

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor Prof. Dr. med. Markus Hecht

Direktor em. Prof. Dr. med. Christian Rube

Leitender Oberarzt em. Prof. Dr. med. Marcus Niewald

**Langzeitergebnisse der Strahlentherapie entzündlicher und degenerativer gutartiger
Erkrankungen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Felix Schmelzer

geb. am: 11.02.1998 in Sankt Ingbert

Tag der Promotion:	09.10.2023
Dekan:	Prof. Dr. M. D. Menger
Berichterstatter:	Prof. M. Niewald Prof. H. Madry

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Geschichte	3
2.2. Bestrahlung gutartiger Erkrankungen	3
2.3. Einteilung der Arthrosen	4
2.4. Bedeutung benigner muskuloskelettaler Erkrankungen für die Gesellschaft	4
2.5. Benigne muskuloskelettale Erkrankungen als Bestrahlungsindikation	5
2.6. Vorbehandlungen vor Bestrahlung	6
2.7. Empfehlungen für die Bestrahlung benigner muskuloskelettaler Erkrankungen	7
2.8. Strahlenbiologie	8
2.9. Erfolgsrate der Bestrahlung bei benignen muskuloskelettalen Erkrankungen	8
3. Zielsetzung	10
4. Material und Methoden	11
4.1. Patientenkollektiv	11
4.2. Datenerhebung	11
4.3. Bestrahlungsablauf	12
4.4. Statistische Auswertung	12
5. Ergebnisse	13
5.1. Patientenkollektiv	13
5.1.1. Symptomatik	13
5.1.2. Vorbehandlungen	16
5.1.3. Follow-up-Dauer	16
5.1.4. Radiologische Schwere der Arthrosen	17
5.2. Strahlentherapeutische Behandlung	17
5.2.1. Technik	17
5.2.2. Dosierung	18
5.2.3. Strahlennebenwirkungen	18
5.2.4. Zweitbestrahlung	19
5.3. Ergebnisse der Brieffragebögen	19
5.3.1. Allgemeinzustand	19
5.3.2. Zusatzbehandlungen nach Strahlentherapie	20
5.3.3. Schmerzverbesserung bei Follow-up	20
5.3.3.1. Belastungsschmerz	20
5.3.3.2. Nachtschmerz	21

5.3.3.3.	Dauerschmerz	22
5.3.3.4.	Ruheschmerz	22
5.3.3.5.	Anlaufschmerz	23
5.4.	Zufriedenheit mit der Bestrahlung bei Follow-up	24
5.5.	Prognostische Faktoren	24
6.	Diskussion	25
6.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	25
6.2.	Diskussion des Patientenkollektivs	25
6.2.1.	Alter	25
6.2.2.	Geschlecht	26
6.2.3.	Erkrankungslokalisation und -entität	26
6.2.4.	Beschwerdedauer	27
6.2.5.	Vorbehandlungen	27
6.2.6.	Radiologische Schwere der Arthrosen	28
6.2.7.	Follow-up-Dauer	29
6.3.	Diskussion der Methoden	30
6.3.1.	Brieffragebogen	30
6.4.	Diskussion der Ergebnisse	30
6.4.1.	Diskussion der Radiotherapie	30
6.4.1.1.	Bestrahlungsregimente	30
6.4.1.2.	Strahlennebenwirkungen	31
6.4.1.3.	Zweitbestrahlung	32
6.4.2.	Diskussion der Ergebnisse der Brieffragebögen	33
6.4.2.1.	Allgemeinzustand	33
6.4.2.2.	Zusatzbehandlungen nach Strahlentherapie	33
6.4.2.3.	Schmerzlinderung	35
7.	Bibliografie	37
8.	Danksagung	43
9.	Lebenslauf	44
10.	Anhang	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Einteilung der Arthrosen nach Kellgren-Lawrence-Score	4
Tabelle 2: Indikationen zur Bestrahlung benigner Erkrankungen	6
Tabelle 3: Häufige Therapiekonzepte muskuloskelettaler Erkrankungen	7
Tabelle 4: Altersverteilung nach Bestrahlungen	13
Tabelle 5: Lokalisation der Schmerzen	15
Tabelle 6: Vorbehandlungen vor Beginn der Radiotherapie	16
Tabelle 7: Verteilung der radiologischen Schweregrade der Arthrosen	17
Tabelle 8: Bestrahlungstechniken	17
Tabelle 9: Einzelreferenzdosen	18
Tabelle 10: Gesamtreferenzdosen	18
Tabelle 11: Zusätzliche Therapie nach Strahlentherapie	20
Tabelle 12: Übersicht über Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Symptomverteilung bei den Patient:innen in Prozent	14
Abbildung 2: Beschwerdedauer bei Erstuntersuchung	14
Abbildung 3: Follow-up-Dauer	16
Abbildung 4: Allgemeinzustand	19
Abbildung 5: Belastungsschmerz bei Follow-up	21
Abbildung 6: Nachtschmerz bei Follow-up	21
Abbildung 7: Dauerschmerz bei Follow-up	22
Abbildung 8: Ruheschmerz bei Follow-up	22
Abbildung 9: Anlaufschmerz bei Follow-up	23
Abbildung 10: Zufriedenheit bei Follow-up	24

1. Zusammenfassung

In einer älter werdenden Bevölkerung ist die Behandlung von entzündlichen und degenerativen gutartigen Erkrankungen, im Folgenden auch bezeichnet als „benigne muskuloskelettale Erkrankungen“, sowohl wirtschaftlich als auch therapeutisch eine große Anforderung an die Gesellschaft in Deutschland, die in Zukunft absehbar noch größer werden wird. Die Radiotherapie als Therapiekonzept wird dabei, trotz teilweise hohen Ansprechraten, noch relativ selten verwendet. Ein Grund dafür ist die spärliche Datenlage zum Erfolg nach längeren Beobachtungszeiträumen.

Mit dieser Studie soll ein erster Beitrag zur Aufklärung der Langzeitwirkungen der Radiotherapie erfolgen, um in Zukunft die Therapiekonzepte gegebenenfalls anpassen zu können. Dazu wurden Patient:innen, die sich innerhalb der letzten 28 Jahre an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg/Saar einer Behandlung für muskuloskelettale Erkrankungen unterzogen, per Brieffragebogen kontaktiert und Daten zu deren Allgemeinzustand, Schmerzempfinden, Behandlungen nach Abschluss der Radiotherapie und Zufriedenheit erfragt. Zusätzlich wurden aus verschiedenen medizinischen Datenbanken Erkenntnisse zum frühen Verlauf des Therapieerfolgs erhoben. Die Daten wurden mithilfe von MedLog Clinical Data Management System Version 2019-4 (Information Analysis Corporation, Crystal Bay, NV, USA) ausgewertet.

Die Daten von 113 Patient:innen, die in insgesamt 134 Fällen bestrahlt wurden, konnten am Ende ausgewertet werden. Mit 85,1% hatte der Großteil von ihnen bereits Vortherapien erhalten, die Radiotherapie wurde von den zuweisenden Ärzten oftmals als letzte Behandlungsoption vor einem operativen Vorgehen angesehen. In den zu Beginn der Studie verschickten Brieffragebögen, im Median 7,2 Jahre nach Abschluss der Radiotherapie, gaben, je nach betrachtetem Schmerzparameter, noch ca. 60% der Befragten eine Besserung oder Schmerzfreiheit an.

Die Langzeitwirkung der Radiotherapie bei gutartigen muskuloskelettalen Erkrankungen bedarf noch weiteren Untersuchungen, um die Wirksamkeit genauer evaluieren zu können. Die hier vorliegende Studie legt jedoch auch nach einem langen Nachbeobachtungszeitraum gute Ergebnisse bei kaum vorhandenen Risiken nahe. Insgesamt sollte die Radiotherapie mehr in die Überlegungen bei der Therapiefindung für gutartige muskuloskelettale Erkrankungen einbezogen und nicht erst beim Therapieversagen anderer Konzepte in Betracht gezogen werden.

1. Summary

In an aging society, the therapy of inflammatory and degenerative benign diseases, also labeled as „benign musculoskeletal diseases“ in the following, is a big economic and therapeutical demand on the society in Germany, that will only get bigger in the foreseeable future. Radiotherapy as a therapeutical concept in those cases is used only sporadically despite good therapeutic effects, partially because of the sparse data situation regarding longer follow-up intervals.

This study aims to make a contribution to the understanding of long term effects of radiotherapy, so that future therapy concepts may be altered according to the data. Therefore, patients that were irradiated in the context of a musculoskeletal disease in the last 28 years at the clinic for radiation therapy and radiooncology in Homburg/Saar, were contacted via postal questionnaires to evaluate data on their general condition, pain, other treatment options after radiotherapy and satisfaction with the therapy. Additionally, data was collected from medical databanks, especially data on the early therapy. The data was analyzed with MedLog Clinical Data Management System Version 2019-4 (Information Analysis Corporation, Crystal Bay, NV, USA).

Data of 113 patients, that were irradiated in 134 cases, could be evaluated in the end. 85.2% had already had other treatment options prior, radiotherapy was often seen as last therapeutical option before surgery. In the postal questionnaires, sent in the mean 7.2 years after radiotherapy was performed, about 60% of patients were still reporting pain reduction or painlessness depending on the evaluated pain parameter.

The long term effects of radiotherapy in the therapy of benign musculoskeletal diseases will need to be analyzed further to better evaluate the effectiveness. The here conducted study however suggests good therapeutic effects with abysmal risks after a long follow-up. All in all, radiotherapy should be more strongly considered in the therapy evaluation process for benign musculoskeletal diseases, not only when other treatment options have already failed.

2. Einleitung

2.1 Geschichte

Die Bestrahlung gutartiger Erkrankungen mittels Radiotherapie kann heute auf eine lange und bewegte Geschichte zurückblicken. Nur etwas mehr als ein Jahr nach der Entdeckung der Röntgenstrahlung im Jahr 1895 begann der österreichische Radiologe Leopold Freund mit der Bestrahlung eines Tierfellnävus eines 5-jährigen Mädchens - der erste dokumentierte Fall einer Bestrahlung bei gutartiger Erkrankung (8). In der Folgezeit wurde eine Bestrahlung nach und nach für immer weitere (gutartige) Erkrankungen empfohlen. Beispielsweise wurde im Jahre 1898 die erste dokumentierte Bestrahlung einer schmerzhaften gutartigen muskuloskelettalen Erkrankung, in diesem Fall einer juvenilen Arthritis, durchgeführt (46,61). Aber auch heute unübliche Indikationen wie das Asthma bronchiale wurden zu den Anfängen der Radiotherapie bestrahlt (55). Insgesamt waren die frühen Indikationen sehr weit gefasst und es handelte sich mehr um eine Experimentierphase in der die Möglichkeiten der neuen Therapieform „Röntgenstrahlung“ ausgelotet werden sollten. Mit der Zeit wurden Studien zur Wirksamkeit der Radiotherapie immer größer und systematischer angelegt (3), sodass wichtige neue Erkenntnisse, u.a. zu Dosierung und Fraktionierung, gewonnen werden konnten. Ein Nebeneffekt dieser Studien war in der Folge die Entdeckung der Bedeutung ionisierender Strahlung für die Entstehung von Sekundärtumoren, sogenannten „Radiation-induced cancer“ (RIC), weswegen die Technik vor allem in anglo-amerikanischen Ländern zunehmend in Verruf geriet (4-5). Während in vielen Ländern heutzutage die Bestrahlung bei gutartigen Erkrankungen aufgrund ebenjener Angst vor Sekundärtumoren nach wie vor kritisch gesehen und nur begrenzt eingesetzt wird (23,26,49,59), wird sie in Deutschland über die letzten Jahre immer häufiger. Inzwischen werden jährlich knapp 50.000 Patient:innen im Rahmen einer gutartigen Erkrankung an einem der über 300 radiotherapeutischen Zentren bestrahlt (52-53,56).

2.2 Bestrahlung gutartiger Erkrankungen

Von allen durchgeführten Bestrahlungen entfallen in Deutschland je nach Zentrum circa 10-30% auf die Behandlung gutartiger Erkrankungen (56). Die überwiegende Mehrheit dieser Bestrahlungen kommt zur Behandlung schmerzhafter degenerativer Erkrankungen und von Arthrosen zum Einsatz. Die Angabe genauer Verhältnisse fällt dabei sowohl aufgrund der uneinheitlichen Einordnung der Arthrosen in den Studien als auch wegen der unterschiedlichen Nomenklatur im Deutschen und im Angelsächsischen jedoch nicht leicht.

Laut der neuesten *Patterns-of-Care-Studie* der German Cooperative Group for Benign Diseases der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) leiden insgesamt 86% der im Rahmen gutartiger Erkrankungen Bestrahlten an schmerzhaften degenerativen – oder Arthroseerkrankungen (20).

Im Jahre 2003 waren bei den über 60-Jährigen 9,6% der Männer und 18% der Frauen von schmerzhafter Arthrose betroffen (67). Dies ist insofern von besonderer Bedeutung, als dass eine zunehmend älter werdende Bevölkerung absehbar mit einer steigenden Anzahl an degenerativen (Arthrose-) Erkrankungen einhergehen und die Bestrahlung von gutartigen Erkrankungen in Zukunft voraussichtlich weiter an Stellenwert gewinnen wird (43,57,67).

2.3 Einteilung der Arthrosen

Die Einteilung der Arthrosen in Stadien erfolgt häufig nach dem *Kellgren-Lawrence-Score*, der 1957 entwickelt wurde und bis heute auch aufgrund seiner einfachen Replizierbarkeit breite Anwendung findet. Dabei wird anhand von verschiedenen Kriterien auf Röntgenbildern eine Einteilung in vier Stadien vorgenommen. Anhand der Ausgangsstudie aus dem Jahr 1957 können die Kriterien jedoch nicht genau festgelegt werden, da lediglich Stadium 0 als definitive Abwesenheit von Arthrosezeichen und Stadium 2 als definitive Anwesenheit von Arthrosezeichen mit minimaler Ausprägung festgelegt wurden (18,51). Eine heute häufig verwendete Form des *Kellgren-Lawrence-Scores* lässt sich aus *Tabelle 1* entnehmen.

Stadium	Merkmale
0	Keine Arthrosezeichen
1	Geringe subchondrale Sklerosierung; keine Gelenkspaltverschmälerung oder Osteophyten
2	Geringe Gelenkspaltverschmälerung; beginnende Osteophytenbildung; angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche
3	Ausgeprägte Osteophytenbildung; Gelenkspaltverschmälerung; deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche
4	Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion; Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner

Tabelle 1: Einteilung der Arthrosen nach Kellgren-Lawrence-Score (58)

2.4 Bedeutung benigner muskuloskelettaler Erkrankungen für die Gesellschaft

Schmerzhafte benigne muskuloskelettale Erkrankungen, also entzündliche und degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates, auf die sich diese Arbeit beziehen soll, sind die

häufigste gutartige Indikation für eine Bestrahlung (20,55). Sie stellen für die Erkrankten oft eine extreme Belastung, sowohl im Alltag als auch für die Psyche, dar (67). So bezifferte das *Ontario Health Survey* im Jahr 1990 muskuloskelettale Erkrankungen als Ursache für 40% aller chronischen Erkrankungen und für 54% der Behinderungen. Diese Belastung schlägt sich bislang jedoch nur wenig in der zum weiteren Fortschritt benötigten Forschungsarbeit nieder (2,66). Auch die *World Health Organisation* (WHO) ist sich dieser Problematik in einer alternden Gesellschaft seit einiger Zeit bewusst, weswegen von 2000 bis 2010 die „Bone and Joint“-Dekade ausgerufen wurde, unter anderem um einen Anreiz für die weitere Erforschung des Einsatzes von Strahlentherapie bei schmerzhaften benignen muskuloskelettalen Erkrankungen zu schaffen (65). Ebenso stellen sie für das Gesundheitssystem eine große finanzielle Anforderung dar. Eine schwedische Studie von *Jacobson L et al.* zeigte, dass die Behandlung muskuloskelettaler Erkrankungen im Jahr 1991 22,6% der gesamten Kosten für die Behandlung von Krankheiten ausmachte und damit den größten Anteil aller in dieser Studie untersuchten Krankheitsentitäten (13,66). Die Kosten entstehen dabei sowohl direkt, durch die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, als auch indirekt, durch aufgrund der Krankheit versäumter Erzeugnisse für die Volkswirtschaft. Die direkten Kosten machten dabei 1992 in den USA und 1994 in Kanada 1,2%, respektive 1,0% des Bruttonationaleinkommens aus. Bei den indirekten Kosten beliefen sich die Zahlen auf 1,3% in den USA und 2,4% in Kanada (6,22,68).

