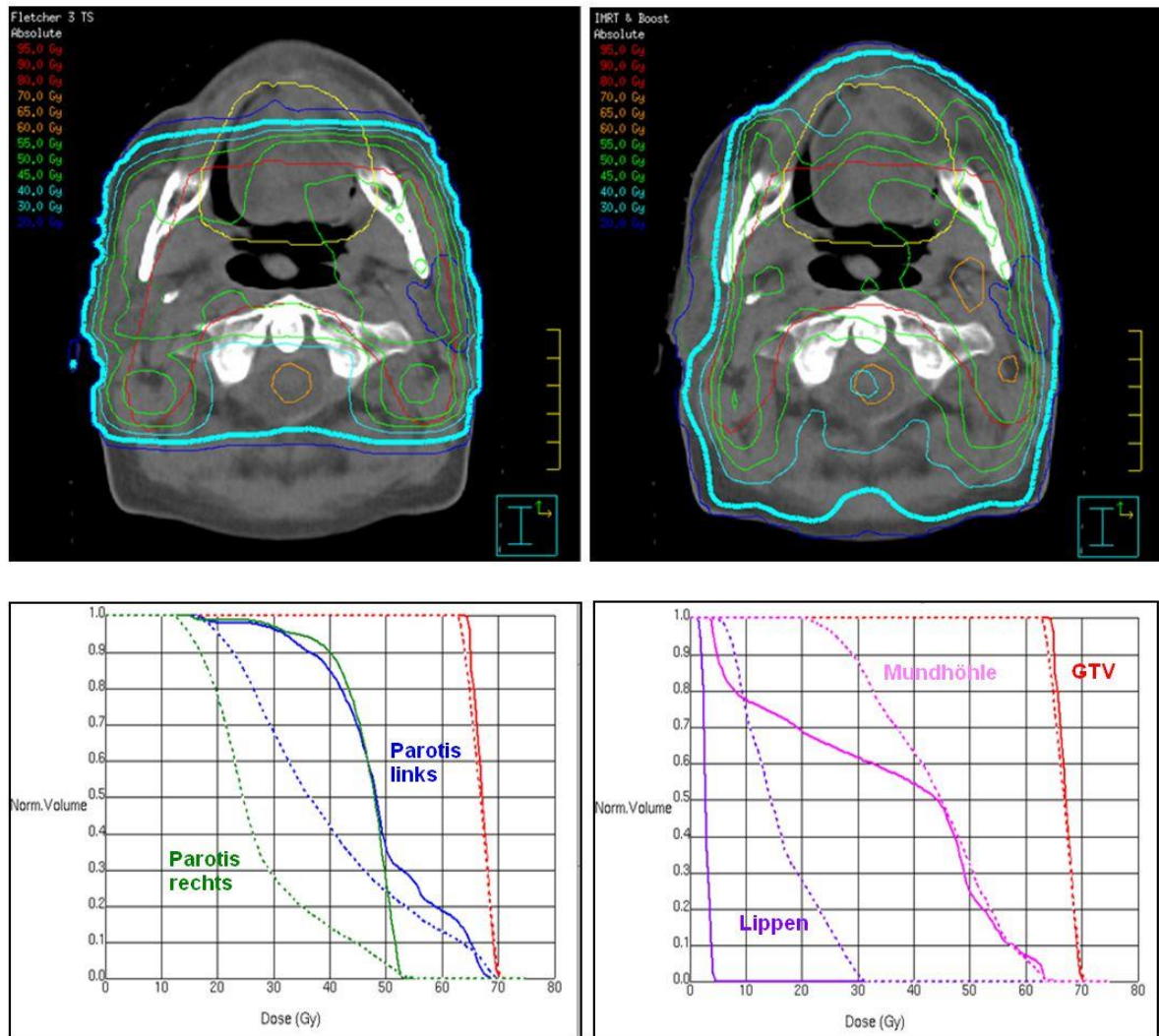


Abb. 3: Konformale Strahlentherapie (IMRT, rechter Bestrahlungsplan, oben) eines Kopf-Hals-Tumors im Vergleich zur konventionellen Therapie (linker Bestrahlungsplan, oben) und zugehörige Dosis-Volumen-Histogramme (DVH, unten)

