

Die Radiosynoviorthese

Eine effiziente Form der lokalen Therapie bei entzündlichen Gelenkerkrankungen

S. Gratz^{1,3}
D. Göbel²
T. M. Behr³

Radiosynoviorthesis, an efficacious local treatment of inflammatory joint diseases

Unter einer Radiosynoviorthese (2) versteht man die Wiederherstellung (Orthese) der Gelenkschleimhaut (Synovialis) durch die intraartikuläre Applikation von Radionukliden. In der Frühphase einer Gelenkentzündung hemmen radioaktive Substanzen entzündliche Synovialprozesse, wohingegen in der Spätphase das Voranschreiten destruktiver, knöcherner Gelenkprozesse unterbunden werden kann.

In Europa und insbesondere in Deutschland wird die Radiosynoviorthese bei einer Vielzahl unterschiedlicher entzündlicher Gelenkerkrankungen wie z.B. bei Hämophilie, Chondromatose, Sakroiliitis (11), Arthritis psoriatica oder pigmentierte villonoduläre Synovitis eingesetzt, wobei die Hauptanwendung zweifelsohne bei der rheumatoiden Arthritis besteht (Tab.1, Tab.2) (17).

Radiopharmaka

Zur Radiosynoviorthese werden nur Isotope verwendet, die unter Aussendung von β - (Beta minus)Korpuskularstrahler zerfallen. Hierzu stehen verschiedene Radionuklide zur Verfügung, deren Wahl vor allem von der Größe der zu behandelnden Gelenke abhängt. Die am häufigsten verwendeten Radionuklide sind Rhenium¹⁸⁶-Sulfid, Yttrium⁹⁰-Zitrat und Erbium¹⁶⁹-Zitrat.

Wirkweise

Intraartikulär applizierte Radionuklide bewirken aufgrund der internen Bestrahlung einen Rückgang der lokalen Hyperämie mit gleichzeitiger Rückbildung der entzündlich infiltrierten Synovialzotten und sofortiger Inaktivierung entzündlicher Zellen.

Tab. 1 Indikationen zur Radiosynoviorthese.

Primäre Synovitiden
Rheumatoide Arthritis, Sakroiliitis (11), Arthritis psoriatica
Sekundäre Synovitiden
Störungen der Gerinnung Hämophilie
des Knorpels Chondromatose
sonstige pigmentierte villonoduläre Synovitis
Kristallarthropathien

Tab. 2 Ziele der Radiosynoviorthese.

Kurativer Ansatz Frühform der Synovitis
-> Entzündungshemmung
Palliativer Ansatz Spätform mit Destruktionen der Knochen/Knorpelstrukturen
-> Stop der Knochenarrosion
-> Schmerztherapie

Anschließend bildet sich Granulationsgewebe mit Fibrosierung der Synovialis (16). Aufgrund der kurzen Strahlenreichweite bleibt jedoch die unter der Synovialis liegende Knorpelkontinuität erhalten (15, 8). Morphologisch imponiert die Synovialis noch über einen längeren Zeitraum als geschwollen. Erste Sklerosierungs- bzw. Fibrosierungsvorgänge des Synovialzottenstromas treten erst nach 2–3 Monaten ein. Die Sklerosierung der Gefäße und des Gelenkknorpels ist dagegen nur sehr diskret. Ferner kommt es zu einer Verminderung der Filtration und Resorption der Synovialflüssigkeit (12). Immunzytologisch findet sich eine deutliche Rückbildung der mononuklären Zellinfiltration in der Synovialis. Mit einer Beschwerdefreiheit der therapierten Gelenke von 5–6 Jahren darf gerechnet werden (10).

Institut

- ¹ Facharzt für Nuklearmedizin Stuttgart
² Facharzt für Orthopädie/Rheumatologie Schwenningen
³ Abteilung für Nuklearmedizin der Philipps Universität Marburg

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Gratz · Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis Dres. Kaiser, Gratz · Seelbergstr. 11 · 70372 Stuttgart · Tel.: 0711/5538241 · Fax: 0711/5538246

eingereicht: 4.3.2002 · akzeptiert: 16.7.2002

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1704–1707 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

kurzgefasst: Mit intraartikulär applizierten β -Korpuskularstrahlern lassen sich lokal entzündliche Gelenkprozesse schnell und risikoarm therapieren.

Welcher Patient kommt für eine Radiosynoviorthese in Frage?

