Radiosynoviorthese (RSO): Gelenkbehandlungen mit Beta-Strahlern Indikation, Methode, Ergebnisse, Strahlenschutz

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist eine nuklearmedizinische Therapie, die überwiegend bei Patienten mit einer entzündlichen Veränderung der Gelenkinnenschleimhaut (Synovialitis) zum Einsatz kommt. Die zumeist ambulante RSO-Behandlung besteht aus einer Gelenkpunktion mit Applikation eines Beta-Stahlers, der durch den direkten Strahleneffekt an der Gelenkschleimhaut zu einem Abbau der erkrankten Schleimhaut und im Anschluss zu einer Neubildung führt. Damit wird in 60 bis 70 % der Fälle eine deutliche Besserung der Beschwerdesymptomatik erreicht, die auch über mehrere Jahre anhalten kann.

In dem Artikel werden Indikation, Durchführung, Strahlenschutzaspekte, Ergebnisse und mögliche unerwünschte Wirkungen der RSO dargestellt.

Die am häufigsten durchgeführte nuklearmedizinische Behandlung

Die Behandlung von entzündlichen Gelenkerkrankungen mit ß-Strahlern, die sogenannte Radiosynoviorthese (RSO), ist der „hidden champion" der Nuklearmedizin. Sie ist die in Deutschland mit Abstand am häufigsten durchgeführte nuklearmedizinische Behandlung (ca. 70.000 Behandlungen/Jahr) und wird insbesondere in spezialisierten Praxen durchgeführt [1].

Das Grundprinzip der RSO ist ebenso einfach wie wirksam: Die entzündete Gelenkinnenhaut (Synovialis), die bei entzündlichen Gelenkerkrankungen zu Bewegungseinschränkungen, Schmerzen und schließlich zur Zerstörung des Gelenkes führt, wird mit einer Injektion in das betroffene Gelenk behandelt. Hierzu werden ß-Strahler verwendet, deren lokale Strahlenreaktion zu einer Zerstörung der oberflächlichen, entzündeten Schichten der Synovialis führt. Vorteil dieser Methode ist, dass die Bestrahlung dabei überwiegend auf die Gelenkinnenhaut beschränkt bleibt, da die Eindringtiefe der verwendeten ß-Strahler nur wenige Millimeter beträgt. In diesem Artikel werden neben dem Prinzip der RSO die Indikationen und Ergebnisse der Behandlung dargestellt unter besonderer Berücksichtigung des Strahlenschutzes sowohl für Patienten als auch für die Therapeuten.

Wann ist eine RSO sinnvoll?

Die Entzündung der Gelenkinnenhaut, die sogenannte Synovialitis, ist eine wesentliche Manifestation bei rheumatologischen Erkrankungen, sie kann aber auch bei anderen Grunderkrankungen oder bei lokalen Reizzuständen einzelner Gelenke auftreten. Die Synovialitis führt zu einer Schwellung des Gelenkes und damit zur schmerzhaft eingeschränkten Beweglichkeit. Unbehandelt führt die Synovialitis zu einer Destruktion von Gelenken und auf Dauer zu einem zunehmenden Verlust der Gelenkfunktion.

Rechtfertigende Indikation zur Therapie

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist eine Lokalbehandlung der Gelenkschleimhautentzündung, d. h., es geht nicht um eine kurative Behandlung der Primärerkrankung, sondern um die Therapie einer Symptomatik und die Verhinderung von Langzeitschäden. Entsprechend lauten die europaweiten Indikationen für eine Radiosynoviorthese „Behandlung von rheumatoider Mono- oder Oligoarthritis" (bestimmter Gelenke) „besonders bei rheumatoider Arthritis" [2]. Vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte wurden für Deutschland genau definierte Indikationen für die RSO vorgegeben: Dies sind die medizinischen Diagnosen

RSO ist eine Lokalbehandlung

- rheumatoide Arthritis,
- seronegative Spondylarthropathie (z. B. reaktive Arthritis, Psoriasis-Arthropathie),
- pigmentierte villonoduläre Synovitis und
- Hämophiliearthropathie.