2.5 Benigne muskuloskelettale Erkrankungen als Bestrahlungsindikation

Mehr als 50% der im Rahmen benigner muskuloskelettaler Erkrankungen bestrahlten Patient:innen sind bereits über 70 Jahre alt (27). Eine retrospektive Studie von *Juniku N et al.* mit 598 Patient:innen aus dem Jahr 2019 stellte ein durchschnittliches Alter von 61,4 Jahren fest (15). Generell befinden sich die Bestrahlten also eher im fortgeschritteneren Alter, was unter anderem durch die steigende Prävalenz von benignen Erkrankungen mit Indikationsstellung zur Radiotherapie im Alter erklärt werden kann (1,43).

Ein weiterer Faktor dafür ist der sparsame Einsatz von Radiotherapie im Rahmen gutartiger Erkrankungen bei jüngeren Patient:innen, da der Nutzen immer kritisch gegenüber dem Risiko der Entstehung einer Radiotherapie-induzierten Krebserkrankung abgewogen werden muss. Unter normalen Bedingungen wird in der S2e-Leitlinie „Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen“ der DEGRO empfohlen, Patient:innen unter 30 Jahren möglichst nicht zu bestrahlen und solche zwischen 30 und 40 Jahren nur, wenn alle konservativen orthopädischen Behandlungsmethoden erfolglos geblieben sind (33). Eine Ausnahme können beispielsweise junge Berufssportler sein, bei denen die Erwerbsfähigkeit an eine schmerzfreie Bewegung und funktionsunbeeinträchtigte Abläufe gekoppelt ist. Mit jeder

Bestrahlung steigt im Bestrahlungsgebiet das Risiko für das Auftreten eines Sekundärmalignoms, dieses Risiko ist für jüngere Patient:innen jedoch ungleich höher als für ältere.

So beträgt das RIC-Risiko bei Ganzkörperbestrahlung bei unter 10-jährigen Kindern etwa 15%/Sv, bei über 60-jährigen nur noch etwa 1%/Sv (21). Aus diesem Grund bedürfen jüngere Patient:innen, neben der normalen Bestrahlungsaufklärung, einer besonders intensiven Diskussion der genetischen und onkogenetischen Aspekte mit entsprechender Dokumentation (26,27,56,60).

Des Weiteren zeigt sich ein klarer Überhang weiblicher Patient:innen in diversen Studien (1,15), was sich durch die höhere Inzidenz und eine stärkere Ausprägung schmerzhafter degenerativer und entzündlicher Erkrankungen bei Frauen erklären lässt (7,63).

Patient:innen, für die eine Bestrahlung bei benigner muskuloskelettaler Erkrankung in Frage kommt, sollten idealerweise verschiedene Indikationskriterien aufweisen. Diese sind in *Tabelle 2* dargestellt. Besonders Punkt 6) sollte dabei in den Überlegungen eine übergeordnete Rolle spielen.

1) Besserung krankheitsassoziiierter Schmerzen und anderer Leiden
2) Erhaltung spezifischer gefährdeter (Organ-) Funktionen
3) Vermeidung möglicher Krankheitskomplikationen
4) Vermeidung aggressiverer oder verstümmelnder Behandlungen
5) Erhaltung guter Kosmetik und der Lebensqualität
6) Radiotherapie als effektivste oder einzige verbleibende Therapiemöglichkeit

Tabelle 2: Indikationen zur Bestrahlung benigner Erkrankungen (50,54)

2.6 Vorbehandlungen vor Bestrahlung

Radiotherapeutisch behandelte Patient:innen haben in vielen Fällen bereits andere Therapien zur Behandlung ihrer benignen Erkrankung erfolglos oder mit nicht zufriedenstellender Besserung ausprobiert.

Eine Studie von *Mücke R et al.* im Jahre 2010 kam zu dem Ergebnis, dass bei 95,3% im Rahmen einer Gonarthrose radiotherapeutisch Behandelten eine chronische Schmerzsymptomatik vorlag, bei 81,1% sogar therapierefraktäre Schmerzen (32).

Andere Therapien, die im Rahmen muskuloskelettaler Erkrankungen verwendet werden, haben momentan noch einen deutlich höheren Stellenwert als die Radiotherapie. Meist wird eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Therapiekonzepten verwendet (29). Dabei ist die operative Therapie oft die einzige kurative Therapie, da vor allem degenerative gutartige

Erkrankungen fortschreitend und unumkehrbar sind. Zunächst werden jedoch häufig andere Therapieoptionen ausgeschöpft, um die Notwendigkeit einer Operation so weit wie möglich aufzuschieben (14). Ausgewählte, häufig verwendete Therapieformen können *Tabelle 3* entnommen werden.

Nicht pharmakologisch	Pharmakologisch
Operation	Topische/systemische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Aktive/passive Bewegungsübungen	Opioidanalgetika
Orthesen	Topisches Capsaicin
Entspannungstechniken	Duloxetin
Gewichtsabnahme	Hyaluron-/Kortikosteroidinjektionen
Patientenschulungen	Coxibe
Psychosoziale Therapieansätze	

Tabelle 3: Häufige Therapiekonzepte muskuloskelettaler Erkrankungen (19,64)

Viele dieser Therapieoptionen, vor allem die pharmakologischen, sind zwar durchaus wirksam in der Schmerzkontrolle, haben jedoch beim Gebrauch über längere Zeit diverse unerwünschte Wirkungen, zu nennen wären hier zum Beispiel Magenulzera, Übelkeit oder Obstipation (24). Die Strahlentherapie hingegen ist meist gut verträglich und hat abgesehen vom RIC-Risiko nur wenige symptomatische Nebeneffekte. Da vor allem bei älteren Patient:innen das RIC-Risiko als gering beschrieben wird, sollte auch eine Abwägung zwischen den Nebeneffekten herkömmlicher Therapien und denen der Strahlentherapie vorgenommen werden (26).

2.7 Empfehlungen für die Bestrahlung benigner muskuloskelettaler Erkrankungen

Während bei malignen Erkrankungen meist mit einer Strahlendosis jenseits der 50 Gy therapiert wird, ist bei der Bestrahlung schmerzhafter benigner muskuloskelettaler Erkrankungen der Einsatz deutlich geringerer Einzel- und Gesamtdosen üblich. In der momentan gültigen S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) wird je nach Erkrankung, Beschwerdebild und Stadieneinteilung eine Gesamtpreferenzdosis von 3,0-6,0 Gy für die Behandlung von Arthrosen und Enthesiopathien empfohlen (33). Die Einzeldosen betragen dabei im Regelfall 0,45-1,0 Gy und werden 1- bis 4-mal pro Woche appliziert (20). Bei den Arthrosen beschränkt sich das Zielvolumen auf den Gelenkknorpel, die angrenzenden knöchernen Strukturen, die Gelenkhöhle sowie das umgebende Muskel- und Bindegewebe. Bei Enthesiopathien werden die Sehneninsertionszone und das angrenzende Knochen-, Muskel- und Bindegewebe bestrahlt (56).

2.8 Strahlenbiologie

Ziel der Bestrahlung ist nicht die Zerstörung tumorösen Gewebes, sondern die Unterdrückung der Entzündungs- und Proliferationsreaktion, die Modulation von Vorgängen im autonomen Nervensystem, sowie die Blockade von Genexpressionsprozessen (62). Die genauen Wirkungsweisen sind dabei noch nicht vollends verstanden, jedoch gibt es Untersuchungen, die auf eine Inhibition der Stickstoffmonoxid-Produktion in aktivierten Makrophagen durch niedrige Strahlendosen hinweisen. Zum einen geschieht dies durch ein Herunterregulieren der Stickstoffmonoxid-Synthetase-Expression, zum anderen durch eine direkte Inhibition der Stickstoffmonoxid (NO)-Bildung. Am Ende dieser Vorgänge steht eine verminderte Entzündungsreaktion durch den erniedrigten NO-Spiegel (10,11,44). Ebenfalls durch die Bestrahlung vermittelte Effekte sind die verminderte Bildung von E-Selektin auf Endothelzellen, die zu einer erschwerten Bindung und Extravasation von Makrophagen führt, sowie eine stärkere Expression des antiinflammatorisch wirkenden TGF β 1 (12,44-46,55). Weitere Wirkungsweisen sind eine TGF β 1-abhängige Expressionsminderung von CCL-20-Chemokinen und eine verstärkte Aktivator Protein 1 DNA-Bindungsaffinität, die beide ebenfalls einen antiinflammatorischen Effekt haben (45-46,55).

Die Effekte der Bestrahlung können dabei oftmals erst mit einiger Verzögerung nach der letzten Bestrahlung festgestellt werden, wobei auch während oder unmittelbar nach der Radiotherapie bei einem Anteil der Patient:innen bereits eine Besserung eintreten kann (15,38-39,41-42). Es sollte jedoch erwähnt werden, dass auch eine radiogene Schmerzzunahme im Zusammenhang der Bestrahlung möglich ist.

2.9 Erfolgsrate der Bestrahlung bei benignen muskuloskelettalen Erkrankungen

Die Ansprechrate auf die Radiotherapie hinsichtlich der Schmerzreduktion ist dabei abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung und der betrachteten Studie. Bei Gonarthrosen zeigt sich mitunter ein Ansprechen auf die Bestrahlung bei bis zu 91% der Patient:innen (32). Aber auch bei anderen muskuloskelettalen Erkrankungen führt eine Bestrahlung zu Ansprechraten meist deutlich über 50%. Entgegen der bei den meisten retrospektiven Studien festgestellten guten Ansprechraten, konnten zwei neuere, prospektive Studien in den letzten Jahren jedoch keine signifikante Schmerzverbesserung nach Radiotherapie feststellen (25,31). Eine dieser Studien zeigte tendenziell ein schlechteres Ansprechen in der Bestrahlungsgruppe als in der Scheinbehandlungsgruppe (31). Der Therapieerfolg wird in den meisten Studien wenige Monate nach der Radiotherapie festgestellt, eine weitergehende Erfassung über einen längeren Zeitraum erfolgt dabei selten (25,30,32,34,39,47,56). Studien mit längerem Nachbeobachtungszeitraum existieren zwar,

beschränken sich jedoch zumeist auf ein einzelnes Beschwerdebild (15,34-35,37,40-41). Je länger der Therapieerfolg nach der Radiotherapie dabei anhält, desto unwahrscheinlicher wird ein Schmerzrezidiv in der Folge (47). Außerdem werden nach einer gewissen Nachbeobachtungszeit in allen betrachteten Studien auch bessere Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzreduktion erzielt, erklärbar durch die mit Verzögerung ablaufenden Vorgänge, welche nach einer Radiotherapie in Gang gesetzt werden (15,34,36,40-41).

Speziell bei Arthrosen könnte das Ansprechen auf eine Radiotherapie zusätzlich durch die Ausprägung des radiologisch beurteilbaren prätherapeutischen Knorpelschadens beeinflusst werden. Während *Keilholz L et al.* im Jahr 2009 (16) jedoch ein tendenziell schlechteres Ansprechen bei starker Gelenkdeformation (Kellgren-Lawrence Grad 4) feststellten, zeigte sich bei einer Studie von *Keller S et al.* im Jahr 2013 (17) ein signifikant besseres Ansprechen.

Auch wenn systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit einer Zweitbestrahlung fehlen, macht es den Anschein, dass eine zweite Bestrahlungsserie bei ausbleibendem Erfolg der ersten oder bei abnehmender Wirkung sinnvoll sein und eine Schmerzverbesserung erreichen kann. So konnte in einer Studie zur Effektivität der Zweitbestrahlung bei Plantarfasziitis ein vergleichbares Ergebnis hinsichtlich der Schmerzverbesserung, wie bei nur einmal bestrahlten Patient:innen festgestellt werden (35). Auch bei Arthrosen liegt der Therapieerfolg nach Zweitbestrahlung bei 47,0 bis 57,6% der Patient:innen. Dabei zeigen Arthrosepatient:innen, die nur ein partielles Therapieansprechen bei der ersten Bestrahlungsserie zeigen, bei einer zweiten Bestrahlungsserie schlechtere Ergebnisse als Patient:innen ohne Ansprechen oder mit rekurrerendem Schmerz nach der ersten Serie (9). *Juniku N et al.* fanden dahingegen im Jahr 2019 bei der Radiotherapie benigner muskuloskelettaler Erkrankungen ein schlechteres Ansprechen bei zwei oder drei Mal bestrahlten Patient:innen (15).

Zur Beurteilung der Schmerzverbesserung wird in den meisten Fällen der *von Pannewitz-Score* oder ein an ihn angelehnter Score verwendet (32,34,47). Dabei wird das Schmerzempfinden nach der Radiotherapie mit dem vor der Therapie verglichen. Der Schmerz wird subjektiv von den Patient:innen in die Kategorien „beschwerdefrei“, „deutlich gebessert“, „gering gebessert“ oder „unverändert oder schlechter“ eingeordnet. Ein weiteres häufig verwendetes Instrument zur Schmerzerfassung ist die *visuelle Analogskala* (VAS), bei der das Schmerzempfinden auf einer Skala von 1 bis 10 bewertet wird (56).

3. Zielsetzung

Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, die Schmerzreduktion nach Bestrahlung von entzündlichen und degenerativen gutartigen (nicht neoplastischen) Erkrankungen nach einem längeren Nachbeobachtungszeitraum retrospektiv zu untersuchen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass zu diesem Zeitpunkt nur sehr wenige Studien vorliegen, die sich mit dem Schmerzverlauf über einen längeren Zeitraum als fünf Jahre nach Bestrahlung befassen. Da die Ansprechrate im Hinblick auf die Schmerzreduktion nach Bestrahlung unter anderem vom Nachbeobachtungszeitraum abhängt, erscheint diese Studie von großem Interesse.

Hierzu wurde die Schmerzänderung in Hinsicht auf verschiedene Schmerzparameter nach der Bestrahlung zum Zeitpunkt des Erhalts des Brieffragebogens erfragt, um die Effektivität der Radiotherapie bei benignen muskuloskelettalen Erkrankungen nach einer längeren Nachbeobachtungszeit abschätzen zu können.

Zusätzlich sollen etwaige prognostische Faktoren identifiziert werden.

Aufgrund der kontinuierlich steigenden Bestrahlungszahlen im Hinblick auf gutartige degenerative und entzündliche Erkrankungen und der zunehmend älter werdenden Bevölkerung in Deutschland, scheint die Auswertung dieser retrospektiven Daten von großer Bedeutung zu sein, um in Zukunft möglicherweise neue Therapiekonzepte für die Behandlung gutartiger muskuloskelettaler Erkrankungen entwickeln zu können und den Patient:innen die bestmögliche Behandlung anbieten zu können. In den heutigen Therapiekonzepten nimmt die radiotherapeutische Behandlung oftmals noch eine zweitrangige Rolle ein.

4. Material und Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich zusammen aus 113 Patient:innen, die zwischen 1992 und 2020 (durchschnittlich vor 8,8 Jahren; im Median vor 7,2 Jahren) in 134 Fällen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg im Rahmen einer gutartigen schmerzhaften degenerativen oder entzündlichen Erkrankung radiotherapeutisch behandelt wurden. Die Diskrepanz zwischen Patient:innen und Bestrahlungen kommt dadurch zustande, dass einige Patient:innen in mehr als einer Lokalisation bzw. in mehr als einer Indikation therapiert wurden. Im Folgenden sollen die Begriffe „Patient:innen“ und „Bestrahlungen“ zur leichteren Verständlichkeit synonym verwendet werden und sich dabei immer auf die 134 verschiedenen Bestrahlungsindikationen beziehen.