Durch die Konformierung des PTV kann –bei nahezu identischer Erfassung des GTV – die rechte Ohrspeicheldrüse signifikant geschont werden (linkes DVH gestrichelt: IMRT, solide: konventioneller Plan), mit dem Ziel einer Reduktion der radiogenen Mundtrockenheit (Xerostomie). Dies führt zu einer Ausweitung des nDRV, so dass ein signifikanter Teil der Mundschleimhaut (rechtes DVH), vor allem auch die Lippenschleimhaut bei der IMRT mit Dosen oberhalb der Toleranzdosis von 20 Gy exponiert werden (rechtes DVH). Dies führt zu einer deutlichen Ausdehnung und Verstärkung der radiogenen oralen Mukositis, wobei besonders die Lippenreaktionen das Allgemeinbefinden der Patienten stark beeinträchtigen.

Über die Abhängigkeit der ultraspäten Strahlenfolgen von Strahlendosis, Bestrahlungsprotokoll, bestrahltem Volumen oder der Kombination mit anderen Behandlungsmodalitäten liegen derzeit keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

Nach systemischer Therapie mit offenen Radionukliden ist das Ausmaß der zu erwartenden Strahlenfolgen abhängig von der individuellen Organdosis. Durch geeignete Maßnahmen bei bzw. vor der Applikation des Radionuklids kann die Biodistribution des Tracers beeinflusst werden, so dass die Retention im Organewebe und damit das Risiko von Strahlenspätfolgen

minimiert wird. Hier ist z. B. die Gabe von rekombinantem rTSH bei der Radiojodtherapie von Schilddrüsenkarzinomen zur Reduktion der Ganzkörperdosis zu nennen, oder auch die Co-Infusion von Aminosäuren bei der Radiopeptidtherapie zur Prophylaxe von radiogenen Nierenschäden.

2.2 Strahleninduzierte Tumoren

2.2.1 Direkte Strahlenwirkung

Für stochastische Strahleneffekte, wie die Erzeugung von Mutationen oder die Induktion von Tumoren, wird derzeit angenommen, dass keine Schwellendosis existiert, dass also bereits sehr kleine Dosen derartige Effekte auslösen können. Es wird kontrovers diskutiert, welche genaue Form die Dosis-Effekt-Beziehung besitzt (Brenner et al. 2003). Bei sehr kleinen Dosen bis in den Bereich weniger Gy wird eine lineare Dosis-Effekt-Beziehung angenommen. Aus der konventionell fraktionierten Strahlentherapie ist bekannt, dass die Inzidenz strahleninduzierter Tumoren zumindest bis zu einem Dosisbereich von 2 bis 3 Gy ansteigt (Dörr und Herrmann 2002).

Nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie einschließlich nuklearmedizinischer Therapie liegt bei Nachbeobachtungszeiten unter 10 Jahren das Relative Risiko für die Neuerkrankungen sowie die Mortalität durch strahleninduzierte Folgetumoren im Bereich zwischen 1 und 2. Da die absoluten Raten (Inzidenz bzw. Mortalität) jedoch im Allgemeinen niedrig sind, liegen die absoluten Raten bei weit unter 1% jährlich. Dies wurde beispielsweise gezeigt für die Strahlentherapie von Patienten mit Prostata- und Mammakarzinomen im Vergleich zu allein operierten Patienten (z. B. Brenner et al. 2000; Darby et al. 2005; Kleinerman et al. 1995). Für längere Nachbeobachtungszeiten (>10 Jahre) ergeben sich etwas höhere Werte (z. B. Travis et al. 2005).

2.2.2 Indirekte Strahlenwirkung

Neben der direkten Zelltransformation durch ionisierende Strahlung können an einigen Organen (z. B. Blase, Rektum) Folgetumoren in Folge von chronisch verlaufenden deterministischen Effekten (proliferative Entzündungen) im Hochdosisvolumen (DRV) entstehen (Baxter et al. 2005). Hier kann das Relative Risiko deutlich höher als 2 sein (Kleinerman et al. 1995). Vollkommen unklar ist, wie hoch das „indirekte“ stochastische Risiko im hDRV ist. Dort werden in sehr kleinen, aber doch signifikanten Volumina von wenigen Kubikmillimetern sehr hohe Dosen appliziert, welche sehr kleinvolumige, chronische Veränderungen auslösen. Über die Volumenabhängigkeit der indirekten stochastischen Strahleneffekte liegen keine Daten vor.