Da das Zielorgan der Radiosynoviorthese die entzündlich veränderte Synovialmembran ist, muss vor einer RSO das Vorliegen und Ausmaß einer Synovialitis objektiviert werden. Hierzu eignen sich die Duplex-Sonografie, das MRT und die 3-Phasen-Skelettszintigrafie [2] (Abb. 1). Ohne einen aktuellen bildgebenden Nachweis einer Synovialitis kann eine rechtfertigende Indikation zur Therapie nicht gestellt und dementsprechend auch keine RSO durchgeführt werden. Zudem gilt es, vor der Behandlung Kontraindikationen wie zum Beispiel Schwangerschaft und Stillzeit, massiver posttraumatischer Bluterguss im Gelenk, septische (also bakterielle) Arthritis, lokale Infektionen und Hauterkrankungen in der Umgebung der Injektionsstelle sowie eine intraartikuläre Fraktur auszuschließen.

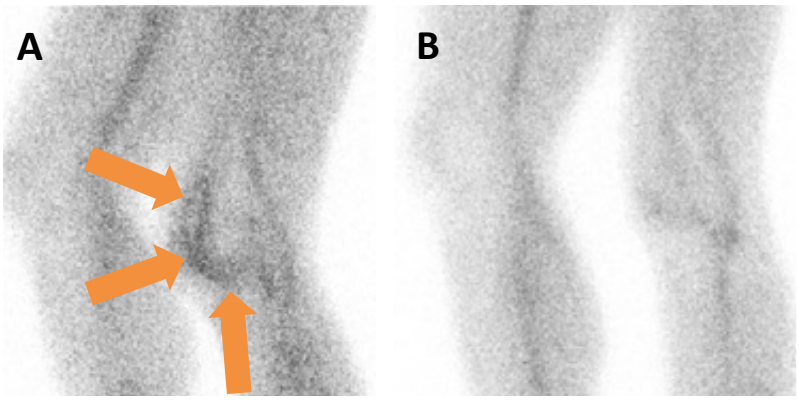

Abb. 1: Blutpoolphase der 3-Phasen-Knochen-Szintigrafie der Kniegelenke seitlich vor und 6 Monate nach RSO-Therapie bei einem 49-jährigen Patienten mit gesicherter Spondylarthritis. Die initial (A) nachweisbare Synovialitis des linken Kniegelenks (Pfeil) ist posttherapeutisch (B) nicht mehr nachweisbar.

Welche Radiopharmaka werden verwendet?

Bei der RSO kommen kolloidale Radiopharmaka (ß-Strahler) zum Einsatz, die intraartikulär injiziert werden. Das Radiopharmakon verteilt sich dabei nach der Injektion in der Gelenkflüssigkeit und wird von oberflächlichen Synovialzellen und Entzündungszellen aufgenommen. Diese Vorgänge führen zu einer lokalen Strahlenreaktion der Synovialis mit Koagulation und Nekrosen. Hierdurch werden die oberflächlichen, krankhaft veränderten Schichten der Synovialis zerstört. Die Bestrahlung bleibt überwiegend auf die Synovialis beschränkt, da die Eindringtiefe nur wenige Millimeter beträgt. Daher sind für die RSO in Abhängigkeit von der Gelenkgröße 3 verschiedene Radiopharmaka zugelassen, sodass jedes Gelenk mit einer adäquaten Dosis behandelt wird, die Therapie jedoch zu keinen Strahlenschäden führt. Alle übrigen gelenkbildenden Strukturen, beispielsweise der Gelenkknorpel, werden von der Strahlung kaum erreicht. Im weiteren Verlauf wird das Gelenk innerhalb von etwa 6 Wochen re-synovialisiert, d. h., es bildet sich eine neue Gelenkschleimhaut.

Die in bzw. an der Synovialis erzielte Strahlendosis ist physikalisch abhängig von der applizierten Aktivität, der Energie und der Halbwertszeit der verwendeten ß-Strahler und biologisch abhängig von dem Proliferationsgrad der Synovialis.