Die Patient:innen waren zu Beginn der Studie zwischen 38 und 89 Jahre alt (Durchschnitt: 62), die mediane Follow-up-Dauer betrug 7,2 Jahre (range: 0,8-28 Jahre). Ausgeschlossen aus der Studie wurden Patient:innen mit Kalkaneussporn, da die Langzeitergebnisse bereits ausführlich im Rahmen einer anderen Dissertation in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg behandelt wurden. Die Patient:innen wurden schriftlich über die Zielsetzung informiert und nach schriftlicher Einwilligung in die Studie aufgenommen. Während der Studie wurden die Richtlinien der Deklaration von Helsinki eingehalten und es lag von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes zu Beginn der Studie ein positives Votum vor (Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes, Nr. 14/07, Bescheid vom 09.11.2017).

4.2 Datenerhebung

Die Bestrahlungs- und Krankendaten wurden retrospektiv aus den elektronischen Krankenakten und Bestrahlungsplanungen erhoben. Dabei handelt es sich um Alter, Geschlecht, Beschwerdedauer, Auslöser (traumatisch versus nicht traumatisch), Lokalisation, Schmerz, Bewegungseinschränkung, sowie etwaige Vorbehandlungen im zu bestrahlenden Gebiet (Cortisoninjektionen, Analgetikaeinnahme, Operationen, Punktionen, physikalische Therapie, vorangegangene Radiotherapie). Bedingt durch die teilweise sehr lange Zeit seit Ersterhebung der Daten waren nicht bei allen Patient:innen alle Parameter zweifelsfrei zu erheben.

Außerdem wurden von Oktober 2020 bis Oktober 2022 Daten zu Allgemeinzustand, zusätzlichen Behandlungen nach der Radiotherapie, dem derzeitigen Schmerz

(Dauerschmerz, Anlaufschmerz, Ruheschmerz, Nachtschmerz, Belastungsschmerz) und zur Zufriedenheit mit der Radiotherapie über einen Brieffragebogen (vgl. Anhang) gesammelt und ausgewertet. Die Schmerzerfassung erfolgte hierbei über einen leicht abgewandelten von *Pannewitz-Score* (schlechter, unverändert, gebessert, schmerzfrei).

4.3 Bestrahlungsablauf (Planung, eingesetzte Linearbeschleuniger, etc.)

Vor Beginn der Bestrahlung wurde bei allen Patient:innen die Indikation gestellt, meist auf der Basis der vorliegenden Angaben des überweisenden Arztes. Grundvoraussetzung dafür war das Vorliegen einer konventionellen Röntgenuntersuchung, in speziellen Fällen wurde auch eine MRT-Untersuchung verlangt bzw. veranlasst. Es wurde ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Indikation, Ablauf sowie etwaige unerwünschte Wirkungen und Risiken der Strahlentherapie geführt und die Patient:innen wurden explizit auf das nicht auszuschließende RIC-Risiko hingewiesen. Eine Fotodokumentation, mit auf der Haut eingezeichnetem Bestrahlungsfeld, wurde insbesondere bei der Bestrahlung des Trochanter major, der Hände und der Füße angefertigt.

Die Feldgröße sowie der Durchmesser der zu bestrahlenden Region wurden durch Messung am Patienten festgelegt. Die Berechnung der Therapie wurde anschließend von einem Physiker durchgeführt.

Die Durchführung erfolgte als Gegenfeld- oder Stehfeldbestrahlung, letztere kam vor allem bei der Bestrahlung der Finger zum Einsatz. Bestrahlt wurde größtenteils mit Photonen der Grenzenergie 6MV an einem Linearbeschleuniger, in Ausnahmefällen kamen Photonen der Grenzenergie 4MV oder 60-Kobalt-Gammastrahlung zum Einsatz.

Die Patient:innen wurden dann in der Regel zweimal die Woche für drei Wochen ambulant bestrahlt. Nach Applikation der letzten Bestrahlung wurden die Patient:innen ärztlich untersucht und beraten, etwaige akute Strahlungsnebenwirkungen wurden dokumentiert.

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Programm MedLog Clinical Data Management System Version 2019-4 (Information Analysis Corporation, Crystal Bay, NV, USA).

Überwiegend wird deskriptiv mit relativen und kumulativen Häufigkeitsverteilungen gearbeitet. Durch Verwendung des Rangkorrelationskoeffizienten „Kendall's tau“ wird univariat auf prognostische Faktoren für die Schmerzverbesserung überprüft. Außerdem werden durch logistische Regression multivariat etwaige Prognosefaktoren evaluiert. Der Chi-Quadrat-Test wird verwendet, um die Abhängigkeit nominal- und ordinalverteilter Parameter voneinander zu prüfen.

Das Signifikanzniveau wird analog zu den allermeisten Studien bei einseitigen Tests bei $p < 0,05$ angesetzt. Bei zweiseitigen Tests beläuft sich das Signifikanzniveau auf $p < 0,025$.

5. Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden zwischen Oktober 2020 und Oktober 2022 Daten von 113 Patient:innen, die innerhalb der letzten 28 Jahre strahlentherapeutisch behandelt wurden, gesammelt und ausgewertet. Insgesamt wurden diese 113 Patient:innen in 134 Fällen, teilweise in mehreren Lokalisationen, bestrahlt.

Durchschnittlich waren die Patient:innen zu Beginn der Studie 62 Jahre alt. Die genaue Altersverteilung nach Bestrahlungen ist in *Tabelle 4* gezeigt.

Alter (Jahre)	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
30 < x ≤ 40	2	1,5%
40 < x ≤ 50	18	13,4%
50 < x ≤ 60	39	29,1%
60 < x ≤ 70	36	26,9%
70 < x ≤ 80	33	24,6%
80 < x ≤ 90	6	4,5%

Tabelle 4: Altersverteilung nach Bestrahlungen

Von den 134 Bestrahlungen wurden 61 bei Männern (45,5%) und 73 bei Frauen (54,5%) angewendet.

Das Geschlecht betreffend kann kein signifikanter Einfluss auf das Therapieergebnis festgestellt werden. Beim Alter hingegen zeigt sich eine signifikant schlechtere Prognose bei älteren Patient:innen (p-Werte je nach Schmerzparameter $< 0,01$ bis $0,05$).

5.1.1 Symptomatik

Wie in *Abbildung 1* zu erkennen, lag bei allen Patient:innen, die in diese Studie aufgenommen wurden, eine positive Schmerzanamnese vor. Zusätzlich zeigte sich bei einigen Patient:innen noch eine Bewegungseinschränkung.

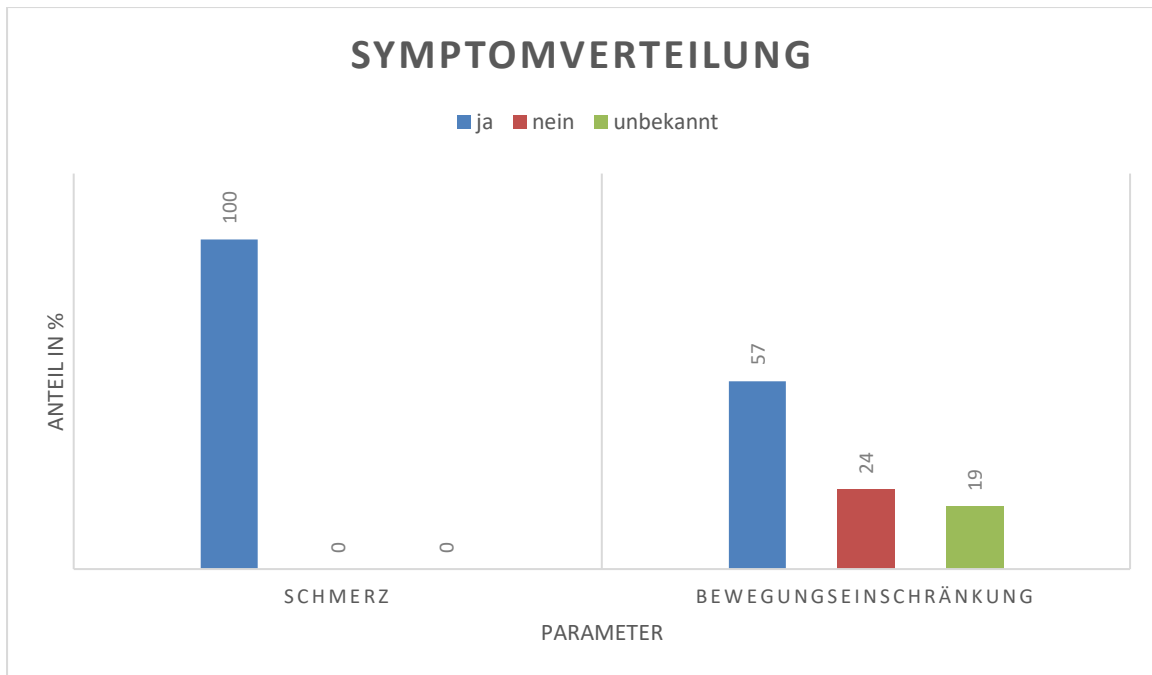


Abbildung 1: Symptomverteilung bei den Patient:innen in Prozent

Die Beschwerdedauer bei Erstdiagnose der Schmerzen wurde grob in Wochen, Monate und Jahre eingeteilt. Die absoluten und relativen Häufigkeiten lassen sich in *Abbildung 2* ablesen.

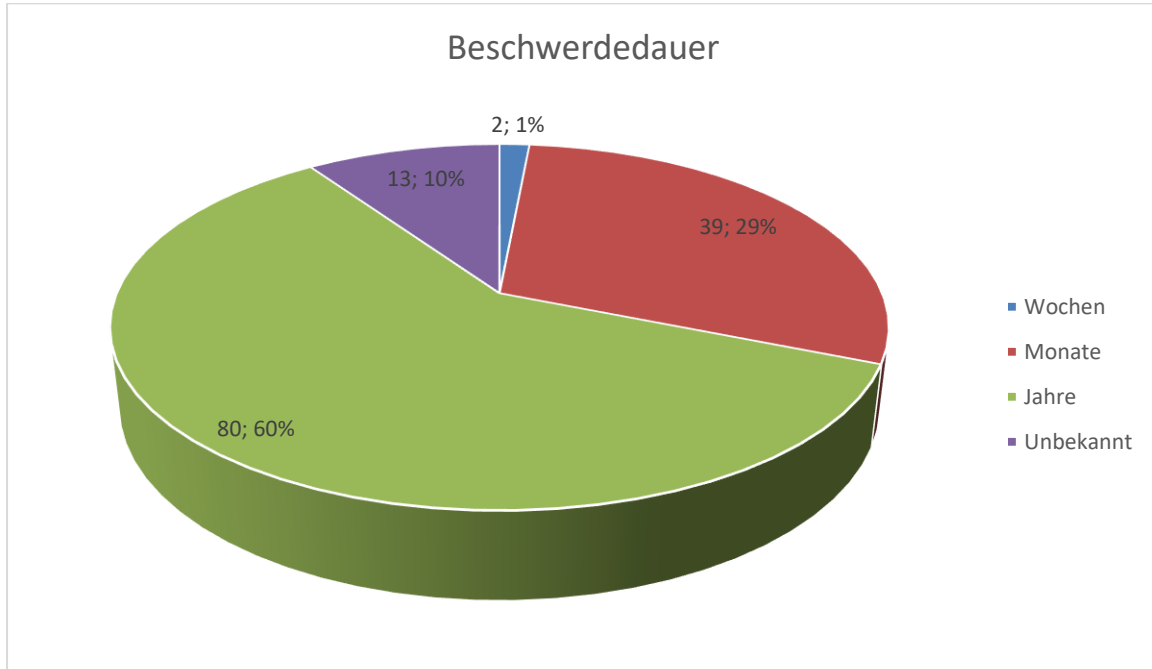


Abbildung 2: Beschwerdedauer bei Erstuntersuchung

Es zeigt sich, dass bei mehr als der Hälfte der Patient:innen (60%) die Beschwerden bei Erstvorstellung schon über Jahre bestanden, nur ein geringer Teil der Patient:innen (1%)

stellte sich mit erst seit Wochen bestehenden Schmerzen vor.

Der überwiegende Großteil der Beschwerden (96%) trat dabei nicht nach Traumata auf.

Es kann in dieser Untersuchung ein signifikanter Einfluss der Beschwerdedauer auf die Prognose nachgewiesen werden. Lange Beschwerdedauern wirken sich nachteilig auf die Prognose aus (p-Werte für alle Schmerzparameter $<0,01$).

Die Schmerzlokalisationen verteilen sich breit gefächert auf verschiedene Bereiche, die genaue Zusammensetzung im Patientenkollektiv lässt sich aus *Tabelle 5* entnehmen.

Lokalisation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Schulter (ehemals PHS)	38	28,4%
Ellbogen (Epicondylitis)	1	0,7%
Knie	21	15,7%
Andere obere Extremität	2	1,5%
Andere untere Extremität	19	14,2%
Finger	34	25,4%
Zehen	5	3,7%
Oberes/unteres Sprunggelenk	14	10,4%

Tabelle 5: Lokalisation der Schmerzen

Erwähnt werden sollte hier, dass vor allem bei der Lokalisation „Schulter“ hinsichtlich der Beschwerdebilder ein heterogenes Patientenkollektiv besteht. Bei den meisten in dieser Studie eingeschlossenen Patient:innen liegen Mischbilder aus Enthesiopathie und Arthrose vor.

Nach statistischer Auswertung kann ein signifikant besseres Ansprechen der Radiotherapie bei Bestrahlungen der Schulter im Vergleich zu Bestrahlungen der Finger und Knie festgestellt werden. Beim zweiseitigen Chi-Quadrat-Test zeigen sich je nach betrachtetem Schmerzparameter signifikante p-Werte von $<0,01$, einzig beim Parameter „Ruheschmerz“ ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0,03 knapp nicht signifikant.

Für den Vergleich mit anderen Lokalisationen ist die jeweilige Gruppengröße zu klein.

Von den 134 Bestrahlungen entfielen 95 auf die Behandlung von Arthrosen und 39 auf die Behandlung von Enthesiopathien. Dabei zeigt sich ein besseres Ansprechen der Enthesiopathie-Patient:innen im Vergleich zu den Arthrose-Patient:innen. Der Unterschied ist dabei bei p-Werten von $<0,01$ bis 0,01 für die einzelnen Schmerzparameter signifikant.

5.1.2 Vorbehandlungen

Im Rahmen der Studie wurden ebenfalls verschiedene Arten von Vorbehandlungen erfasst. Dazu lässt sich sagen, dass ein großer Anteil (85,1%) der Patient:innen in irgendeiner Form vor der Strahlentherapie bereits andere Therapiemöglichkeiten im bestrahlten Gebiet in Anspruch genommen hatten. 50,0% hatten vor Bestrahlungsbeginn bereits mehrere Vorbehandlungen im entsprechenden Gebiet erhalten. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Vorbehandlungen sind in *Tabelle 6* gezeigt.

Vorbehandlung	Relative Häufigkeit im Patientenkollektiv (Mehrfachnennungen möglich)
Cortisoninjektion	40,3%
Schmerzmedikation	50,0%
Voroperation	14,2%
Physikalische Therapie	42,5%
Vorangegangene Radiotherapie	4,5%

Tabelle 6: Vorbehandlungen vor Beginn der Radiotherapie

5.1.3 Follow-up-Dauer

Die Follow-up-Dauer ist in dieser Studie definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Radiotherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg und dem Eingang des Brieffragebogens. Sie betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Median 7,2 Jahre (range: 0,8-28 Jahre) und durchschnittlich 8,8 Jahre und ist in *Abbildung 3* dargestellt.