Abgesehen von diesen wenigen Beispielen ist jedoch die Datenlage zur Induktion von Tumoren durch unterschiedlichste Methoden der Datenerhebung und -auswertung schlecht. Hier muss ein entsprechendes Nachsorgekonzept der Qualitätssicherung Sorge tragen.

3 Nachsorgezeitraum und -intervalle

3.1 Nachsorgezeitraum

Nach der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin aus dem Jahr 2002 (RL StrlSch Med 2002, Nr. 7.1.4) sollten Patienten, die eine radioonkologische Therapie erhalten haben, über einen Gesamtzeitraum von 5 Jahren nachuntersucht werden, wobei als Nachsorgeintervalle beispielhaft „3, 6 12 Monate, danach jährlich“ vorgegeben wurden. Im Gegensatz dazu

wurden für die nuklearmedizinische Therapie weder Nachuntersuchungsintervalle noch ein maximaler Nachuntersuchungszeitraum vorgegeben (RL StrlSch Med 2002, Nr. 6.3.4).

Die Beschränkung auf einen Nachfolgezeitraum von 5 Jahren (für die Tumor-Strahlentherapie) wurde 1998 von der SSK empfohlen (SSK 1998). Grundlage dieser Empfehlung war eine Übersichtsarbeit zur Latenzzeit von Strahlennebenwirkungen an > 500 Patienten der Strahlentherapie in der ehemaligen DDR im Rahmen einer Habilitationsschrift (Arndt 1985). Dabei wurde davon ausgegangen, dass durch dieses Vorgehen im Sinne der „5 Jahres-Tumorkontrollraten“ auch die Wirksamkeit der Strahlenbehandlung mit Einbeziehung der Nebenwirkungsraten ausreichend abgebildet wird.

Neuere Arbeiten zeigen jedoch, dass für viele Tumoren (z. B. Lungen-, Kopf-Hals- und Hirntumoren) die meisten Lokalrezidive als Zeichen des Therapieversagens in der Tat in einem Fenster zwischen 1 und 5 Jahren auftreten, dass sich dieses Intervall aber z. B. beim Mamma- und Prostatakarzinom oder nach multimodaler Therapie (z. B. beim Rektumkarzinom) hin zu späteren Zeitpunkten verlängern kann.

Ebenso zeigen verschiedene Studien, dass Nebenwirkungen der Strahlenexposition auch noch deutlich nach einem Nachbeobachtungsintervall von 5 Jahren auftreten können. Als Beispiel sei hier die Auswertung der Nebenwirkungshäufigkeiten von Jung (Jung et al. 2001) genannt, die eindeutig belegt, dass das Risiko für das Auftreten einer Nebenwirkung während des gesamten Lebens eines (ehemaligen) Patienten konstant bleibt. Somit ist eine Beschränkung des Nachuntersuchungszeitraumes auf 5 Jahre nicht gerechtfertigt. Die Analyse von Jung et al. (Jung et al. 2001) zeigt zudem, wie verschiedene andere Publikationen auch (z. B. Dörr 2009a), dass der Zeitraum bis zur Manifestation einer Nebenwirkung vom betroffenen Gewebe bzw. Organ abhängt.

Wenig aussagekräftige Untersuchungen liegen zur Beeinflussung der Nebenwirkungsrate durch die Kombination der Strahlenapplikation mit Chemotherapeutika oder gar mit Biologika ("biologisch zielgerichtete Therapien") vor.

Eine ausreichende Erfassung von Wirkungen und insbesondere Nebenwirkungen der Strahlenexposition ist nur gewährleistet, wenn alle Patienten nach einer Strahlenexposition über einen Zeitraum nachverfolgt werden, der mindestens der Aufbewahrungszeit der Unterlagen entspricht (30 Jahre). Sollten in diesem Zeitraum mögliche Strahlenfolgen gemäß einem von den Fachgesellschaften zu definierenden Spektrum (s. u.) festgestellt werden, so muss sich der Nachsorgezeitraum, und natürlich auch die Aufbewahrungsfrist der Unterlagen, entsprechend verlängern.