Neben dem verwendeten Radiopharmakon richtet sich auch die Höhe der Aktivität des radioaktiven Arzneimittels („Dosis") in der klinischen Praxis in erster Linie nach der Größe des Gelenkes und dem Ausmaß der entzündlichen Aktivität. Dabei ist die gewünschte Strahlendosis für die unterschiedlichen Gelenke etwa gleich. Wegen der unterschiedlichen Gelenkvolumina in verschiedenen Gelenken ist dabei eine Abwägung der physikalischen Charakteristika der einzusetzenden Radionuklide erforderlich. Die bindende Zuordnung der Radiopharmazeutika zu den entsprechenden Gelenken und die zu applizierenden Aktivitäten resultieren aus dosimetrischen Abschätzungen der lokal absorbierten Strahlendosen und sind in den nationalen und internationalen Leitlinien [2, 3] beziehungsweise in den jeweiligen spezifischen Fachinformationen des radioaktiven Arzneimittels hinterlegt [4, 5, 6]. Die in Deutschland zugelassenen und verwendeten Substanzen und ihre Eigenschaften sind in Tabelle 1 dargestellt.

Lokal absorbierte Strahlendosen

	^{90}Y-Zitrat	^{186}Re-Sulfid	^{169}Er-Zitrat
Strahlung	reiner ß-Strahler max. Energie: 2,28 MeV	ß-Strahlung: 0,932 MeV (21,3 %) 1,07 MeV (70,9 %) Y-Strahlung: 0,122 MeV (0,6 %) 0,137 MeV (9,0 %)	ß-Strahlung: 343,6 keV (42 %) 352,0 keV (58 %) Y-Strahlung: 8,4 keV (0,2 %)
phys. Halbwertszeit	2,7 Tage	3,7 Tage	9,5 Tage
therapeutische[1)]/max. Reichweite im Weichteilgewebe [mm]	2,8 / 11,0	1,0 / 3,7	0,3 / 1,0
Therapierbare Gelenke	Knie	«mittelgroße» Gelenke, d. h. Schultern, Ellbogen, Handgelenk, Hüfte und Sprunggelenke	«kleine» Gelenke, d. h. beispielsweise Finger- und Zehengelenke

1) Wegstrecke, auf der 90 % der Energie deponiert sind.

Tab. 1: Physikalische Charakteristika der für die Radiosynoviorthese zugelassenen kolloidalen Radionuklide und deren klinischer Einsatz

Wie läuft eine RSO ab?

Aufklärung der Patienten

Voraussetzung für die Durchführung einer RSO ist die entsprechende behördliche Genehmigung für den Umgang mit therapeutisch angewendeten radioaktiven Substanzen. Nach Stellung der rechtfertigenden Indikation für die Therapie durch den Facharzt für Nuklearmedizin erfolgt die individuelle und schriftlich dokumentierte Aufklärung der Patienten über Chancen, Grenzen und mögliche Risiken einer RSO.

Die Planung der Therapietage benötigt eine gewisse Vorlaufzeit, da die Radiopharmazeutika mit einem Vorlauf von 7 bis 10 Tagen bestellt werden müssen, die dann erst zu oder kurz vor dem Therapietag kalibriert geliefert werden.

Die eigentliche Prozedur entspricht (inklusive der Hygienevoraussetzungen) der einer „normalen" Gelenkpunktion. Vor dem Aufsetzen der Spritze mit dem ß-Strahler ist die intraartikuläre Lage der Kanüle durch Gewinnung von Gelenkflüssigkeit (Kniegelenk) und/oder eine Kontrastmittel-Darstellung mittels Durchleuchtung zu sichern. Beispiele einer korrekten Nadellage sind in Abbildung 2 dargestellt.