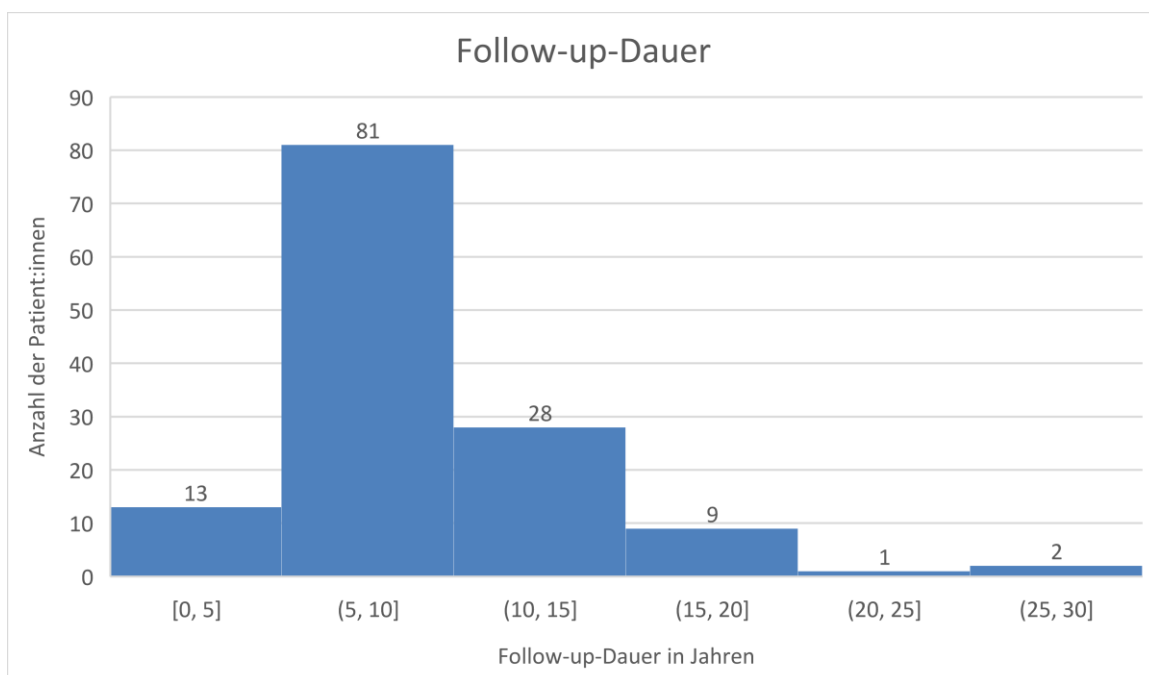


Abbildung 3: Follow-up-Dauer

5.1.4 Radiologische Schwere der Arthrosen

Von 52 der 95 an Arthrose erkrankten Patient:innen in dieser Studie konnten prätherapeutische Röntgenaufnahmen gesichtet und hinsichtlich der bildmorphologischen Eigenschaften in die verschiedenen Schweregrade nach Kellgren und Lawrence eingeteilt werden. Verwendet wurde dazu die Definition des *Kellgren-Lawrence-Scores* nach *Tabelle 1*. Die absolute Häufigkeitsverteilung kann aus der untenstehenden *Tabelle 7* entnommen werden. In Klammern angegeben sind die relativen Häufigkeiten in Bezug auf die evaluierbaren Röntgenaufnahmen.

Ein signifikanter Einfluss des prätherapeutischen *Kellgren-Lawrence-Scores* auf den Therapieerfolg wurde dabei nicht festgestellt.

Kellgren-Lawrence-Score	Absolute Häufigkeit (Relative Häufigkeit)
1	14 (26,9%)
2	20 (38,5%)
3	13 (25,0%)
4	5 (9,6%)
Unbekannt	43

Tabelle 7: Verteilung der radiologischen Schweregrade der Arthrosen

5.2 Strahlentherapeutische Behandlung

5.2.1. Technik

Zum Einsatz kam in der Strahlentherapie vorwiegend 6MV-Photonenstrahlung (97,8%), die anderen Strahlenarten waren 4MV-Photonenstrahlung (1,5%) und Kobalt-60-Gammastrahlung (0,7%). Es wurde, je nach Bestrahlungsregion, in Stehfeld- oder Gegenfeldtechnik bestrahlt, die genauen Häufigkeiten können *Tabelle 8* entnommen werden.

Bestrahlungstechnik	Relative Häufigkeit
Stehfeldtechnik	20,2%
Gegenfeldtechnik	77,6%
Andere/unbekannt	2,2%

Tabelle 8: Bestrahlungstechniken

Die Bestrahlungstechnik zeigt bei der statistischen Auswertung keinen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis.

5.2.2 Dosierung

Die Felddaten wurden bei der Erstvorstellung durch Messung (vgl. S.12) festgelegt und bei speziellen Situationen per Foto dokumentiert. Bei der ersten Einstellung zur Strahlentherapie wurden die Felder auf der Haut eingezeichnet und mit einem Foto dokumentiert.

In der Regel wurden die Patient:innen zwei Mal pro Woche für insgesamt drei Wochen bestrahlt, wobei 132 von 134 Patient:innen (97,9%) die Bestrahlungsserie ohne Unterbrechung bzw. Abbruch absolvierten. Ein:e Patient:in unterbrach die Bestrahlungsserie für weniger als 5 Tage bevor die Behandlung abgeschlossen werden konnte. In einem Fall konnte nicht sicher evaluiert werden, ob die Radiotherapie unterbrochen wurde, da jedoch keine gegenteiligen Hinweise vorliegen, geht der Autor auch hier von einem Abschluss ohne Unterbrechung aus.

Je nach Grunderkrankung und Lokalisation des Bestrahlungsfeldes wurden unterschiedliche Einzelreferenzdosen (ERD) und Gesamtreferenzdosen (GRD) bei der Bestrahlung verwendet. Ebenfalls von Bedeutung war der Bestrahlungszeitpunkt, da zu verschiedenen Zeitpunkten verschiedene Empfehlungen galten. Die Häufigkeiten der verschiedenen verwendeten Referenzdosen lassen sich aus den *Tabellen 9 und 10* entnehmen. Die tägliche Einzelfraktion von 1,0 Gy bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 6,0 Gy entsprach der vor 2013 üblichen Dosierung. Diese wurde nach Arbeiten von *Ott OJ et al.* halbiert und somit auf eine Einzelfraktion von 0,5 Gy bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 3,0 Gy entsprechend der Leitlinie reduziert. Bei der statistischen Auswertung zeigt sich tendenziell ein leichter Vorteil für die Bestrahlung mit 3 Gy. Der Unterschied ist bei den Parametern Dauerschmerz ($p=0,04$) und Ruheschmerz ($p=0,03$) signifikant und bei den anderen Schmerzparametern knapp nicht signifikant (p -Werte von 0,05 bis 0,11).

ERD (Gy)	Relative Häufigkeit
0,5	38,1%
1,0	61,9%

Tabelle 9: Einzelreferenzdosen

GRD (Gy)	Relative Häufigkeit
3,0	38,1%
6,0	61,9%

Tabelle 10: Gesamtreferenzdosen

5.2.3 Strahlennebenwirkungen

Während und unmittelbar nach Abschluss der Bestrahlung wurden die Patient:innen im Hinblick auf Hautreaktionen unter Bestrahlung untersucht bzw. befragt. Es traten im gesamten Kollektiv keine durch die Strahlentherapie hervorgerufenen Hautveränderungen auf.

5.2.4 Zweitbestrahlung

Bei insgesamt 38 der 134 Bestrahlungen (28,4%) wurde in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg eine zweite Bestrahlungsserie durchgeführt, da die erste Behandlung keine hinreichende Besserung erbrachte oder der Therapieerfolg nachließ. 23 (60,5%) davon wurden mit insgesamt 3 Gy, 15 (39,5%) mit insgesamt 6 Gy, verteilt auf je 6 Einzelsitzungen, bestrahlt.

Je nach betrachtetem Schmerzparameter kann in diesem Kollektiv eine Schmerzverbesserung bzw. eine Schmerzfreiheit bei 39,5% bis 55,3% der Patient:innen festgestellt werden.

Statistisch zeigt sich dabei ein signifikant schlechteres Ansprechen bei zweimal bestrahlten Patient:innen als bei nur einmal Bestrahlten für alle Schmerzparameter außer den Belastungsschmerz. Die p-Werte betragen 0,06 für den Belastungsschmerz und <0,01 bis 0,04 für die anderen Parameter.

5.3 Ergebnisse der Brieffragebögen

5.3.1 Allgemeinzustand

Von 111 Patient:innen konnte über den Brieffragebogen der Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Datenerfassung ermittelt werden. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 4* dargestellt.

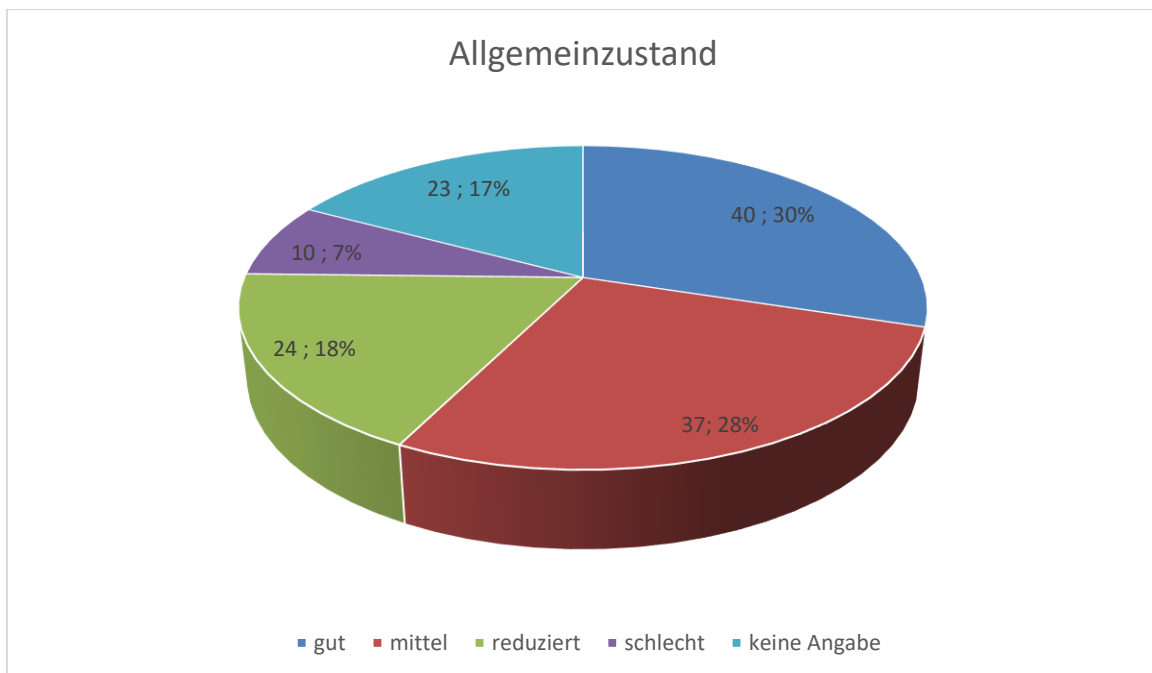


Abbildung 4: Allgemeinzustand

Bei der statistischen Analyse zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Allgemeinzustandes auf die Schmerzverbesserung, ein schlechterer Allgemeinzustand ist dabei mit einem schlechteren Therapieergebnis assoziiert (p-Werte <0,01 für alle Parameter).

5.3.2 Zusatzbehandlungen nach Strahlentherapie

In der Zeit zwischen der Bestrahlung und Erhalt des Brieffragebogens unterzogen sich 65,2% (88 von 134) der Patient:innen weiteren Therapien. 36,3% (49 von 134) der Patient:innen unterzogen sich dabei mehreren Zusatzbehandlungen. Die genaue Aufschlüsselung ist *Tabelle 11* zu entnehmen.

Zusätzliche Therapie	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Keine	47	35,1%
Operation	9	6,7%
Injektion	10	7,5%
Extrakorporale Stoßwellentherapie	9	6,7%
Physikalische Therapie	65	48,5%
Analgetikaeinnahme	62	46,3%

Tabelle 11: Zusätzliche Therapie nach Strahlentherapie

5.3.3 Schmerzverbesserung bei Follow-up

5.3.3.1 Belastungsschmerz

Hinsichtlich des Belastungsschmerzes zeigt sich bei 40 Patient:innen (29,9%) eine Besserung, bei 39 (29,1%) sogar eine komplette Schmerzfreiheit. Die Ergebnisse sind aus *Abbildung 5* zu entnehmen.

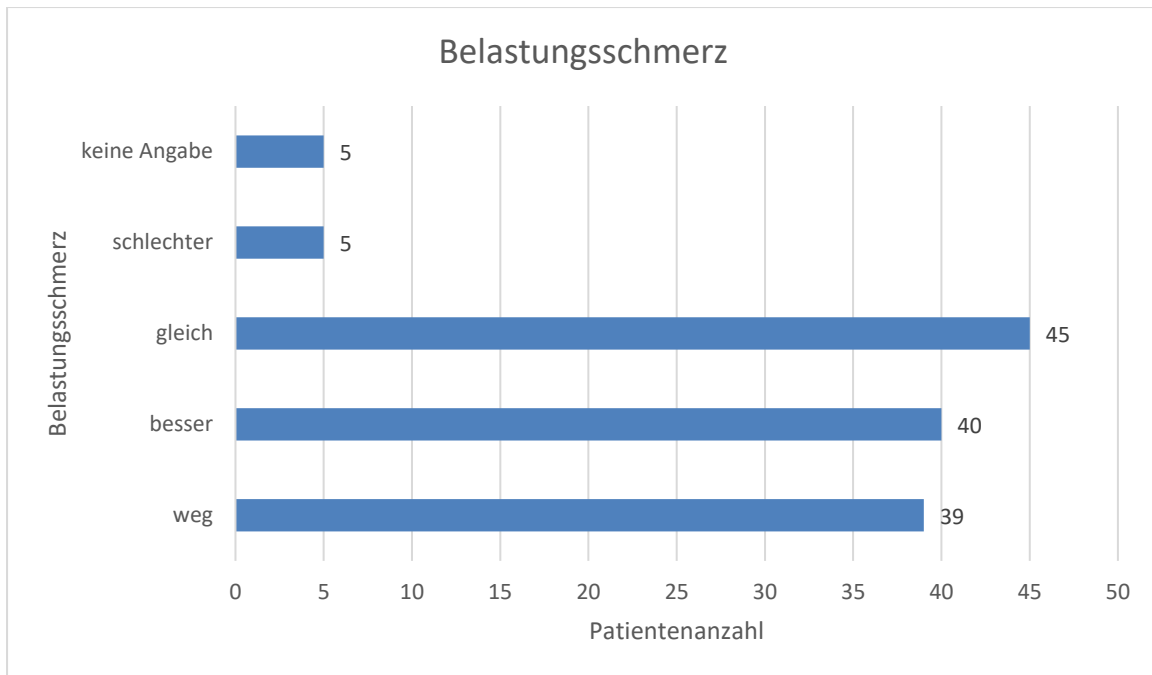


Abbildung 5: Belastungsschmerz bei Follow-up

5.3.3.2 Nachtschmerz

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Nachtschmerzsymptomatik bei Follow-up. 80 Patient:innen (59,7%) zeigen dabei eine generelle Besserung oder ein Verschwinden der Schmerzsymptomatik.