Die Qualitätssicherung bei der Strahlenbehandlung ist nur möglich, wenn für alle Patienten Wirkungen und Nebenwirkungen der Behandlung erfasst und überprüft werden. Dies ist primär Aufgabe des behandelnden Arztes mit entsprechender Fachkunde im Strahlenschutz. In jedem Fall muss er die notwendigen Informationen und Untersuchungsergebnisse einholen. Hierdurch werden optimaler therapeutischer Nutzen für den einzelnen Patienten und Erkenntnisgewinn bezüglich der Behandlung ermöglicht. Daher hat der Strahlenschutzverantwortliche dafür zu sorgen, dass ein für die Überprüfung der Behandlung verantwortlicher Arzt mit der erforderlichen Fachkunde im Strahlenschutz die Wirkung und die Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung durch geeignete, in angemessenen Zeitabständen erfolgende Kontrolluntersuchungen erfasst und dokumentiert. Diese müssen die Nachsorge mittels eigener oder von ihnen veranlasster Kontrolluntersuchungen durch Hinzuziehung von ggf. auswärtigen Untersuchungsbefunden, Beachtung interdisziplinärer Einrichtungen (z. B. Tumorzentren, Krebsregister) und Leitlinien bzw. Orientierungshilfen zu Kontrolluntersuchungen unter Beibehaltung des korrekten Zeitregimes nachweisen; ggf. muss eine Behandlung eingeleitet werden. Der maximale Zeitraum der

Datenerfassung richtet sich nach den Aufbewahrungsfristen des § 85 der StrlSchV und verlängert sich, falls Nebenwirkungen auftreten.

Speziell bei der Strahlenbehandlung bösartiger Tumoren sind die Intervalle der Kontrolluntersuchungen an die Prognose der Erkrankung und an das Risiko des Auftretens sowie das Profil von Nebenwirkungen und ihren typischen Zeitverlauf anzupassen. Obligat ist eine adäquate Betreuung des Patienten bis zum Abklingen der frühen Folgen der Bestrahlung. Die Erfassung der Tumorkontrolle und von späten Strahlenfolgen ist in jedem Fall mindestens drei und fünf Jahre nach Beendigung der Strahlentherapie zu dokumentieren, jedoch sind unbedingt auch spätere und ultraspäte Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Zur Umsetzung dieser Punkte sind für die Nachsorge als Teil der Qualitätssicherung dringlichst entsprechende Rechtsgrundlagen zu schaffen, damit die Erkenntnisse in entsprechenden S3-Leitlinien berücksichtigt werden können.

3.2 Nachsorgeintervalle

Der Zeitpunkt des Auftretens von Strahlenfolgen ist eindeutig abhängig vom bestrahlten Organ/Gewebe (Dörr 2009a; Jung et al. 2001) und damit von der Lokalisation des Tumors und den zugehörigen Organen im Risiko sowie dem Therapieschema, nach nuklearmedizinischer Therapie auch von der Art des verwendeten Radiopharmakons und dessen individueller Biokinetik. Der Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven wird beeinflusst durch die Biologie der Tumorerkrankung und ebenfalls durch das Therapiekonzept.

Aus diesen Gründen ist eine generelle Festlegung von Nachsorgeintervallen, einheitlich über alle Tumorentitäten bzw. Therapieindikationen hinweg, keinesfalls sinnvoll. Vielmehr müssen Nachsorgeintervalle in Abhängigkeit von den möglicherweise betroffenen Organen festgelegt werden. Dabei dürfen jedoch bei neuen Therapiestrategien auch potentielle neue Risikogewebe nicht außer Acht gelassen werden.

Diese Festlegung der Untersuchungszeitpunkte im Rahmen strukturierter Nachsorgeprogramme bedarf der Fachkompetenz der einzelnen beteiligten Fachdisziplinen. Aus diesem Grund wird empfohlen, dass die beteiligten Fachgesellschaften aufgerufen werden, entsprechende Nachsorgeschemata für alle Indikationen der Strahlenapplikation in einheitlicher Weise zu entwerfen und in angemessenen Abständen entsprechend der Entwicklung neuer Therapiestrategien zu aktualisieren. Allerdings muss ein Minimalstandard der Nachsorge in jedem Fall eingehalten werden, der nach der Therapie von Tumorerkrankungen als Untersuchungszeitpunkte die Frühphase sowie mindestens 3 und 5 Jahre beinhaltet. Darüber hinaus müssen Strukturen und Mechanismen zur Erfassung des Langzeitverlaufs etabliert werden.