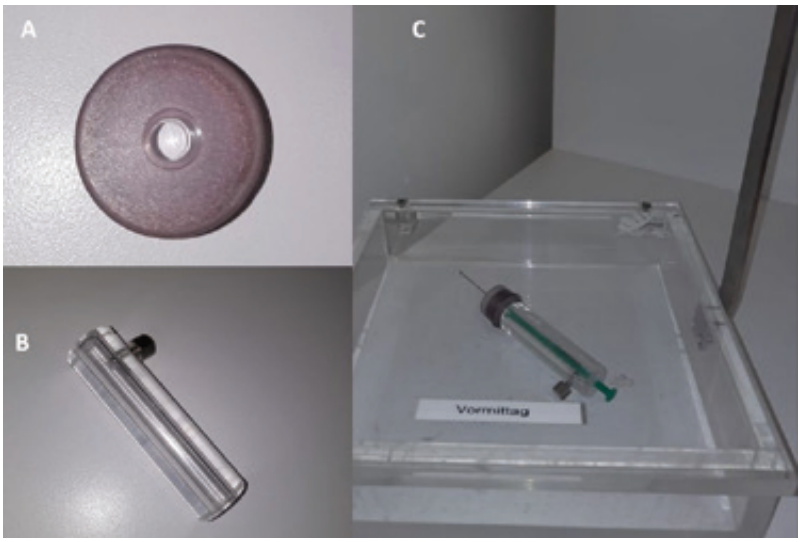

Abb. 3: Strahlenschutzmittel bei RSO: A Makrolon-Ring, der bei der RSO mit ^{90}Y Verwendung findet, B Spritzenabschirmung aus Plexiglas und C vorbereitete Spritze im Transportkasten (zu Illustrationszwecken mit bereits aufgesetzter Nadel und Makrolon-Ring)

Der Transport des Tracers aus dem Heißlabor und die Injektion des Tracers erfolgen mit entsprechenden Abschirmungen, wie sie in Abbildung 3 dargestellt sind. Neben den in der Nuklearmedizin üblicherweise angewandten Strahlenschutzmaßnahmen ist im Rahmen der RSO insbesondere die Minimierung der Strahlenexposition des behandelnden Arztes an den Fingern bei der Behandlung von Kniegelenken mit ^{90}Y erwägenswert.

Die Verwendung eines einfachen Makrolon-Schutzringes um die Kanüle (Abb. 3A) senkt die Ortsdosisleitung etwa um den Faktor 50. Um nach Injektion eine gleichmäßige Verteilung des Radiopharmakons zu bewirken, ist das Gelenk im Anschluss wenige Male vorsichtig zu bewegen.

Da beim zur Therapie verwendeten ^{90}Y-Citrat Bremsstrahlung entsteht bzw. ^{186}Re-Sulfid auch ein Gamma-Strahler ist, kann bei Verwendung dieser Substanzen posttherapeutisch in einem Szintigramm die Verteilung des Radiopharmakons dokumentiert werden.

Zur Vermeidung einer möglichen Strahlenbelastung und Schädigung gesunder Gewebe soll möglichst kein radioaktives Material aus dem Gelenk austreten und in das umgebende Gewebe gelangen. Um ein Abströmen der Aktivität über die Lymphbahnen zu verhindern, soll aus strahlenhygienischer Sicht das behandelte Gelenk für 48 Stunden mit einer starren Schiene weitgehend immobilisiert werden. Eine strenge Bettruhe ist jedoch nicht notwendig.