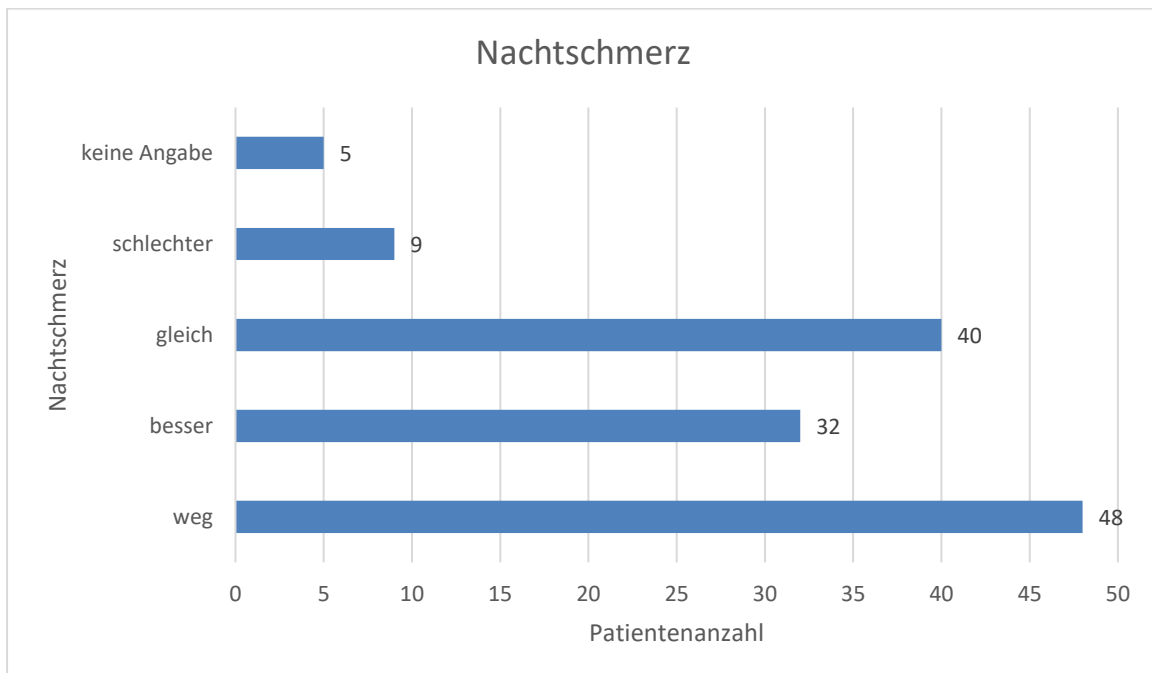


Abbildung 6: Nachtschmerz bei Follow-up

5.3.3.3 Dauerschmerz

Von 134 Patient:innen geben 42 (31,3%) eine komplette Remission der Dauerschmerzsymptomatik im Brieffragebogen an. Zusätzliche 39 Patient:innen (29,1%) berichten zumindest von einem Rückgang der Schmerzen. *Abbildung 7* zeigt den Verlauf der Dauerschmerzen im Patientenkollektiv.

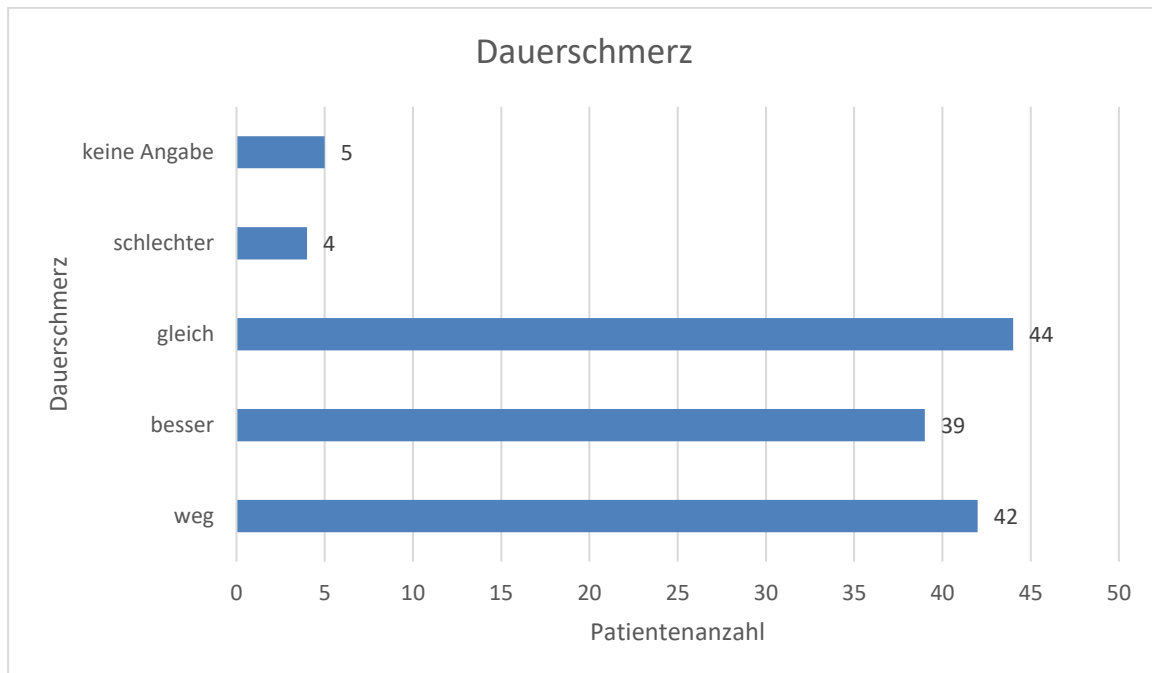


Abbildung 7: Dauerschmerz bei Follow-up

5.3.3.4 Ruheschmerz

Bezüglich des Ruheschmerzes zeigt sich bei 43 (32,1%) von 134 Patient:innen eine Komplettremission bzw. bei 38 (28,4%) eine Besserung der Symptomatik. Die Ergebnisse dazu sind in *Abbildung 8* dargestellt.

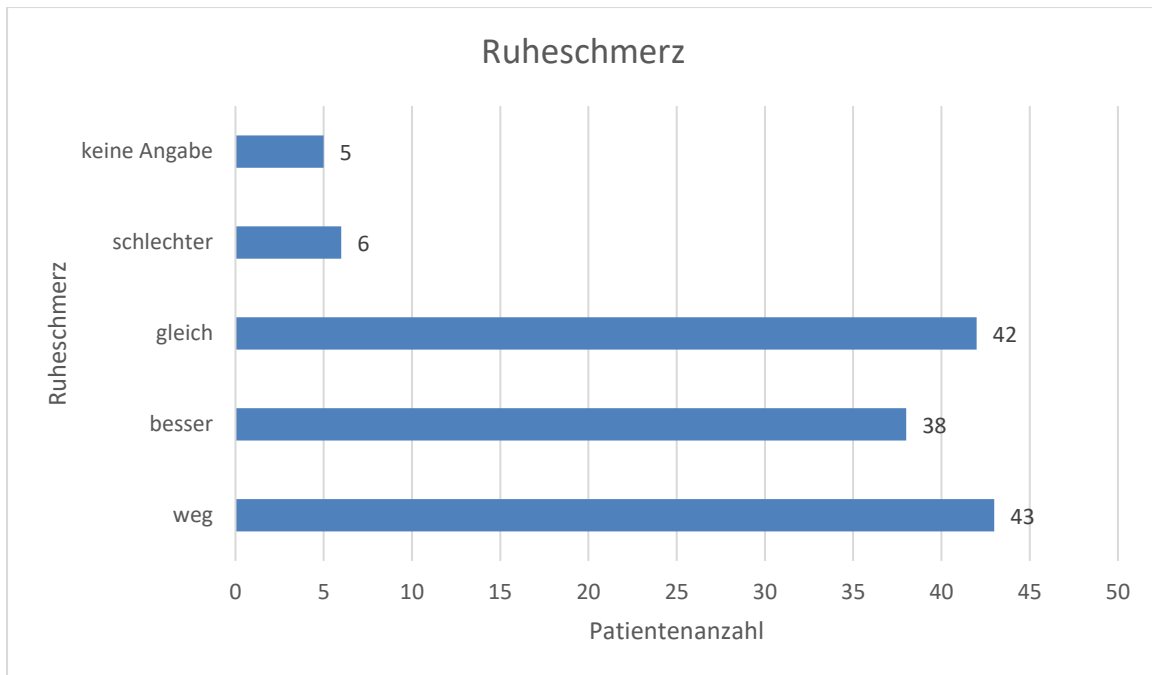


Abbildung 8: Ruheschmerz bei Follow-up

5.3.3.5 Anlaufschmerz

Im Brieffragebogen geben hinsichtlich des Parameters „Anlaufschmerz“ von 134 Patient:innen insgesamt 39 (29,1%) eine Schmerzfreiheit an, 34 (25,4%) berichten von einer Besserung. *Abbildung 9* verdeutlicht die Ergebnisse.

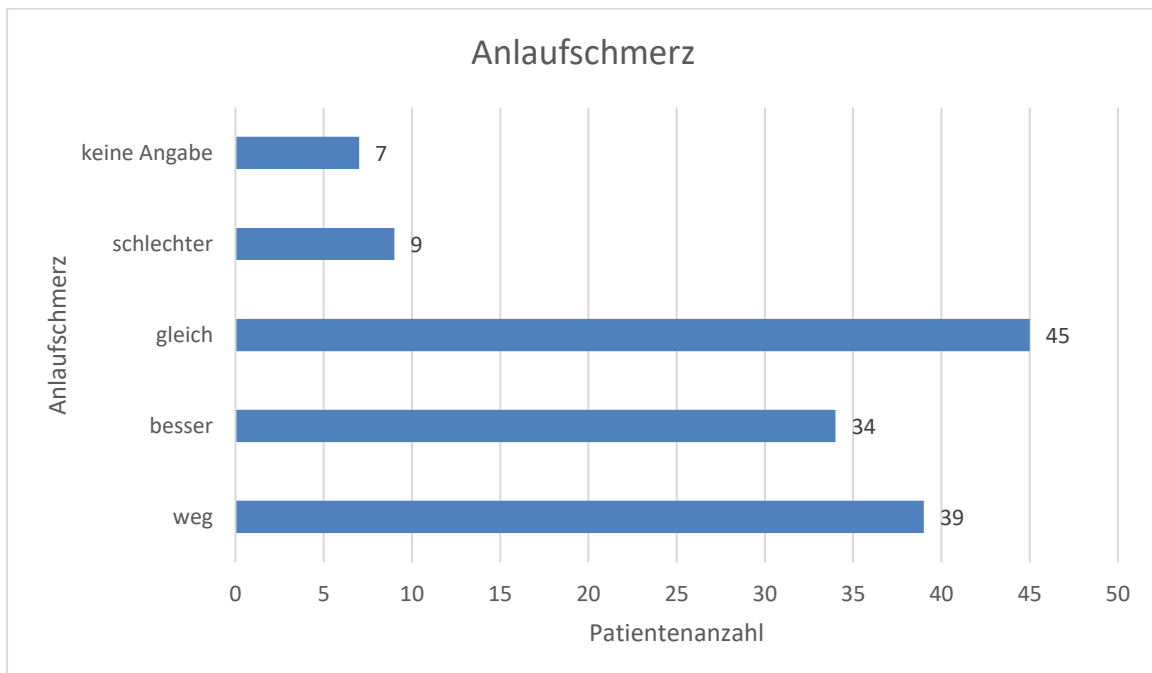


Abbildung 9: Anlaufschmerz bei Follow-up

5.4 Zufriedenheit mit der Bestrahlung bei Follow-up

Bei Follow-up geben insgesamt 86 (64,2%) der 134 Patient:innen an, zufrieden mit der Bestrahlungstherapie zu sein, 30 (22,4%) sind nicht zufrieden. Dies ist in *Abbildung 10* dargestellt.

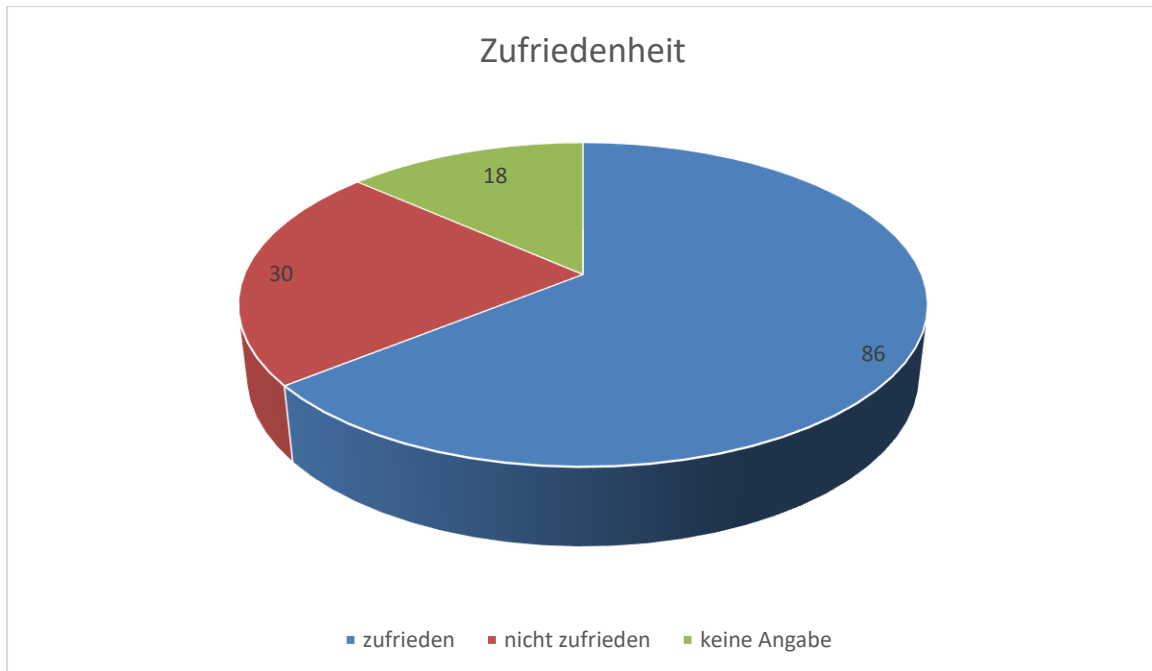


Abbildung 10: Zufriedenheit bei Follow-up

5.5 Prognostische Faktoren

Zum Abschluss des Ergebnisteils sollen noch einmal kurz die Parameter angesprochen werden, welche in dieser Studie eine prognostische Relevanz gezeigt haben.

Signifikant negativ auf den Therapieerfolg wirken die Notwendigkeit einer Zweitbestrahlung, ein fortgeschrittenes Alter, ein eingeschränkter Allgemeinzustand sowie lange Anamnesedauern.

Ein hochsignifikant günstiger Einfluss auf die Prognose zeigt sich bei der Bestrahlung von Enthesiopathien im Vergleich zu der Bestrahlung von Arthrosen.

Tendenziell werden bessere Ergebnisse bei der Bestrahlung mit 3 Gy im Vergleich zu der Bestrahlung mit 6 Gy festgestellt, der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant.

6. Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der retrospektiven Studie über die Langzeitergebnisse der Bestrahlung bei gutartigen degenerativen und entzündlichen Erkrankungen wird ein Versuch unternommen, den Schmerzverlauf über einen längeren Zeitraum als fünf Jahre nach Bestrahlung systematisch zu erfassen, da Studien dieser Art bis heute kaum durchgeführt wurden. Da die strahlentherapeutischen Nachsorgeuntersuchungen an der Klinik nicht den erforderlichen zeitlichen Rahmen aufwiesen, wurden weitere Daten mithilfe von Brieffragebögen gesammelt, die zwischen Oktober 2020 und Oktober 2022 an die Patient:innen verschickt wurden.

Es konnten am Ende Daten von 134 Bestrahlungen bei 113 Patient:innen ausgewertet und hinsichtlich verschiedener Parameter analysiert werden. Die relativ geringen Patient:innenzahlen lassen sich vor dem Hintergrund der langen Nachbeobachtungszeit durch verstorbene Patient:innen, Umzüge und Verweigerung der Studienteilnahme erklären.

Durch die Fragebögen kann je nach betrachtetem Schmerzparameter eine Verbesserung nach 57,5% bis 62,8% der Bestrahlungen bei einem medianen Follow-up von 7,2 Jahren festgestellt werden.

6.2 Diskussion des Patientenkollektivs

6.2.1 Alter

In dieser Studie zeigt sich hinsichtlich des durchschnittlichen Patientenalters (62 Jahre) keine Abweichung vom durchschnittlichen Patientenalter in anderen, neueren, größeren Studien, auch wenn der Vergleich aufgrund fehlender Altersangaben in den meisten Studien schwerfällt (1, 15, 25, 35). Das fortgeschrittene Alter ist vor allem durch die steigende Inzidenz radiotherapeutisch behandelbarer Indikationen im Alter und den sparsamen Einsatz bei jüngeren Patient:innen zu erklären (33, 43).