4 Organisation der Nachsorge

Die Pflicht zur Nachsorge muss in der Verantwortung der behandelnden Einrichtung liegen. Die SSK erkennt jedoch an, dass eine gezielte Nachsorge aller Patienten, die eine Strahlenapplikation erhalten haben, ausschließlich in der behandelnden Einrichtung auf Grund der Patientenzahlen und des logistischen und zeitlichen Aufwands für Patienten und Ärzte in der Regel nicht möglich ist. Dies gilt gleichermaßen für die Radioonkologie wie für die Nuklearmedizin. Aus diesem Grund müssen alternative Konzepte erstellt werden, für deren Umsetzung die behandelnde Einrichtung verantwortlich ist. Mögliche Optionen werden im Folgenden aufgezeigt.

4.1 Nachsorge durch die behandelnde Einrichtung

Für eine Nachsorge durch die behandelnde Einrichtung muss eine Gruppierung der Patienten entsprechend dem Risiko für die Manifestation von Nebenwirkungen und Rezidiven erfolgen. Auch die Nachsorgezeitintervalle sind auf dieses Risiko abzustimmen. Alle Patienten sind über die Bedeutung der Nachsorge zu informieren und darüber aufzuklären, dass sie Befunde, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Strahlenapplikation stehen könnten, mit der behandelnden Einrichtung abklären sollen. Dies ist auch allen anderen nachsorgenden Einrichtungen bzw. Ärzten mitzuteilen. Zu betonen ist, dass die Nachuntersuchungen bzw. die Nachverfolgung der Patienten fester Bestandteil der Strahlenbehandlung sind.

Patienten mit hohem Risiko für unerwünschte Strahlenfolgen, z. B. nach Behandlung mit neu eingeführten Therapiestrategien, bei Anwendung von dosiseskalierten Protokollen oder mit aggressiver Radiochemotherapie oder nach Behandlung mit neuen Radiopharmaka, müssen in der Einrichtung selbst nachuntersucht werden. Nur durch die Kompetenz der behandelnden Ärzte ist gewährleistet, dass die Effektivität der Therapie erfasst und alle Nebenwirkungen erkannt und dokumentiert werden, und dass die Erkenntnisse hieraus in das allgemeine Nachsorgekonzept eingebracht werden können.

Für Patienten mit moderatem Risiko für unerwünschte Strahlenfolgen gilt, dass die behandelnde Einrichtung der regelmäßigen Überwachung Rechnung tragen muss. Dies kann geschehen, indem der Patient kontaktiert und – z. B. im Rahmen eines strukturierten Telefon-Interviews anhand definierter, verbindlicher Fragebögen – nach seinem Zustand und dem Vorliegen möglicher Nebenwirkungen befragt wird. Diese Fragebögen sollten von den Fachgesellschaften entworfen und regelmäßig aktualisiert werden. Im Falle der Manifestation von oder bei dem Verdacht auf Vorliegen einer relevanten Nebenwirkung muss der Patient zu einer persönlichen Nachuntersuchung in die Einrichtung einbestellt werden. Alternativ kann, falls die Nachuntersuchung an andere Einrichtungen oder Ärzte übertragen wurde, eine Befragung der Nachuntersucher erfolgen (s. u.).

Patienten mit einem bekannt niedrigen Risiko für Nebenwirkungen, z. B. nach Applikation ausreichend etablierter, allgemein anerkannter Behandlungsprotokolle, müssen – ebenso wie die nachversorgenden Ärzte – darauf hingewiesen werden, dass bei Verdacht auf Rezidiv oder Nebenwirkungen bzw. das Vorliegen unklarer Befunde, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Strahlenapplikation stehen können, eine Abklärung durch die behandelnde Einrichtung erfolgen sollte. Diese Patienten bzw. deren Ärzte müssen – analog zum Vorgehen bei Patienten mit moderatem Risiko – regelmäßig kontaktiert werden, allerdings in größeren Zeitintervallen.