Klinische Überlegungen

Erst wenn die Diagnose gesichert ist und systemische Therapieansätze keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, kann die Radiosynoviorthese an einzelnen Gelenken lokal eingesetzt werden. Es empfiehlt sich, die Entzündungsaktivität der einzelnen Gelenke zu untersuchen. Laborchemische Entzündungsparameter wie z. B. Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein und α_2 - bzw. γ -Globuline können, müssen jedoch nicht zwingend erhöht sein. Der Nachweis von Rheumafaktoren ist nicht obligat.

Untersuchungsverfahren

Neben Anamnese und klinischem Befund sind vor der Durchführung der Radiosynoviorthese technische Untersuchungen hilfreich.

Dreiphasen-Skelettszintigraphie. Die Szintigraphie dient zur Beurteilung der Entzündungsaktivität. Mit der Mehrphasentechnik können die 1. Phase: arterielle/venöse Durchblutung (Radionuklidangiographie), die 2. Phase: Frühphase oder Blutpoolphase (Weichteilszintigraphie) und die 3. Phase: Spätphase (Skelettszintigraphie) mit einer Untersuchung beurteilt werden. Vorteile der Dreiphasen-Skelettszintigraphie sind somit der Frühnachweis eines polyartikulären Befallsmusters, der Frühnachweis einer Arthritis und die Möglichkeit einer reproduzierbaren Verlaufsbeurteilung des therapeutischen Ansprechverhaltens nach stattgehabter Radiosynoviorthese (6).

Arthrosonographie. Sonographisch lässt sich die Dicke der Synovialis des befallenen Gelenkes beurteilen, (4,5), ferner kann damit ein Gelenkerguss nachgewiesen werden. Am Kniegelenk dient die Sonographie zum Ausschluss bzw. der Diagnose einer Bakerzyste. Liegt ein Ventilmechanismus vor, muss die Zyste 3 Tage vor der Radiosynoviorthese abpunktiert werden, um eine posttherapeutische Ruptur mit entsprechender Diffusion des Radionuklids in Weichteile zu vermeiden (9). Rupturierte Poplitealzysten müssen ausgeschlossen werden.

kurzgefasst: Skelettszintigraphie und Sonographie erlauben eine genaue Beurteilung des Entzündungsgrades der einzelnen Gelenke bei der Erstdiagnose sowie im Verlauf.

Therapeutische Ergebnisse

Rückgang der Entzündungsaktivität

Bei der Beurteilung des therapeutischen Ansprechverhaltens einer Radiosynoviorthese muss zwischen Entzündungen in der Früh- und Spätphase unterschieden werden. Studien (6) haben gezeigt, dass der skelettszintigraphische Uptake in der Weichteilphase (Entzündungsaktivität der Synovitis) bei Patienten mit

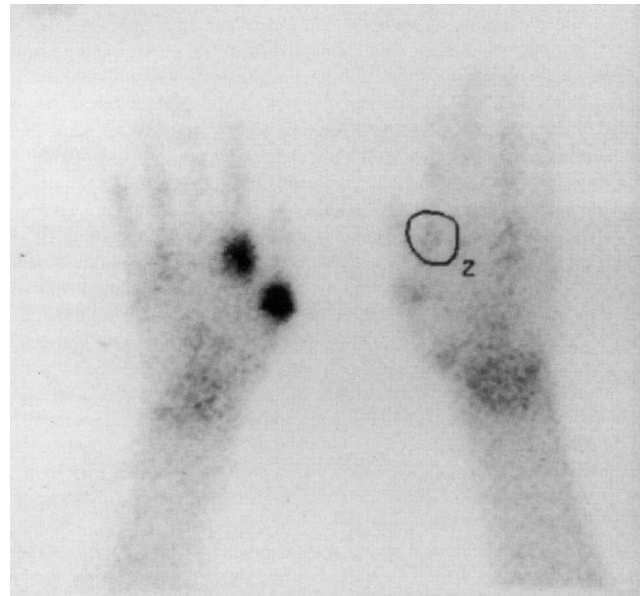


Abb. 1 Die Weichteilszintigraphie (Blutpoolphase) wird 5–10 Minuten nach intravenöser Applikation von 370 MBq ^{99m}Tc MDP angefertigt. Eine gleichgroße ROI (Region of Interest) wird sowohl vor Radionuklidapplikation als auch in den Untersuchungen nach stattgehabter Radiosynoviorthese, wie hier zum Beispiel am MCP des zweiten Strahls der rechten Hand, um das betroffene Gelenk gelegt und semiquantitativ die Aktivität gemessen. Semiquantitativ ist die Regression der Entzündungsaktivität bei diesem Patient ca. 57%. Die linke Hand muss noch therapiert werden.