Das Alter betreffend kann ein signifikanter Einfluss auf die Prognose festgestellt werden. Ältere Patient:innen schneiden beim Therapieergebnis schlechter ab. Momentan ist dem Autor keine Studie bekannt, die vergleichbare Ergebnisse liefert.

Mögliche Erklärungen für das schlechtere Ansprechen älterer Patient:innen sind generell schlechtere Wirksamkeit im Alter, Chronifizierungsprozesse, sowie das wahrscheinlichere Entstehen von Komorbiditäten nach Therapieabschluss in dieser Population.

In Zusammenschau der Ergebnisse schließt der Autor jedoch auch eine Scheinkorrelation zwischen Alter und Prognose nicht aus.

6.2.2 Geschlecht

In dieser Studie besteht ein Frauenanteil von 54,5% (73 Patientinnen) und ein Männeranteil von 45,5% (61 Patienten). Damit gibt es einen leichten Überhang männlicher Probanden im Vergleich mit anderen Studien, der Unterschied fällt jedoch gering aus (15,25). Aufgrund des hohen Anteils von Arthroseerkrankten in dieser Studie und der generell höheren Prävalenz von Arthrose in der älteren, weiblichen Bevölkerung, stellt die Geschlechtsverteilung vor allem ein Abbild der Epidemiologie in der deutschen Bevölkerung dar.

6.2.3 Erkrankungslokalisierung und -entität

Aufgrund verschiedener Studiendesigns und Fragestellungen, ist die Lokalisationsverteilung in anderen Studien zum Teil sehr unterschiedlich und deshalb nur schwer vergleichbar. Den größten Anteil in dieser Untersuchung machen Bestrahlungen an der Schulter (28,4%), den Fingern (25,4%) und dem Knie (15,7%) aus, was sich mit einigen anderen Studien größtenteils deckt (1, 15, 47, 56).

Ein wesentlicher Unterschied dieser Studie ist die röntgenologische Feststellung eines Fersenspornes als Ausschlusskriterium. Dadurch sind andere Bestrahlungsindikationen relativ zur Gesamtzahl der Bestrahlten häufiger vertreten.

In der hier vorliegenden Studie fällt ein signifikant besseres Ansprechen der bestrahlten Schultern im Vergleich zu den bestrahlten Knien und Fingern auf (für die anderen Lokalisationen war die Gruppengröße zu klein). Ein möglicher Grund hierfür ist die heterogene Zusammensetzung der Bestrahlungsindikationen bei den Schultern, bei denen Bursitiden, Tendinitiden und die Omarthrose den größten Teil ausmachen. Bei den Fingern und den Knien hingegen finden sich vor allem Arthrosen als Bestrahlungsindikation.

So zeigt sich auch ein signifikant besseres Therapieansprechen der Enthesiopathien im Vergleich zu den Arthrosen in dieser Studie. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von *Micke O et al.* aus dem Jahr 2017 und von *Juniku N et al.* aus dem Jahr 2019 (15,27). Eine Rolle dabei spielt möglicherweise, dass bei Arthroseerkrankungen ein irreversibler Gelenkschaden

vorliegt, im Vergleich zu den potenziell reversiblen, entzündlichen Veränderungen bei Enthesiopathien, wie auch *Juniku N et al.* bereits postulierten (15).

Vergleicht man vor diesem Hintergrund die Ansprechraten nur von Arthrosen in den Lokalisationen Schultern, Finger und Knie, zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr. Es ist daher anzunehmen, dass die besseren Ergebnisse bei den Schultern tatsächlich vor allem auf die unterschiedlichen Krankheitsentitäten zurückzuführen sind.

6.2.4 Beschwerdedauer

Die Beschwerdedauer wird in dieser Studie grob in „Wochen“, „Monate“ und „Jahre“ eingeteilt, da aus den digitalen Patientenakten keine genaueren Daten erhoben werden konnten. Es zeigt sich bei der Mehrheit der Patient:innen (59,7%) eine schon seit Jahren bestehende Symptomatik. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, *Ruppert R et al.* stellten im Jahr 2004 eine mittlere Beschwerdedauer von 4 Jahren fest (47), *Sautter-Bihl M-L et al.* ermittelten 1993 eine Beschwerdedauer von mehr als 12 Monaten bei 50% der betrachteten Patient:innen, ausgenommen derer mit Fersensporn oder Achillodynie (48). Dies ist von Bedeutung, da bei einer über diese Zeit bestehenden Schmerzsymptomatik sicherlich bei einigen Patient:innen von einer Chronifizierung ausgegangen werden kann.

Bei der statistischen Auswertung kann ein signifikanter Einfluss der Beschwerdedauer auf die Prognose festgestellt werden. Patient:innen mit längeren Beschwerdedauern sprechen dabei schlechter auf die Radiotherapie an. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von *Ruppert R et al.* im Jahr 2004 (47). Denkbar ist hier vor allem eine zunehmende Chronifizierung der Schmerzsymptomatik mit längerer Anamnesedauer beziehungsweise einer Verschlimmerung der generellen Symptomatik.

Untersuchungen mit signifikant kürzeren Beschwerdedauern sind dem Autor nicht bekannt. Bedingt ist dies unter anderem dadurch, dass vor Beginn einer Radiotherapie andere Therapiekonzepte oft vollständig ausgeschöpft werden. In Zukunft könnte es interessant sein, den Erfolg der Radiotherapie bei kürzeren Beschwerdedauern in dafür angelegten Studien zu erfassen. Dafür müsste jedoch zunächst die Herangehensweise an die Behandlung muskuloskelettaler Erkrankungen überdacht werden.

6.2.5 Vorbehandlungen

85,1% der in dieser Studie untersuchten Patient:innen hatten vor Beginn der ersten Radiotherapie mindestens eine andere Therapieoption in Anspruch genommen, 50,0% sogar mehrere. Dies deckt sich mit anderen Untersuchungen, *Ruppert R et al.* sprechen davon, dass nahezu alle Patient:innen vorbehandelt worden waren, andere Studien kommen

zu ähnlichen Ergebnissen (15-16,35,47). In dieser Studie macht die Analgetikaeinnahme mit 50,0% den größten Anteil an Vorbehandlungen aus, gefolgt von der physikalischen Therapie mit 42,5% und Cortisoninjektionen mit 40,3%. Da davon auszugehen ist, dass ein großer Anteil der vorbehandelten Patient:innen auch unter der Radiotherapie die Therapiekonzepte, allen voran die Einnahme von NSAR, fortgesetzt haben, ist eine Beeinflussung der Ergebnisse der Brieffragebögen nicht auszuschließen. Der hohe Anteil vorbehandelter Patient:innen lässt sich zum einen durch den sparsamen Einsatz der Radiotherapie im jüngeren Alter erklären, sodass einige Patient:innen zunächst andere Therapieoptionen ausschöpften, bevor ihnen im späteren Verlauf im höheren Alter eine Radiotherapie angeboten wurde. Außerdem wird die Radiotherapie gewissermaßen als Ultima ratio gesehen, die oft erst zum Einsatz kommt, wenn keine andere Therapie (abgesehen von der operativen) mehr Erfolg verspricht (14).

In Zukunft sollten prospektive Studien durchgeführt werden, die den Erfolg anderer Therapiekonzepte mit dem der Radiotherapie vergleichen. Dies könnte auch zur Folge haben, dass unerwünschte Wirkungen der anderen Therapien in der Langzeitbehandlung nicht mehr so häufig auftreten.

6.2.6 Radiologische Schwere der Arthrosen

Der Vergleich der hier vorliegenden Verteilung der Arthrosen nach Schweregrad mit der in anderen Studien fällt schwer. Grund dafür ist unter anderem dass eine Klassifikation nur bei wenigen Studien vor Beginn vorgenommen wird. Außerdem hängt die Verteilung des *Kellgren-Lawrence-Scores* in einer Population stark von Alter, Geschlecht, Gelenklokalisierung und etwaigen anderen Faktoren ab, sodass sie sich je nach betrachtetem Kollektiv stark unterscheiden kann. In einer Studie von *Keilholz L et al.* aus dem Jahr 1998 zur Wirksamkeit der Radiotherapie bei schmerzhaft arthrotischen Gelenkerkrankungen im Bereich der Daumen, Schultern, Knie und Hüften fällt auf, dass 71,4% der Patient:innen morphologische Gelenkveränderungen vom Grad 2 oder 3 aufwiesen (16). In der hier vorliegenden Studie liegt dieser Anteil nur bei 63,5% und es scheint generell eine morphologisch weniger schwer ausgeprägte Gelenkdeformation vorzuliegen. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studienpopulationen, der ähnlichen Indikationsstellung und der nicht übermäßig stark abweichenden röntgenologischen Schwere der Arthrosen, geht der Autor trotzdem von einer guten Vergleichbarkeit aus.

Zuletzt anzuführen ist der geringe Anteil der Patient:innen, der in dieser Studie nach *Kellgren-Lawrence* klassifiziert werden kann. Dies ist wohl zurückzuführen auf die lange Nachbeobachtungszeit nach der Erstdiagnose. So waren vor allem bei lange

zurückliegender Diagnostik die röntgenologischen Befunde nicht zu evaluieren, da die Aufbewahrungsfrist überschritten wurde. Die Vergleichbarkeit wird dadurch eingeschränkt.

Während eine frühere Untersuchung von *Keilholz L et al.* ein besseres Ansprechen bei gering ausgeprägter Gelenkschädigung feststellte (16), zeigte sich bei einer Studie von *Keller S et al.* zur Wirksamkeit der Radiotherapie bei Gonarthrose ein besseres Ansprechen bei starker Gelenkschädigung (17). Im Gegensatz dazu konnte in der hier durchgeführten Studie kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Neuere Untersuchungen zum prognostischen Wert der prätherapeutisch radiologischen Gelenkschädigung sind dem Autor nicht bekannt, in Zukunft wird diese Fragestellung durch weitere Untersuchungen geklärt werden müssen.

6.2.7 Follow-up-Dauer

Mit einer Follow-up-Dauer von im Median 7,2 Jahren (Durchschnitt: 8,8 Jahre), also der Zeit zwischen der ersten Radiotherapie und des Erhalts des Brieffragebogens, unterscheidet sich diese Studie relativ deutlich von anderen zu diesem Thema bisher durchgeführten Studien. Die Nachbeobachtung erfolgte bislang im Regelfall nur über kurze Zeiträume von einigen Monaten. Nachbeobachtungszeiten von einigen Jahren wurden nur in wenigen Studien für einzelne Bestrahlungsindikationen genauer evaluiert, erreichten jedoch nicht das Ausmaß dieser Studie (34,41,47). Momentan ist dem Autor keine Studie bekannt, die eine längere mediane Follow-up-Dauer als diese aufweist.

Wie unter anderem *Juniku N et al.* im Jahre 2019 feststellten, ist die Ansprechrate auf die Bestrahlung in Hinsicht auf die Schmerzen abhängig vom gewählten Nachbeobachtungszeitraum, so zeigte sich ein Ansprechen unmittelbar nach der Radiotherapie nur bei 13,2% der Patient:innen, nach 12 Wochen bei 35,1% und nach im Median 38 Monaten bei 62,4% (15). Verglichen mit anderen Therapien, zum Beispiel der Einnahme von Analgetika oder Injektionstherapien, hat die Radiotherapie also einen sehr langen Wirkungszeitraum bei wenigen Anwendungen.

Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt, ist ein genauer zeitlicher Verlauf der Schmerzen nur schwer nachzuvollziehen. Viele Patient:innen fanden sich nicht oder nur unregelmäßig zu den Nachuntersuchungen in der Klinik ein und aufgrund der teilweise weit zurück liegenden Behandlungen waren nicht alle Daten zweifelsfrei aus der Datenbank zu erheben. Aufgrund dessen bietet sich eine Art Momentaufnahme der Schmerzen nach der Follow-up-Dauer an.

6.3 Diskussion der Methoden

6.3.1 Brieffragebogen

Nachdem die Patient:innen teilweise in der Klinik schon nachuntersucht wurden, wurde die letzte Datenerhebung über einen Brieffragebogen (vgl. Anhang) durchgeführt. Dabei wurden die verschiedenen Schmerzparameter über einen leicht abgewandelten *von Pannewitz-Score* erfasst. Da der *von Pannewitz-Score* oder allenfalls wenig veränderte andere Scores in nahezu allen neueren, relevanten Studien verwendet werden (28,37-38,40,47), gewährleistet dies eine gute Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Untersuchungen. Andererseits lässt der *von Pannewitz-Score* keine Einschätzung des Schmerzausmaßes vor der Intervention zu, sodass lediglich die Schmerzänderung erfasst werden kann. Die verschiedenen Schmerzparameter wurden ausgewählt, um einen möglichst kompletten Überblick über das Schmerzempfinden der Patient:innen in verschiedenen alltäglichen Situationen zu erhalten, sind jedoch in dieser Form nicht standardmäßig bei anderen Studien im Einsatz.

Insgesamt wurde der Fragebogen so kurz wie möglich gehalten, um die Patient:innen nicht mit einer Masse an Informationen zu erschlagen und sie zum Beantworten zu animieren. Prinzipiell funktionierte dies gut. 32,4% der Patient:innen schickten den ausgefüllten Fragebogen zurück, was vor allem vor dem Hintergrund der langen Follow-up-Dauer und der in dieser Zeit verstorbenen oder umgezogenen Patient:innen einen annehmbaren Anteil darstellt. 50,6% der zurückgeschickten Briefe enthielten jedoch keine oder eine mangelhaft ausgefüllte Erklärung nach Datenschutzgrundverordnung, weswegen diese Patient:innen im Verlauf erneut angeschrieben wurden. In Zukunft wird darauf zu achten sein, klarere Instruktionen zum Ausfüllen der benötigten Dokumente im Anschreiben zu geben.

6.4 Diskussion der Ergebnisse

6.4.1 Diskussion der Radiotherapie

6.4.1.1 Bestrahlungsregimes

Gemäß der aktuellen S2e-Leitlinie der DEGRO (33) wurden die Patient:innen in unserer Studie je nach Indikationsstellung mit Einzelreferenzdosen von 0,5 (38,1%) bzw. 1,0 Gy (61,9%) behandelt. Patient:innen wurden in der Regel zwei bis drei Mal pro Woche bestrahlt, sodass am Ende der Therapie insgesamt sechs Einzeldosen appliziert wurden. Da alle in die Studie inkludierten Patient:innen die Therapie abschlossen, bei lediglich einer Unterbrechung von weniger als fünf Tagen, ergeben sich für die Gesamtdosen von 3,0 bzw. 6,0 Gy die gleichen Häufigkeiten.

Die Mehrzahl der Studien verwenden vergleichbare Dosiskonzepte (24,48,52-53), wobei in manchen Studien das 6,0 Gy Dosiskonzept auf zwei Bestrahlungsserien zu je sechsmal 0,5 Gy aufgeteilt wurde (47). Da ein Großteil der Studien zur Bestrahlung bei gutartigen muskuloskelettalen Erkrankungen in der Vergangenheit in Deutschland durchgeführt wurden, ist die hohe Übereinstimmung nicht verwunderlich. Die Uniformität der Dosiskonzepte wird beispielsweise dadurch unterstrichen, dass *Seegenschmiedt MH et al.* 2004 in Bezugnahme auf die *Patterns-of-care-Studie* 2001 und 2002 nur für 3,4% der an der Studie teilnehmenden Institutionen eine Änderung der Therapie vorschlugen (53).