4.2 Übertragung der Nachsorge an andere

Als Alternative zur direkten Nachuntersuchung von Patienten mit moderatem oder niedrigem Risikoprofil kann, falls die Nachuntersuchung an andere Einrichtungen oder Ärzte übertragen wurde, eine Befragung der Nachuntersucher erfolgen. Jedoch muss diese Übertragung der Durchführung der Nachuntersuchung an andere entsprechend dokumentiert werden. Die Verantwortung bleibt dabei in den Händen der behandelnden Einrichtung. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine Rückmeldung durch die anderen Einrichtungen erfolgt, wenn keine offensichtlichen Nebenwirkungen oder unklaren Befunde, die im Zusammenhang mit der Strahlenapplikation stehen könnten, vorliegen. Aus diesem Grund muss die behandelnde Einrichtung Rechnung tragen, dass dieser Informationsfluss regelmäßig erfolgt. Dies kann durch eine telefonische Befragung der entsprechenden Einrichtung garantiert werden. Alternativ könnte eine Eingabe der Daten in eine entsprechende Datenbank durch die

nachsorgende Einrichtung selbst erfolgen. In letzterem Fall muss jedoch eine regelmäßige Prüfung der Vollständigkeit dieser Eingaben gewährleistet sein.

5 Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkungen - Datenbanken

Die Erfassung und Dokumentation von Wirkung und Nebenwirkungen einer Strahlenapplikation dient primär dem Ziel, die Qualität der Therapie in der einzelnen Einrichtung zu sichern. Die SSK empfiehlt darüber hinaus die Integration der Erfassung später und ultraspäter Behandlungsfolgen einschließlich Folgetumoren in die existierenden epidemiologischen und klinischen Register. Bei der Führung institutseigener Datenbanken muss die Datenerfassung in entsprechend einheitlicher Weise erfolgen, um den Vergleich mit anderen Einrichtungen zu ermöglichen. Die Möglichkeit zum Datenabgleich mit epidemiologischen Registern muss gewährleistet sein. Dies muss als unabhängig von der Pflicht der behandelnden Einrichtung zur Archivierung der relevanten Daten und Unterlagen betrachtet werden.

Die Verfügbarkeit der Daten muss patientenbezogen möglich sein (Aufhebung der Lösungsverpflichtung). Weiterhin besteht Forschungsbedarf bezüglich der Übertragbarkeit der Daten zwischen verschiedenen Dokumentationssystemen und zur Optimierung dieser Erfassungsprotokolle.

5.1 Dokumentation des Behandlungserfolges

Die Dokumentation der Wirkung der Behandlung erfolgt im Falle maligner Erkrankungen anhand der Parameter: lokale Tumorkontrolle und Rezidivfreiheit, krankheitsbezogenes Überleben und Gesamtüberleben. Diese Daten sind nur zum Teil in den Datenbanken der Tumorregister hinterlegt und verfügbar. Entsprechend muss zunächst eine institutionsinterne Erhebung erfolgen.

5.2 Dokumentation von Nebenwirkungen

Die Dokumentation von Nebenwirkungen einer Strahlenapplikation muss in strukturierter Weise erfolgen. Ein erstes Problem stellt hier das Dokumentationssystem dar. Allgemeine Dokumentationsprotokolle (Seegenschmiedt 1998), wie RTOG/EORTC (Radiotherapy and Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer), CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) der National Cancer Institutes der USA in den verschiedenen Versionen (aktuell 4.0) oder dem LENT/SOMA-Schema (Late Effects in Normal Tissue/Subjective Objective Management Analysis), teilen Nebenwirkungen in 6 Grade ein (s. Tab. 1).