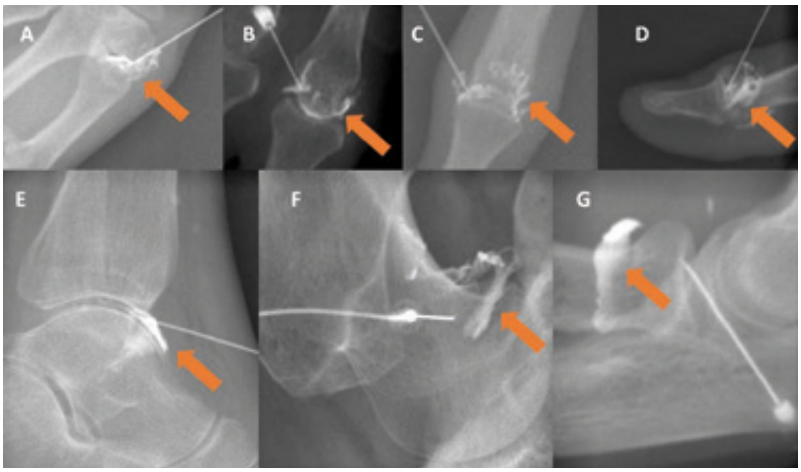

Abb. 2: Durchleuchtungsbilder, die die Punktion der jeweiligen Gelenke und die Verteilung des verwendeten Kontrastmittels (Pfeile) im Gelenk und damit die korrekte Lage der Nadel zeigen (A im Daumensattelgelenk, B im MCP. C im PIP, D im DIP D1, E im OSG, F im Hüftgelenk und G im Ellenbogengelenk)

Wie erfolgt die Nachsorge?

Die Verpflichtung zur Nachsorge nach RSO liegt nach der Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung [7] bei

dem behandelnden Nuklearmediziner, ohne dass eine einheitliche Vorgabe zu Organisation und Ablauf dieser Nachsorge existiert. In der Regel wird dem Patienten nach RSO eine kurzfristige Kontaktaufnahme (z. B. über eine Mobilfunknummer) ermöglicht, um im Falle akuter Beschwerden unmittelbar nach der Therapie eine Kontrolle und ggf. sofortige Therapie durchführen zu können.

Kontrolle nach der Therapie

Eine klinische Kontrolle zur Beurteilung des Behandlungserfolges sollte 3 bis 6 Monate nach der RSO erfolgen und findet oft in Kooperation mit den zuweisenden Ärzten statt. Sollte sich dann bspw. eine persistierende Synovialitis zeigen, ist nach etwa 6 Monaten die Durchführung einer Re-RSO möglich, da bei der geringen mittleren Eindringtiefe der Tracer eine dickschichtige Synovialis nicht immer in der gesamten Schleimhautdicke durchstrahlt werden kann [8]. Werden mit zwei RSO-Behandlungen keine signifikanten Behandlungserfolge erzielt, ist eine erneute Wiederholung der Behandlung in der Regel nicht sinnvoll.

Welche Erfolge können mit der RSO erzielt werden?

Klinische Erfolge mit deutlicher Schmerzreduktion und verbesserter Gelenkbeweglichkeit werden in etwa 60 bis 80 % aller behandelten Gelenke erzielt [2, 3, 9]. Die RSO stellt damit ein anerkanntes, wenig invasives Therapieverfahren bei entzündlichen Gelenkerkrankungen mit einer Synovialitis im Zusammenhang mit einer rheumatoiden Arthritis und Spondyloarthritis (z. B. reaktive Arthritis, Psoriasisarthritis) [9] dar. Bei gesicherter chronischer Synovialitis in bereits degenerativ veränderten Gelenken betrug die gemittelte Ansprechrate 72,8 ± 12,5 % im frühen Stadium (Steinbrocker I) bzw. 64 ± 17,3 % im mäßig fortgeschrittenen Stadium (Steinbrocker II) [10]. Eine darüber hinaus gehende detaillierte Zusammenfassung der Wirksamkeit der RSO des Kniegelenks findet sich in entsprechenden weiteren klinischen Reviews [8, 11].

Strahlenexposition und dosimetrische Betrachtungen

Generell gilt bei der Anwendung von ionisierenden Strahlen, dass die Strahlenexposition bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein muss. Dies ist bei der RSO bei korrekter Indikationsstellung der Fall.

Strahlenexposition gerechtfertigt

Die Strahlenexposition durch die RSO hängt von

- dem verwendeten Radiopharmakon,
- der applizierten Aktivität und
- dem (geringen) Abstrom des Tracers aus dem Gelenk ab.