In Zukunft kann erwartet werden, dass die Bestrahlung mit Einzelreferenzdosen von 0,5 Gy bzw. Gesamtreferenzdosen von 3,0 Gy weiter an Popularität gewinnt. Für verschiedene Indikationen konnte bereits nachgewiesen werden, dass weder eine Bestrahlung mit sechsmal 1,0 Gy noch eine mit zehnmal 0,5 Gy einen signifikanten Vorteil gegenüber einer Bestrahlung mit sechsmal 0,5 Gy im Hinblick auf die Schmerzreduktion mit sich bringt (37-40). Der relativ hohe Anteil der mit 6,0 Gy bestrahlten Patient:innen in der hier vorliegenden Studie erklärt sich durch die mitunter sehr langen Nachbeobachtungszeiten, sodass zum Zeitpunkt dieser Bestrahlungen meist noch andere Empfehlungen als heute galten.

Anzumerken ist hier ebenfalls die *ArthroRad-Studie* von *Niewald M et al.* aus dem Jahr 2022, bei der kein signifikanter Vorteil eines Bestrahlungsregimes mit sechs Bestrahlungen à 0,5 Gy (gesamt 3 Gy) gegenüber einem Bestrahlungsregime mit sechs Bestrahlungen à 0,05 Gy (gesamt 0,3 Gy) festgestellt werden konnte. Die Studie befasste sich dabei mit Bestrahlungen im Rahmen von Arthroseerkrankungen im Bereich des Knies und der Hand (36). Da dies zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die einzige dem Autor bekannte Studie ist, bei der ein solches Regime erprobt wird, ist die dringende Empfehlung zu stellen die Wirksamkeit dieses und auch bisher nicht erprobter Regimes in Zukunft in weiteren Untersuchungen zu evaluieren, um eine für die Patient:innen möglichst nebenwirkungsarme und trotzdem therapeutisch wirksame Therapie zu ermöglichen.

6.4.1.2 Strahlennebenwirkungen

Bei den angebotenen strahlentherapiespezifischen Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie in Homburg wurden bei den Patient:innen systematisch Hautveränderungen im Bestrahlungsgebiet unter Bestrahlung erfragt bzw. in einer körperlichen Untersuchung evaluiert. Es konnten dabei keine Hautveränderungen im gesamten Kollektiv festgestellt werden. Die Entstehung etwaiger Sekundärtumoren im Bestrahlungsgebiet hingegen wurde nicht erfasst, dieses Risiko ist jedoch, vor allem im betrachteten Patientenkollektiv, als gering einzuschätzen (21,26,33,40).

Hinsichtlich der Hautveränderungen durch die Bestrahlung unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Studie nicht wesentlich von denen anderer Studien (34-35).

Hautveränderungen unter Radiotherapie sind heute durch ausgereifte Bestrahlungskonzepte und neue technische Möglichkeiten selten geworden. In Zukunft werden in dieser Hinsicht weitere Fortschritte zu erwarten sein, weswegen etwaige Strahlungsnebenwirkungen bei der Therapie gutartiger muskuloskelettaler Erkrankungen voraussichtlich eine Rarität darstellen werden.

6.4.1.3 Zweitbestrahlung

Bei den insgesamt 134 in dieser Studie betrachteten Bestrahlungen wurde in 38 Fällen eine Zweitbestrahlung im gleichen Gebiet durchgeführt, da bei der ersten Bestrahlungsserie keine hinreichende Wirkung erzielt werden konnte oder die Wirkung nochmal nachließ.

Eine Untersuchung aus dem Jahr 2019 stellte ein schlechteres Ansprechen mehrfach bestrahlter Patient:innen im Vergleich zu nur einmal Bestrahlten fest (15). *Hautmann MG et al.* hingegen berichteten in einer Studie zur Zweitbestrahlung von Arthrosen ebenfalls im Jahr 2019 davon, dass sich je nach Nachbeobachtungszeitraum eine deutliche Schmerzverbesserung (in diesem Fall definiert als ein Absinken des Schmerzes auf der numerischen Ratingskala um mehr als 3 Punkte) bei 22,3 bis 30,8% der Patient:innen feststellen ließ. Eine generelle Schmerzreduktion zeigten 47,0 bis 58,7% (9). Die besseren Ergebnisse in dieser Studie könnten auf die heterogenere Patientengruppe oder auf die unterschiedlichen verwendeten Ratingsysteme zurückzuführen sein.

In der jetzigen Studie zeigt sich bei statistischer Auswertung ein signifikant schlechteres Ansprechen bei mehrmalig bestrahlten Patient:innen bei vier von fünf Schmerzparametern. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass mehrmals Bestrahlte eher Krankheitsbilder aufweisen, bei denen die Wirkungsweise der Strahlentherapie von Beginn an keine guten Erfolgsaussichten verspricht oder dass andere unbekannte Faktoren zu einem schlechteren Ansprechen führen. Die Vermutung, dass eine Zweitbestrahlung bei initialem Nichtansprechen auch in der zweiten Bestrahlungsserie - zumindest bei bestimmten Diagnosen - die Defizite bei der Prognose nicht aufholen kann, liegt deshalb nahe und sollte in Zukunft durch systematische Untersuchungen weiter analysiert werden.

6.4.2 Diskussion der Ergebnisse der Brieffragebögen

Allgemeinzustand, verschiedene Schmerzparameter, zusätzliche Therapien nach Abschluss der Radiotherapie und Zufriedenheit mit der Therapie wurden über Brieffragebögen im Median 7,2 Jahre nach Abschluss der Radiotherapie gesammelt. Die meisten Patient:innen schickten den Brieffragebogen vollständig ausgefüllt an uns zurück, einige gaben zu verschiedenen Items jedoch keine Antwort an. Daraus lässt sich die geringe Differenz zwischen den verschiedenen Parametern erklären. Die Schmerzerfassung war dabei an den *von Pannewitz-Score* angelehnt, um eine gute Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen gewährleisten zu können. Jedoch wurde in den Brieffragebögen nicht zwischen „deutlich besserem“ und „etwas besserem“ Schmerzempfinden differenziert.

Der größte Vorteil dieser Studie gegenüber anderen Untersuchungen zum gleichen Thema ist die vergleichsweise lange Nachbeobachtungszeit. Dem Autor ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit bekannt.

6.4.2.1 Allgemeinzustand

In den Brieffragebögen schätzten 36% der Patient:innen ihren Allgemeinzustand als gut ein, 33% als mittel, 22% als reduziert und 9% als schlecht. 16% der Patient:innen machten keine Angabe. Der Vergleich mit anderen Studien erscheint hier wenig sinnvoll, da der Allgemeinzustand in unserer Studie erst nach Abschluss der Nachbeobachtungszeit erhoben wurde und so keinen prognostischen Wert hat.

Bei der multivariaten Analyse zeigt sich ein signifikant besseres Therapieansprechen bei Patient:innen mit besserem Allgemeinzustand. Da jedoch davon auszugehen ist, dass ein schlechteres Therapieansprechen bzw. eine Schmerzpersistenz einen negativen Einfluss auf den Allgemeinzustand haben, ist die Aussagekraft fraglich. Deshalb führt der Autor die Signifikanz größtenteils auf eine direkte Beeinflussung des Allgemeinzustandes durch das Therapieansprechen zurück.

6.4.2.2 Zusatzbehandlungen nach Strahlentherapie

65,2 % der Patient:innen unterzogen sich zwischen dem Abschluss der Radiotherapie und dem Ausfüllen des Brieffragebogens in irgendeiner Form einer oder mehrerer Therapien zur Behandlung der muskuloskelettalen Erkrankung. Im Vergleich dazu erhielten 85,1% aller Patient:innen vor Beginn der Radiotherapie eine andere Therapie.

Aufgrund der beträchtlichen Anzahl der zusätzlich behandelten Patient:innen ist die Aussagekraft des Therapieerfolgs der Strahlentherapie leider eingeschränkt. Es lässt sich im Nachhinein nicht genau sagen, welcher Anteil des Therapieerfolgs der Strahlentherapie

zuzurechnen ist und welcher Anteil den weiteren Therapien. Ebenfalls lässt sich aus den Brieffragebögen nicht ablesen, in welchem Umfang die weiteren Therapien in Anspruch genommen wurden. „Analgetikaeinnahme“ beispielsweise kann alles von der sporadischen Einnahme von geringen NSAR-Dosen bis hin zur täglichen Einnahme der empfohlenen Höchstdosis bedeuten.

Insgesamt beziehen nur sehr wenige Studien weitere Behandlungen nach Abschluss der Strahlentherapie mit in die Überlegungen zum Therapieerfolg mit ein. *Niewald M et al.* berichteten 2007, dass 56,2% der Patient:innen nach der Radiotherapie für Periarthritis humeroscapularis weitere Therapieangebote in Anspruch nahmen (34). *Ott OJ et al.* zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2014, dass nur 16% der Patient:innen nach der Bestrahlung bei benignem schmerzhaftem Ellbogensyndrom andere Therapieoptionen beanspruchten (38). Die Diskrepanz zu unserer Studie lässt sich zum einen durch den hohen Anteil der Patient:innen, die vor der Radiotherapie bereits andere Therapien ausprobiert hatten, erklären (85,1%). Zum anderen ist zu erwarten, dass über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum auch von mehr Patient:innen andere Behandlungsmöglichkeiten angewendet werden.

Das genaue Ausmaß der Zusatzbehandlung ist zudem meist schwer abschätzbar. In einer Studie von *Niewald M et al.* aus 2012 war lediglich die Analgetikaeinnahme nicht limitiert (35), bei der Studie von *Ott OJ et al.* ist die genaue Definition für weitere Behandlungen gar nicht ersichtlich (38).

Insgesamt ist die Bedeutung der weiteren Therapien nach Abschluss der Bestrahlung jedoch als gering einzuschätzen, da die meisten Patient:innen eine strahlentherapeutische Behandlung überhaupt erst in Anspruch nehmen, da sie als therapieresistent gelten und andere Therapien keinen zufriedenstellenden Erfolg mehr erzielen. Aus diesem Grund sind die einzig logischen Erklärungen für die Schmerzreduktion nach der Bestrahlung (abgesehen vom Placebo-Effekt), dass die Schmerzreduktion direkt auf die Bestrahlung zurückzuführen ist oder dass die Bestrahlung Vorgänge induziert, die die Patient:innen zugänglicher für andere Therapieoptionen machen. Zu letzterer Möglichkeit liegen bis dato jedoch keine Hinweise vor.

Grundsätzlich ist zu sagen, dass nur wenige Daten zum Einfluss weitergehender Therapieoptionen nach Abschluss der Bestrahlung vorliegen. Deshalb könnte es in der Zukunft interessant sein durch Placebo-kontrollierte Studien einen Einfluss auf den Therapieerfolg nachzuweisen oder auszuschließen. Dafür ist jedoch unter anderem eine deutlich genauere Erfassung der Therapieoptionen sowohl im zeitlichen Verlauf als auch hinsichtlich der Ausprägung nötig, was einen erheblich höheren Aufwand bedeuten dürfte.

6.4.2.3 Schmerzlinderung

Die Schmerzlinderung wird in dieser Studie in die fünf Parameter Belastungsschmerz, Nachtschmerz, Dauerschmerz, Ruheschmerz und Anlaufschmerz aufgeteilt. Generell zeigt sich hinsichtlich jedes Parameters zum Zeitpunkt des Follow-ups eine Schmerzfreiheit bei ca. 30% und eine Schmerzreduktion bei zusätzlich ca. 30% der Patient:innen.

Größter Vorteil dieser Datenerfassung ist ohne Zweifel die lange Nachbeobachtungszeit von im Median 7,2 Jahren. In den meisten Studien wird der Schmerzverlauf nur über einige Monate nach Abschluss der Bestrahlung verfolgt, wenige weitere laufen über einen längeren Zeitraum. Zum Zeitpunkt des Verfassens ist dem Autor jedoch keine Studie mit vergleichbarer Laufzeit bekannt. Negativ zu beurteilen ist jedoch zum einen, dass vor Beginn der Radiotherapie bei den Patient:innen keine Erfassung des Schmerzes in die fünf angesprochenen Parameter vorgenommen wurde und diese rückblickend nur mit dem allgemeinen Schmerzempfinden verglichen werden können. Zum anderen unvorteilhaft ist die Abweichung in den Schmerzskaalen. Diese wurde zur besseren Verständlichkeit für die Patient:innen vereinfacht, sodass in den Brieffragebögen keine Unterscheidung zwischen „deutlich besser“ und „etwas besser“ mehr durchgeführt wurde.

Die Einteilung in fünf Schmerzparameter ist in anderen vorliegenden Studien zu diesem Thema als unüblich zu bewerten. Deswegen und da zwischen den einzelnen Schmerzparametern in dieser Studie kaum interparametrische Abweichungen festgestellt werden konnten, wird im Folgenden vor allem auf die Ergebnisse hinsichtlich der langen Nachbeobachtungszeit und nicht der einzelnen Parameter eingegangen.

Tabelle 12 zeigt eine Zusammenfassung ausgewählter Studien zur Schmerzverbesserung nach der Bestrahlung benigner muskuloskelettaler Erkrankungen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten (15,28,34,40-41).

Studie	Bestrahlungsregion	Patientenzahl	FA	SA	NBZ im Median
<i>Juniku N et al. 2019</i>	Kalkaneus, Hand, Schulter, Ellbogen, Femur, Knie, Hüfte	598	35,1%	62,4%	38 Monate
<i>Ott OJ et al. 2015</i>	Achillessehne	112	88%	95%	24 Monate
<i>Niewald M et al. 2007</i>	Schulter	141	69%	73%	47 Monate
<i>Ott OJ et al. 2014</i>	Kalkaneus	499	88%	95%	32 Monate
<i>Micke O et al. 2018</i>	Kalkaneus, Knie, Achillessehne, Femur, Schulter	703	37,4%	58,4%	33 Monate

Tabelle 12: Übersicht über Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten. FA: Frühes Ansprechen; SA: Spätes Ansprechen; NBZ: Nachbeobachtungszeit

Das frühe Ansprechen (FA) wurde in diesen Studien als die Schmerzreduktion nach einer Nachbeobachtungszeit von sechs Wochen bis 4,5 Monaten nach Radiotherapie definiert, eine Ausnahme bildet die Studie von *Micke O et al.* aus 2018, bei der das Ansprechen unmittelbar nach Abschluss ermittelt wurde (28). In jeder Studie wurde ein höherer Therapieerfolg beim späten Ansprechen (SA) festgestellt.

Bei der hier vorliegenden Studie kann eine solche Verbesserung mit steigender Nachbeobachtungszeit jedoch nicht nachgewiesen werden.

Einige Gründe dafür können diskutiert werden. Zunächst besteht die Möglichkeit, dass bei den untersuchten Patient:innen zu keinem Zeitpunkt eine Schmerzverbesserung bestand und die Therapieerfolgsrate in Wirklichkeit nicht so hoch war, wie aus anderen Studien bekannt. Weiterhin eröffnet die Schmerzerfassungsskala in den Brieffragebögen die Alternative, dass eine nur geringe Schmerzverbesserung (vor allem auch nach einer lange zurückliegenden Radiotherapie) von den Patient:innen eher als eine gleichbleibende Schmerzsymptomatik eingeschätzt wurde. Zuletzt kann es auch sein, dass die Radiotherapie über einen längeren als bisher untersuchten Nachbeobachtungszeitraum an Wirksamkeit verliert. Letztendlich bleiben dies jedoch, zurückzuführen auf die spärliche Datenlage, lediglich Vermutungen.

Zukünftige Studien werden die Aufgabe haben die Schwierigkeiten dieser Studie für die Beurteilung der Langzeitergebnisse, namentlich die abgeänderte Schmerzskala und die fehlenden Daten im zeitlichen Verlauf, zu eliminieren und so schlussendlich, die nur auf die Radiotherapie zurückzuführenden Langzeitergebnisse, zu evaluieren.