Tab. 1: Graduierung von Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Grad	Beschreibung
0	Keine Veränderung
1	Geringe Nebenwirkungen, keine spezifische Behandlung erforderlich
2	Moderate Nebenwirkungen, ambulante Behandlung
3	Schwere Nebenwirkungen, häufig stationäre Behandlung
4	Lebensbedrohliche Zustände
5	Tod in Folge der Nebenwirkung

Dabei existiert eine Reihe organspezifischer Nebenwirkungsskalen, teilweise auch mehrere Schemata für das gleiche Organ. Für die systematische, vergleichbare Erfassung von Nebenwirkungen muss gewährleistet sein, dass die Dokumentation anhand identischer, vergleichbarer oder ineinander transferierbarer Systeme erfolgt. Dies ist derzeit nicht gegeben. Die Übertragbarkeit der Daten aus einzelnen Dokumentationssystemen auf andere sollte im Hinblick auf die retrospektive Analyse von Nebenwirkungsraten in entsprechenden prospektiven Studien geprüft werden.

Eine Möglichkeit zur Vereinheitlichung der Dokumentation von Nebenwirkungen der Strahlenapplikation ist die Verwendung eines (elektronischen) Systems, welches allen behandelnden Einrichtungen zur Verfügung gestellt werden kann. Dies könnte auch im Falle einer Übertragung der Nachsorge an andere – über ein entsprechendes Serversystem – die entsprechenden Dateneintragungen ermöglichen. Die Möglichkeit zum Abgleich der Daten mit Krebsregistern und klinischen Registern muss gewährleistet sein.

Die Datenbanken zu Nebenwirkungen sollten primär dezentral von den behandelnden Einrichtungen geführt und gepflegt werden. Ein einheitliches System würde jedoch – beispielsweise zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen – die Zusammenführung der Dateien verschiedener Einrichtungen im Rahmen multizentrischer Analysen ermöglichen. Über solche Lösungen können auch weitere Faktoren erfasst werden, die für das Auftreten von Nebenwirkungen von Bedeutung sind (z. B. Chemotherapien, genetische Prädispositionen, chemische Noxen etc.).

5.3 Erfassung von Folgetumoren

Die Dokumentation von Folgetumoren ist im Rahmen der klinischen Nachsorge durch den behandelnden Arzt auf Grund der langen Latenzzeiten organisatorisch nicht immer gewährleistet. Zudem werden Folgetumoren häufig durch andere Disziplinen diagnostiziert und behandelt. Daher ist die Möglichkeit für einen Abgleich der klinischen Daten, einschließlich der Strahlenbehandlung, mit der Erfassung von Folgetumoren im Rahmen von Krebsregistern sicherzustellen. Dafür sind entsprechende Rechtsgrundlagen zu schaffen.

6 Umsetzung des Nachsorgekonzepts

Die Nachsorge von Patienten ist ein essentieller Bestandteil der Behandlung und konzeptionell nicht von der Behandlung abzutrennen. In Bezug auf die Strahlenapplikation stellt sie durch die Sicherung der Behandlungsqualität einen grundlegenden Aspekt der rechtfertigenden Indikation dar.

Der für eine regelrechte Nachsorge notwendige strukturelle, personelle und finanzielle Bedarf muss ebenfalls geklärt und gesichert werden. Hierzu gehören eine angemessene Kostenerstattung und in der Konzeptionsphase die Förderung geeigneter Forschungsvorhaben.

Literaturverzeichnis

- | | |
|---------------------|--|
| Arndt 1985 | Arndt D. Die gutachterliche Bewertung von Komplikationen im Zusammenhang mit medizinischer Strahlenanwendung in der DDR. Ergebnisse der zentralen Begutachtung im Zeitraum 1/68-3/84 und Ableitung von Begutachtungskriterien. Habilitationsschrift, Akademie für ärztliche Fortbildung der DDR, Berlin-Lichtenberg, 1985. |
| Baxter et al. 2005 | Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. <i>Gastroenterology</i> 2005; 128(4): 819-824. |
| Bolch et al. 2009 | Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radio-pharmaceutical Dosimetry - Standardization of Nomenclature. <i>J Nucl Med</i> 2009; 50: 477-484. |
| Brenner et al. 2000 | Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. <i>Cancer</i> 2000; 88(2): 398-406. |
| Brenner et al. 2003 | Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> 2003; 100(24): 13761-13766. |
| Brown et al. 2005 | Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY, Ballman KV, Collie AC, Miller RC, Flemming KD, Hallett JW. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2005; 63: 1361-1367. |
| Darby et al. 2003 | Darby S, McGale P, Peto R et al. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: Nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. <i>BMJ</i> 2003; 326: 256-257. |