Dieser Abstrom kann abhängig von Gelenk, Voroperationen und Patienten-Compliance erheblich schwanken und liegt beispielsweise beim Kniegelenk im Mittel bei 1,8 % (0,45 bis 4,78 %), bei Sprunggelenken bei bis zu 3,9 % und bei kleinen Gelenken unter 1 %. Die entsprechende Literatur wird in der aktuellen europäischen Leitlinie dargestellt [2]. Überwiegend lymphogen austretende Anteile werden weitgehend von den regionalen Lymphknoten aufgenommen. Geringe Mengen können in Milz, Knochenmark, Leber und Nieren nachgewiesen werden.

Die effektive Dosis beträgt abgeschätzt nach der Zulassungsinformation der verwendeten Radiopharmaka

- 8,44 mSv, wenn 222 MBq ^{90}Y-Citrat zur Behandlung eines Kniegelenks verabreicht werden [4];
- 7,5 mSv, wenn 74 MBq ^{186}Re-Sulfid z. B. zur Behandlung eines Sprunggelenks verabreicht werden [5].
- 1,64 mSv, wenn 20 MBq ^{169}Er-Citrat z. B. bei der Behandlung eines Fingergelenks verabreicht werden [6].

Da – wie geschildert – die Strahlenexposition wesentlich von dem extraartikulären Abstrom des Tracers abhängig ist, gibt es eine erhebliche Spannbreite der für RSO angegebenen effektiven Dosen. In der europäischen Leitlinie [2] wird die mittlere effektive Dosis bei der Behandlung der Kniegelenke mit ^{90}Y-Citrat mit 37 mSv beispielsweise deutlich höher angegeben. Damit kann die effektive Dosis bei der Verwendung von ^{90}Y-Citrat und ^{186}Re-Sulfid über dem Bereich liegen, der bei diagnostisch verwendeten Verfahren wie der Computertomografie erreicht wird.

In epidemiologischen Studien wurde keine erhöhte Malignom-Inzidenz nach RSO im Erwachsenenalter gefunden. Dabei wurden bei ***Claire Infante-Rivard*** und Kollegen [12] große Patientenzahlen (n = 2.412) über 25 Jahre nachuntersucht.

Keine erhöhte Malignom-Inzidenz

Die lokale Strahlendosis auf die Synovialis in den unterschiedlichen Gelenken ist unabhängig von dem verwendeten Nuklid vergleichbar. Sie liegt bei maximal 130 Gy für ^{90}Y, 84 bis 130 Gy (abhängig von der Gelenkgröße und der empfohlenen Aktivitätsmenge) für ^{186}Re und 132 Gy für ^{169}Er [13]. Die RSO ist mit einer langwierigen Brachytherapie vergleichbar, bei der eine Strahlendosis eingesetzt wird, die infolge der physikalischen Halbwertzeit im Verlauf weiter abnimmt.

Eine Umweltbelastung ist gering und entsteht nur durch radioaktiv kontaminierte Abfallprodukte (Spritzen, Arbeitsmaterialien).

Was sind darüber hinaus Risken der RSO?

Bei etwa 10 bis 15 % der behandelten Patienten kann es durch die Applikation des Radiopharmakons anfangs zu einer Zunahme der Entzün-

dungserscheinungen im Gelenk kommen. Diese Reaktion kann durch die Anwendung von Schmerzmitteln sowie lokale Maßnahmen wie Kühlung konservativ behandelt werden. Bei ausgeprägten Beschwerden empfiehlt sich die kurzfristige Wiedervorstellung bei dem behandelnden Nuklearmediziner. Hier gilt es im Zweifel auch, diese (normale) Reaktion von einer sehr seltenen (iatrogenen) bakteriellen Infektion durch die Injektion abzugrenzen, die jedoch in aller Regel noch am Tag der Therapie auftritt und sich schnell verstärkt. Diese tritt vergleichbar mit den bei anderen intraartikulären Injektionen in ca. 1:20.000 Fällen auf [14] und bedarf dann einer entsprechenden Behandlung. Als weitere unerwünschte Wirkungen der RSO sind Haut- und Weichteilnekrosen, wenn Radioaktivität in den Injektionskanal verschleppt oder para-artikulär injiziert wird (selten, ≥ 1/10.000) [15], sowie allergische Reaktionen (sehr selten, < 1/10.000) beschrieben worden. Die Rate relevanter Komplikation nach RSO wurde nach Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten mit einer Häufigkeit von 4,5:100.000 Therapien beschrieben [2].