7. Bibliografie

- (1) Álvarez B, Montero Á, Aramburu F, Calvo E, de la Casa MÁ, Valero J, Hernando O, López M, Ciérvide R, García-Aranda M, Rodríguez S, Sánchez E, Chen X, Alonso R, de la Peña PG, Rubio C (2020) Radiotherapy for osteoarticular degenerative disorders: When nothing else works. *Osteoarthritis and Cartilage Open* 1: Issues 3-4
- (2) Zitiert nach Badley EM, Rasooly I, Webster GK (1994) Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability, and health care utilization: findings from the 1990 Ontario Health Survey. *J Rheumatol.* 21: 505-514
- (3) Zitiert nach Bakke N (1939) Über die Röntgenbehandlung chronischer unspezifischer Gelenkleiden. *Acta Radiologica* 20: 357-364
- (4) Cannon B, Murray JE, Randolph JG (1959) Malignant irradiation for benign conditions. *N Engl J Med* 260: 197-202
- (5) Court Brown WM, Doll R (1965) Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *BMJ* 2: 1327-1332
- (6) Coyte PC, Asche CV, Chan B, Croxford R (1998) The economic cost of musculoskeletal disorders in Canada. *Arthritis Care Res.* 11: 315-325
- (7) Cunningham LS, Kelsey JL (1984) Epidemiology of Musculoskeletal Impairments and Associated Disability. *Am J Public Health* 76: 574-579
- (8) Zitiert nach Freund L (1897) Ein mit Röntgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus. *Wien Med Wochenschr* 47:428–434
- (9) Hautmann MG, Hipp M, Kölbl O, Neumaier U, Pohl F, Rechner P, Steger F, Süß C, Weber M (2019) Re-irradiation for osteoarthritis – retrospective analysis of 217 joints. *Strahlenther Onkol* 195: 1060-1067
- (10) Hildebrandt G, Alam CAS, Colville-Nash PR, Freemantle CN, Seed MP, Trott KR (1998) Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *International Journal of Radiation Biology* 74: 367-378
- (11) Hildebrandt G, Hindemith M, Jahns J, Kamprad F, Kinne RW, Madaj-Sterba P, Sack U, Spranger S, Wolf U (2000) Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats. *International Journal of Radiation Biology* 76: 1143-1153
- (12) Hildebrandt G, Maggiorella L, Rödel F, Rödel V, Trott K-R, Willis D (2002) Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro. *Int. J Radiat Biol* 78: 315-325
- (13) Zitiert nach Jacobson L, Lindgren B (1996) Vad kostar sjukdomarna? (What are the costs of illness?) Stockholm: Socialstyrelsen (National Board of Health and Welfare)
- (14) Ji X, Zhang H (2019) Current Strategies for the Treatment of Early Stage Osteoarthritis. *Front. Mech. Eng.* 5: 57

- (15) Juniku N, Micke O, Muecke R, Seegeschmiedt MH (2019) Radiotherapy for painful benign skeletal disorders. *Strahlentherapie und Onkologie* 195: 1068-1073
- (16) Keilholz L, Sauer R, Seegenschmiedt MH (1998) Radiotherapie bei schmerzhaften degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen. *Strahlentherapie und Onkologie* 174: 243-250
- (17) Keller S, Baaske D, Flemming G, Hildebrandt G, Kortmann R-D, Liebmann A, Micke O, Müller K, Wolf U (2013) Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiation Oncology* 8: 29
- (18) Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann. Rheum. Dis.* 16: 494-501
- (19) Kolasinski SL, Altman RD, Block J, Callahan L, Copenhaver C, DiRenzo D, Dodge C, Felson D, Fontanarosa J, Gellar K, Giradi G, Guyatt G, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Hochberg MC, Ishimori M, Kwoh CK, Misra D, Nelson AE, Neogi T, Oatis C, Samuels J, Scanzello C, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J, White D, Wise B (2020) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis and Rheumatology* 72: 220-233
- (20) Kriz J, Seegenschmiedt MH, Bartels A, Eich HT, Haverkamp U, Micke O, Muecke R, Schaefer U (2018) Updated strategies in the treatment of benign diseases—a patterns of care study of the German cooperative group on benign diseases. *Advances in Radiation Oncology* 3: 240-244
- (21) Kumar S (2012) Second Malignant Neoplasms following Radiotherapy. *Int J Environ Res Public Health* 9: 4744-4759
- (22) Lee P (1994) The economic impact of musculoskeletal disorders. *Quality of Life Research* 3: 85-91
- (23) Leer JW, Davelaar J, van Houtte P (1998) Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. *Radiotherapy and Oncology* 48: 249-257
- (24) Leer JW, Seegenschmiedt MH, van Houtte P (2007) Radiotherapy of non-malignant disorders: Where do we stand?. *Radiotherapy and Oncology* 83: 175-177
- (25) Mahler EAM, Boks SS, den Broeder AA, Lesemann-Hoogenboom MM, Leer JWH, Minten MJM, Poortmans PM, van den Ende CH, van den Hoogen FHJ (2019) Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 78: 83-90
- (26) McKeown SR, Hatfield P, Prestwich RJD, Shaffer RE, Taylor RE (2015) Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer

following exposure to intermediate dose radiation. *British Journal of Radiology* 88: 20150405

- (27) Micke O, Adamietz IA, Fakhrian K, Kundt G, Muecke R, Schaefer U, Seegenschmiedt MH, German Cooperative Group on Radiotherapy for Nonmalignant Diseases (2017) Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient?. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 98: 958-963
- (28) Micke O, Adamietz IA, Bartmann S, Bueker R, Fakhrian K, Kisters K, Muecke R, Seegenschmiedt MH, Schaefer U, Ugrap E (2018) Radiotherapy for calcaneodynia, achillodynia, painful gonarthrosis, bursitis trochanterica, and painful shoulder syndrome - Early and late results of a prospective clinical quality assessment. *Radiat Oncol* 13: 71
- (29) Migliore A, Procopio S (2015) Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Minor Bone Metab* 12: 31-33
- (30) Minten MJM, den Broeder AA, Leer JW, Mahler EAM, van den Ende CH (2016) The efficacy and safety of low-dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology International* 36: 133-142
- (31) Minten MJM, den Broeder AA, Kloppenburg M, Kortekaas MC, Leer JWH, Lesemann-Hogenboom MM, Poortmans PMP, van den Ende CH, van den Hoogen FHJ (2018) Lack of beneficial effects of low-dose radiation therapy on hand osteoarthritis symptoms and inflammation: a randomised, blinded, sham-controlled trial. *Osteoarthritis and Cartilage* 26: 1283-1290
- (32) Mücke R, Heyd R, Seegenschmiedt MH, Schäfer U (2010) Strahlentherapie bei schmerzhafter Kniegelenkarthrose (Gonarthrose): Ergebnisse einer deutschen Patterns-of-Care-Studie. *Strahlentherapie und Onkologie* 186: 7-8
- (33) Mücke R, Micke O, Seegenschmiedt MH (2018) Fachgruppenspezifische evidenzbasierte S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) 2: 33-58
- (34) Niewald M, Fleckenstein J, Naumann S, Ruebe C (2007) Long-term results of radiotherapy for periarthritits of the shoulder: a retrospective evaluation. *Radiat Oncol* 2: 34
- (35) Niewald M, Fleckenstein J, Graeber S, Licht N, Micke O, Muecke R, Ruebe C, Schaefer V, Scheid C, Seegenschmiedt MH and the German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD) of the German Society for Radiation Oncology (DEGRO) (2012) Randomized, Multicenter Trial on the Effect of Radiation Therapy on Plantar Fasciitis (Painful Heel Spur) Comparing a Standard Dose With a Very Low Dose: Mature Results After 12 Months' Follow-Up. *Radiat Oncol* 84: 455-462

- (36) Niewald M, Dzierma Y, Fleckenstein J, Gräber S, Hautmann MG, Melchior P, Müller LN, Rube C (2022) ArthroRad trial: multicentric prospective and randomized single-blinded trial on the effect of low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis depending on the dose—results after 3 months' follow-up. *Strahlenther Onkol* 198: 370-377
- (37) Ott OJ, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Hertel S, Schmidt M (2012) Benign painful elbow syndrome. First results of a single center prospective randomized radiotherapy dose optimization trial. *Strahlenther Onkol* 188: 873–7
- (38) Ott OJ, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Hertel S, Schmidt M (2014) The Erlangen Dose Optimization trial for low-dose radiotherapy of benign painful elbow syndrome. *Strahlenther Onkol* 190: 293-297
- (39) Ott OJ, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Hertel S, Schmidt M (2014) The Erlangen Dose Optimization trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. *Strahlenther Onkol* 190: 394-398
- (40) Ott OJ, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Jeremias C, Schmidt M (2014) Radiotherapy for benign calcaneodynia. Long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial. *Strahlenther Onkol* 190: 671-675
- (41) Ott OJ, Fietkau R, Frey B, Gaipl US, Jeremias C, Schmidt M (2015) Radiotherapy for benign Achillodynia Long-term results of the Erlangen Dose Optimization Trial. *Strahlenther Onkol* 191: 979-984
- (42) Ott OJ, Arenas M, Frey B, Gaipl US, Micke O, Mücke R, Niewald M, Rödel F, Schäfer U, Seegenschmiedt MH, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD) (2018) Low-dose radiotherapy: Mayday, mayday. We've been hit! *Strahlenther Onkol* 195: 285-288
- (43) Plato CC, Norris AH (1979) Osteoarthritis of the hand: longitudinal studies. *American Journal of Epidemiology* 110: 740-746
- (44) Rödel F, Hildebrandt G, Kamprad F, Sauer R (2002) Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie. *Strahlentherapie und Onkologie* 178: 1-9
- (45) Rödel F, Auer J, Beuscher HU, Hoffmann D, Keilholz L, Röllinghoff M, Sauer R (2008) The Anti-Inflammatory Effect of Low-Dose Radiation Therapy Involves a Diminished CCL20 Chemokine Expression and Granulocyte/Endothelial Cell Adhesion. *Strahlentherapie und Onkologie* 184: 41-47
- (46) Rödel F, Frey B, Gaipl US, Hehlhans S, Hildebrandt G, Keilholz L, Manda K, Rödel C, Seegenschmiedt MH (2012) Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose X-irradiation. *Frontiers in Oncology* 2: 1-2
- (47) Ruppert R, Sauer R, Seegenschmiedt MH (2004) Radiotherapie von Arthrosen – Indikation, Technik, klinische Ergebnisse. *Der Orthopäde* 33: 56-62

- (48) Sautter-Bihl M-L, Heinze H-G, Liebermeister E, Scheurig H (1993) Analgetische Bestrahlung degenerativ-entzündlicher Skeletterkrankungen. Deutsche Medizinische Wochenschrift 118: 493-498
- (49) Schäfer U, Seegenschmiedt MH (2008) Clinical Principles. In: Brady LW, Makoski H-B, Seegenschmiedt MH, Trott K-R (eds). Radiotherapy for Non-Malignant Disorders Contemporary Concepts and Clinical Results 1: 90; Springer Berlin Heidelberg New York
- (50) Schäfer U, Seegenschmiedt MH (2008) Clinical Principles. In: Brady LW, Makoski H-B, Seegenschmiedt MH, Trott K-R (eds). Radiotherapy for Non-Malignant Disorders Contemporary Concepts and Clinical Results 1: 91; Springer Berlin Heidelberg New York
- (51) Schiphof D, Bierma-Zeinstra SMA, Boers M (2008) Differences in Descriptions of Kellgren and Lawrence Grades of Knee Osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 67: 1034-1036
- (52) Seegenschmiedt MH, Gademann G, Haase W, Hassenstein E, Katalinic A, Makoski H (2000) Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 195-202
- (53) Seegenschmiedt MH, Micke O, Willich N (2004) Radiation therapie for non-malignant diseases in Germany - Current concepts and future perspectives. Strahlentherapie und Onkologie 180: 718-730
- (54) Seegenschmiedt MH (2004) Radiotherapie von nicht-malignen Prozessen. In: Krukemeyer MG, Wagner W (eds). Strahlenmedizin Ein Leitfaden für den Praktiker 1: 295-296; de Gruyter Berlin
- (55) Seegenschmiedt MH, Micke O (2012) Radiotherapy of non-malignant diseases: Past, present and future. Strahlentherapie und Onkologie 188: 272-290.
- (56) Seegenschmiedt MH, Micke O, Muecke R; German Cooperative Group on Radiotherapy for Non-malignant Diseases (GCG-BD) (2015) Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guideline. British Journal of Radiology 88: 20150080
- (57) Sowers M, Carman W, Hawthorne VM, Weissfeld L, Zobel D (1991) Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss: a twenty year following of incident cases. Arthritis and Rheumatology 34: 36-42
- (58) Stöve J (2018) S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) 1: 8
- (59) Taylor RE, Hatfield P, McKeown SR, Prestwich RJD, Shaffer R (2015) A review of the use of radiotherapy in the UK for the treatment of benign clinical conditions and benign tumors. London: The Royal College of Radiologists 1: 3-9
- (60) Taylor RE, Hatfield P, McKeown SR, Prestwich RJD, Shaffer R (2015) Radiotherapy for Benign Disease: Current Evidence, Benefits and Risk. Clinical Oncology 27: 433-435

- (61) Torres Royo L, Antelo Redondo G, Arenas Prat M, Árquez Pianetta M (2020) Low-Dose radiation therapy for benign pathologies. *Rep Pract Oncol Radiother* 25: 250-254
- (62) Trott KR, Hildebrandt G, Kamprad F-H (2008) Radiobiological Principles. In: Brady LW, Makoski H-B, Seegenschmiedt MH, Trott K-R (eds). *Radiotherapy for Non-Malignant Disorders Contemporary Concepts and Clinical Results* 1: 3-4; Springer Berlin Heidelberg New York
- (63) van Saase JL, Cats A, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, van Romunde LK (1989) Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 48: 271-280
- (64) Wang ZY, Chen F, Chen H, Li SJ, Lin HZ, Lin JM, Shi SY (2015) Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Medicine* 16: 1373-1385
- (65) Woolf AD (2000) The bone and joint decade 2000-2010. *Ann Rheum Dis* 59: 81-82
- (66) Woolf AD, Åkesson K (2001) Understanding the burden of musculoskeletal conditions. *BMJ* 322: 1079
- (67) Woolf AD, Pfleger B (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 81: 646-656
- (68) Yelin E, Callahan LF (1995) The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Works Group. *Arthritis Rheum.* 38: 1351-1362

8. Danksagung

Zunächst möchte ich Professor Marcus Niewald danken, der mich über den Zeitraum meiner Dissertation immer mit Rat und Tat unterstützt hat, auch wenn es sein Zeitplan eigentlich nicht hergab.

Ein weiterer Dank gilt Frau Tanja Wagner, die mir vor allem organisatorisch stets eine Hilfe war.

Meinen Freunden vom SBK möchte ich danken für die moralische Unterstützung, die sie mir stets zukommen lassen.

Der größte Dank gilt meinen Eltern. Nichts, was ich bis hierhin erreicht habe, wäre ohne euch möglich gewesen.

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10. Anhang

1. Brieffragebogen

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ch. Rube

MVZ für Strahlentherapie*



UKS

Universitätsklinikum
des Saarlandes

1. Allgemeinzustand
- gut
 mittel
 reduziert
 schlecht
- Größe _____ cm Gewicht _____ kg
2. Schmerzen unter Belastung nach der Strahlentherapie gegenüber vorher
- vollständig schmerzfrei
 besser
 gleich
 schlechter
3. Nachtschmerzen nach der Strahlentherapie gegenüber vorher
- vollständig schmerzfrei
 besser
 gleich
 schlechter
4. Dauerschmerzen tagsüber nach der Strahlentherapie gegenüber vorher
- vollständig schmerzfrei
 besser
 gleich
 schlechter
5. Ruheschmerz nach Belastung nach der Strahlentherapie gegenüber vorher
- vollständig schmerzfrei
 besser
 gleich
 schlechter
6. Anlaufschmerz nach der Strahlentherapie gegenüber vorher
- vollständig schmerzfrei
 besser
 gleich
 schlechter
7. Zufriedenheit nach der Strahlentherapie
- sehr zufrieden
 zufrieden
 keine Aussage
 nicht zufrieden
8. weitere Therapie nach der Strahlentherapie
- orthopädische Therapie: Krankengymnastik
 Injektionen Stoßwellen
- Schmerzmedikamente Ibuprofen o.ä. Opiate
 sonstige _____

Herzlichen Dank für Ihre Mithilfe!