- Darby et al. 2005 Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6(8): 557-565.
- Darby et al. 2010 Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constone LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 656-665.
- Dorresteijn et al. 2002 Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 282-288.
- Dörr 2009a Dörr W. Pathogenesis of normal tissue side effects. In: Joiner M, Van der Kogel A (Hrsg.). *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 13; Hodder Arnold, London 2009, 169-190.
- Dörr 2009b Dörr W. Time factors in normal tissue responses to irradiation. In: Joiner M, Van der Kogel A (Hrsg.). *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 11; Hodder Arnold, London 2009, 149-157.
- Dörr et al. 2009c Dörr W, Van der Kogel AJ. The volume effect in radiotherapy. In: Joiner M, Van der Kogel (Hrsg.). *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 14; Hodder Arnold, London, 2009; 191-206.
- Dörr und Hendry 2001 Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001; 61: 223-231.
- Dörr und Herrmann 2002 Dörr W, Herrmann Th. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment related parameters. *Strahlenther Oncol* 2002; 178: 357-362.
- Dörr und Herrmann 2009 Dörr W, Herrmann, Th. Frühe Strahlenveränderungen der Gewebe. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.). *Radioonkologie. Band 1: Grundlagen*; 2. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, Germering/München, 2009; 302-309.
- Jung et al. 2001 Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V, Alberti W, Herrmann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol* 2001; 61(3): 233-246.
- Kleinerman et al. 1995 Kleinerman RA, Boice JD Jr, Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, Lynch CF, Hankey BF, Flannery JT. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer* 1995; 76(3): 442-452.
- Martin et al. 2005 Martin JD, Buckley AR, Graeb D et al. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head and neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1197 - 1205.

- McGale et al. 2011 McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor CW, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol* 2011 Aug; 100(2):167-75.
- Plummer et al. 2011 Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011, 42: 2410-2418.
- RL StrlSch Med 2002 Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU): „Strahlenschutz in der Medizin“ Richtlinie nach der Strahlenschutzverordnung, 2002, GMBI 2003, S. 227
- Schultz-Hector und Trott 2007 Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 10-18.
- Seegenschmiedt 1998 Seegenschmiedt MH. Nebenwirkungen in der Onkologie. Internationale Systematik und Dokumentation. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1998.
- SSK 1998 Strahlenschutzkommission (SSK): Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, BAnz Nr. 144, S. 11450, 1998.
- SSK 2010 Strahlenschutzkommission (SSK): Strahlenhygienische Anforderungen an IGRT (image guided radiotherapy/ bildgeführte Strahlentherapie). Empfehlung der Strahlenschutzkommission, BAnz Nr. 68, S. 1603, 2011.
- SSK 2011 Strahlenschutzkommission (SSK): Strahlenhygienische Anforderungen an die hochkonformale Strahlentherapie. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 248. Sitzung der SSK am 14./15.04.2011
- Steel 1997 Steel GG. Clonogenic cells and the concept of cell survival. In: Steel GG, editor. *Basic Clinical Radiobiology*. 2. Auflage, London New York, Arnold Publ., Kap. 6, 40-51, 1997.
- Stewart et al. 2010 Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010; 174: 865-869.
- StrlSchV 2002 Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV) vom 20. Juli 2001, (BGBl. I S. 1714), geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 18. Juni 2002 (BGBl. I S. 1869).
- Travis et al. 2005 Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Pukkala E, Lynch CF, Pee D, Smith SA, Van't Veer MB, Joensuu T,

- Storm H, Stovall M, Boice JD Jr, Gilbert E, Gail MH. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(19): 1428-1437.
- Trott 2009 Second cancers after radiotherapy. In: Joiner, M, Van der Kogel A (Hrsg.). *Basic Clinical Radiobiology*, 4th Edition, Kap. 25; Hodder Arnold, London 2009, 339-352.
- Ulrich et al. 2008 Ulrich J, Hartmann JT, Dörr W, Ugurel S. Skin toxicity of anti-cancer therapy. *J Dt Dermatol Gesellsch* 2008; 6: 959-977.
- Withers et al. 1986 Withers HR. The four R's of radiotherapy. In: Lett, Adler (Hrsg.). *Advances in radiation biology*. 5. Auflage. New York Academic Press 1975, 241-271.