der frühen, das heißt aktiveren Form der chronischen Polyarthritiden im Seitenvergleich zu dem gesunden Gelenk deutlich höher ist. Die Radiosynoviorthese in dieser Frühform der chronischen Polyarthritiden weist quantifizierbar bessere Resultate in Bezug auf den Rückgang der lokalen Entzündung auf als in schon weiter vorgeschrittenen Stadien, da sich das entzündliche Geschehen ausschließlich in den Weichteilen (Synovitis) abspielt. In der Spätphase der Entzündung dominieren knochendestruierende und teilweise mutilierende Prozesse. Ein Fortschreiten der Gelenkdestruktion kann mit der Radiosynoviorthese erfolgreich unterbunden werden (10). Unterschiede des therapeutischen Ansprechverhaltens größerer und kleinerer Gelenke bestehen in den ersten beiden Monaten nach Radiosynoviorthese nicht, da bei allen Gelenken der Entzündungsrückgang vergleichbar ist (6). Darüber hinaus kann jedoch nur bei den kleinen Fingergelenken in den ersten 5 Monaten mit einer vollständigen Rückbildung der Entzündung bis zur Genesung gerechnet werden, wohingegen bei größeren Gelenken der Entzündungsrückgang in diesem Zeitraum langsamer voranschreitet (6) (Abb. 1).

In einem direkten Vergleich zwischen Weichteilszintigraphie und Sonographie korreliert der Rückgang der Entzündungsaktivität und der Rückgang der Synovialsschwellung (6) zeitlich in den ersten 6 Monaten nicht. Nach Therapie kleiner Fingergelenke mit Erbium 169 -Zitrat, größerer Gelenke mit Rhenium 186 -Sulfid und Kniegelenke mit Yttrium 90 -Zitrat tritt unabhängig von der Gelenkgröße ein Rückgang der Schwellung von $\geq 50\%$ (Abb. 2) erst nach 6 Monaten ein (4–7), wohingegen der Rückgang der Entzündungsaktivität deutlich früher einsetzt (6). Der Grad der Ent-

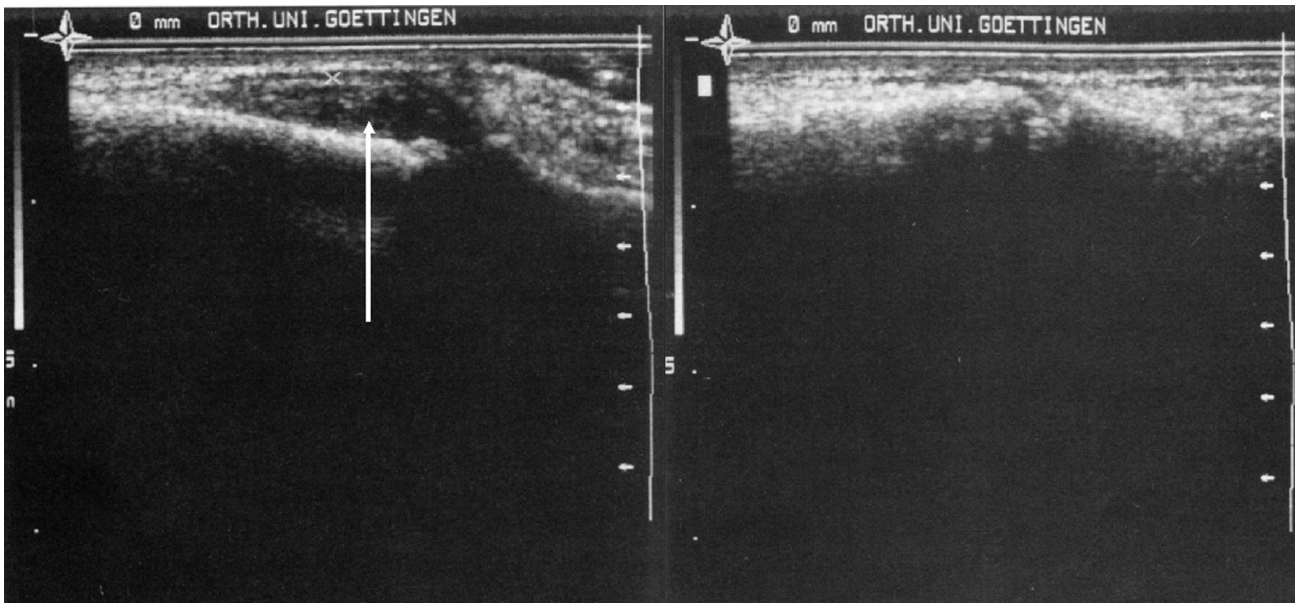


Abb. 2 Sonographisch (longitudinal) sieht man am MCP-Gelenk des zweiten Strahls der rechten Hand einen deutlichen Rückgang der Synovialsschwellung mit weitgehender Normalisierung der Synovialisstrukturen. Dargestellt ist die geschwollene Synovialis vor (links) und nach (rechts) Radiosynoviorrhese.