Haut- und Weichteilnekrosen

Fazit

Die RSO ist somit ein etabliertes, effektives, nebenwirkungsarmes, in der Regel ambulant durchgeführtes Therapieverfahren, das bei Synovialitis eingesetzt werden kann. Die Erfolgsrate ist umso größer, je weniger degenerative Veränderungen vorliegen. Bei den primär entzündlichen Gelenkerkrankungen können jedoch trotz vorhandener Knochendestruktion häufig gute Ergebnisse erzielt werden mit rückläufiger Schmerzsymptomatik und verbesserter Beweglichkeit und besserer Alltagstauglichkeit der Gelenke.

Die Strahlenexposition für den Patienten ist überwiegend auf das Gelenk begrenzt und insgesamt bezogen auf den zu erwartenden Therapieerfolg vertretbar. Diese Einschätzung führte letztlich auch dazu, dass die RSO bei der Therapie der Hämophilie-Arthropathie als „First-Line"-Behandlung auch bei den zumeist noch sehr jungen Patienten in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird.

Manfred Fischer, Lutz S. Freudenberg, Willm Uwe Kampen, Rigobert Klett ❑

Bildgebung in der Radiologie – Photonencounting-CT Ein Quantensprung in der Detektortechnologie

Die radiologische Bildgebung mittels computertomografischer Untersuchungen erreicht immer größere Bedeutung und Anwendung. Zum einen steigt die Verfügbarkeit der CT-Geräte seit Jahren, zum anderen ist mit neuartigen Bildrekonstruktionsmöglichkeiten eine sichere, komfortablere und umfassendere radiologische Diagnostik möglich.

CT-Diagnostik

Jede Errungenschaft hat allerdings auch ihre Kehrseite. Bei der CT-Diagnostik ist es die teilweise hohe Strahlenbelastung des Patienten während der Untersuchung. Je nach Untersuchungsbereich liegt diese bei einer effektiven Dosis von 10 bis 15 mSv, teilweise sogar darüber. Diese Dosis wird innerhalb weniger Sekunden während des CT-Scans erreicht und entspricht einer mehrjährigen natürlichen Strahlenbelastung. Deshalb ist vor jeder Untersuchung der diagnostische Erkenntnisgewinn mit dem Strahlenrisiko abzuwägen und eine objektive Nutzen-Risiko-Bewertung wird im Vorfeld durch den fachkundigen Arzt vorgenommen.

Technischer Ablauf einer CT-Untersuchung:

Entgegen der konventionellen Röntgendiagnostik, bei der der Patient zwischen Strahler und Detektor gebracht und dabei eine Überlagerungsaufnahme angefertigt wird, rotieren bei einer CT-Aufnahme die Röntgenröhre und der Detektor um den Patienten in der Gantry des Gerätes.

Moderne CT-Scannersysteme erreichen Rotationszeiten von 0,25 s^{-1}, die mechanischen Belastungen auf die Gerätekomponenten sind dabei enorm.

Der Patient liegt während der Untersuchung auf einer Liege und wird kontinuierlich durch die Gantry geschoben. Anhand eines im Vorfeld aufgenommenen Topogramms wird ein Schwächungsprofil des Patienten erstellt, an dem zum einen der anatomische Bereich eingegrenzt werden kann, zum anderen aber auch eine Modulation des Röntgenröhrenstroms durchgeführt werden kann, um die Dosisbelastung zu reduzieren.

Dosisbelastung reduzieren

Bei den bislang verwendeten CT-Systemen wird die Röntgenstrahlung in einem Szintillationsdetektor in ein elek-