zündungsaktivität geht weichteilszintigraphisch im ersten Monat schon um 40% zurück, die Synovialsschwellung erst 4–5 Monate später. Die radiologische Beurteilung zeigt, dass nach Radiosynoviorrhese Reparationsvorgänge der Knochen-Knorpel-Grenze nicht eintreten (6). Unter Zuhilfenahme der modifizierten Ritchie-Auswert-Skala (6, 14) zeigen die kleinen Fingergelenke in Bezugnahme auf den Rückgang der Schmerzsymptomatik, der synovitischen Entzündungsaktivität und der Gelenkfunktionseinschränkungen wiederum die besten Ergebnisse.

Bei Patienten, bei denen eine obligate Ruhigstellung des Gelenkes sichergestellt ist, kann szintigraphisch das Verweilen des Radionuklids im Gelenkinnenraum bis zu 72 Stunden nach Radionuklidapplikation dokumentiert werden (Abb. 3). Bei Patienten, bei denen jedoch eine Ruhigstellung des Gelenkes nicht möglich ist, findet ein teilweiser Abfluss des Radionuklids über die drainierenden Lymphgefäße statt. Das Radionuklid wird anschließend im retikulo-endothelialen System sowohl der Lymphgefäße als auch in Leber und Milz aufgenommen. Szintigraphisch können sich bei ausgeprägten Radionuklidabströmungen ganze Lymphknotenketten darstellen (6, 13) (Abb. 4).

Durch den Abfluss des Radionuklids aus dem Gelenk reduziert sich die strahlenabsorbierte Dosis auf die entzündlich geschwollene Synovialisoberfläche erheblich. Nach einmaliger aktiver Benutzung des Gelenks muss mit einem Abfluss des Radionuklids aus dem Gelenkinnenraum von 40% und mehr gerechnet werden (6). Durch die reduzierte strahlenabsorbierte Dosis auf die Synovialisoberfläche reduziert sich in den ersten 6 Monaten die Entzündung nur um 30% (an Stelle von 50% bei Ruhigstellung), die Schwellung der Synovialis nur um 1,1 mm (anstelle von 1,9 mm bei Ruhigstellung) bei entsprechend eingeschränkter Besserung der Schmerzsymptomatik bzw. der Bewegungseinschränkung (6).

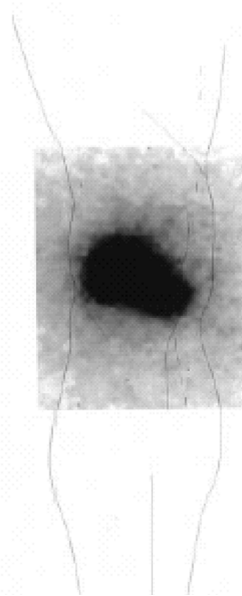


Abb. 3 Nach korrekter Applikation verteilt sich das Radionuklid homogen im Kniegelenk (Aufnahme von ventral).

kurzgefasst: Nach Radionuklidapplikation muss das Gelenk über einen längeren Zeitraum ruhiggestellt werden, da es sonst zu einem Abstrom aus dem Gelenk kommt und die therapeutische Effektivität drastisch reduziert wird.

Nebenwirkungen

Bei paraartikulärer Injektion und bei Patienten mit weit vorgeschrittenen destruktiven Gelenkveränderungen kann ein Rückfluss des Radionuklids durch den Einstichkanal (11) Strahlennekrosen der Haut oder des Stichkanals verursachen. Bei korrekter Applikation des Radionuklids in den Gelenkinnen-

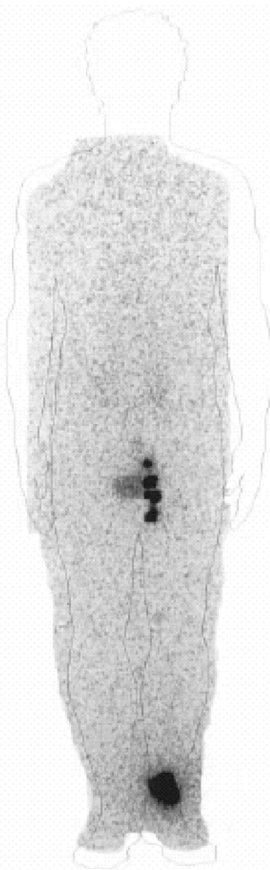


Abb. 4 Nach Applikation von Rhenium¹⁸⁶-Sulfid in das linke obere Sprunggelenk stand die Patientin eine Stunde nach Radionuklidapplikation vom Bett auf. Das Verteilungsszintigramm 3 Stunden p. i. zeigt eine perschnurartige Anordnung von Lymphknoten in Höhe des linken Leistenkanals.

raum werden bei etwa 2% der Patienten leicht erhöhte Temperaturen und allgemeines Unwohlsein beschrieben. Wenige Stunden nach der Injektion kann bei 2% der Patienten mit Reizergüssen gerechnet werden, die jedoch auch ohne Behandlung innerhalb von 2–3 Tagen abklingen (1). Durch vorherige oder besser noch gleichzeitige Instillation eines Kortikoids in den Gelenkinnenraum (4–6) kann ein Anschwellen der Synovialis post injectionem unterbunden werden. Hierdurch wird die effektive Reichweite des verwendeten Radionuklids bestmöglich ausgenutzt, da eine postradiotherapeutische Schwellung unterbunden wird (4). Das genetische Strahlenrisiko unter Zugrundelegung der Daten der UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) liegt in einem Bereich von mehreren Zehnerpotenzen unter einem Promille (10,9). Diese Daten weisen daraufhin, dass die Radiosynoviorthese damit auch bei Patienten unter 40 Jahren angewandt werden kann.

Fazit

Die Radiosynoviorthese ist eine lokale, einfach zu handhabende, zur systemischen Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen zusätzlich lokal anwendbare Therapie. Entzündliche Prozesse der Synovialis können frühzeitig therapiert werden, noch bevor der Entzündungsprozess über die Weichteile hinausgeht und zu einer Schädigung des Knorpels/Knochens führt. Die Kombination aus intraartikulärer Injektion von Radionukliden und Glukokortikosteroiden ist der Monotherapie überlegen. Bei schon weiter vorangeschrittenen Entzündungen mit ersten Gelenkdestruktionen hat sich die Radiosynoviorthese als Schmerztherapie bewährt. Radiologisch finden sich Anzeichen, dass das Fortschreiten destruktiver Gelenkprozesse gestoppt wird. Mit reparativen Vorgängen darf jedoch nicht gerechnet werden.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- Bandilla K. Radiosynoviorthese: die radiochemische Synovektomie in der Behandlung der rheumatischen Arthritis. *Therapiewoche* 1981; 31: 5053–5056
- Delbarre F, Cayla J, Menkes C. La synoviorthese par les radio-isotopes. *Presse med* 1968; 76: 1045
- Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 1113–1127
- Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, Becker W. Chronic polyarthritis and radiosynoviorthesis: a prospective, controlled study of injection therapy with erbium 169 and rhenium 186. *Z Rheumatol* 1997; 56: 207–213
- Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, Becker W, Willert HG. Radiosynoviorthesis with rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens. *Rheumatol Int* 1997; 17: 105–108
- Gratz S, Gobel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1242–1249
- Kampen WU, Brenner W, Czech N, Henze E. Einsatz der Radiosynoviorthese bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 210–212
- Kaiser H, Fischer . *Techniken der Injektion*. Selecta-Verlag, 1985
- Lueders C, Feinendegen LE. Die Radiosynoviorthese. *Strahlenther Onkol* 1993; 169: 383–386
- Mödder G. Die Radiosynoviorthese. CIS Diagnostika GmbH, ISBN 3–930376–03–2, 1995
- Müller-Brand A. Grundlagen der Radiosynoviorthese. *Schweiz Med Wschr* 1990; 120/18: 676–679
- Müller W, Friedrich R, Pavelka K. Die Synoviorthese mit Yttrium-90. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 99: 996–1000
- Noble J, Jones AG, Davis MA, Sledge CB, Kramer RI, Livini E. Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studied with a gamma camera: its application to radiation synovectomy. *J Bone Joint Surg (Am)* 1983; 65: 381–389
- Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveon P, Buchanan WW. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 37: 393–406
- Webb FW, Lowe J, Bluestone R. Uptake of colloidal radioactive yttrium by synovial membrane. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 300–302
- Yates DB. Arthroscopy of the knee after the injection of ⁹⁰Y. *Ann Rheum Dis* 1973; 32 (Suppl); 48–50
- Farahati J, Reiners Chr, Fischer M et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese. *Nuklearmedizin* 1999; 38: 254–255