

---

## IV. Diskussion

---

### IV.1 Diskussion der Methode

Bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen und chronisch-degenerativen Gelenkerkrankungen steht neben der systemischen Pharmakotherapie eine Vielzahl lokaler Methoden zur Verfügung.

#### IV.1.1 Kortikosteroide

Die lokale (intraartikuläre) Applikation von Kortikosteroiden wurde 1951 von *Hollander* popularisiert. Seitdem ist die schnelle und wirksame Beeinflussung entzündlicher Gelenkveränderungen in der Literatur mehrmals belegt worden (26, 54). Die Wirkung der Stereokortikoide betrifft vor allem die exudative Komponente der Entzündung, hat aber leider wenig Einfluss auf die proliferative Synovialitis (146). Es bestehen relative Einschränkungen hinsichtlich der Frequenz der einzelnen Injektionen. Diese sollten nicht öfter als drei- bis viermal innerhalb eines halben Jahres verabreicht werden (10). Auch sollte den Kristallsuspensionen Vorrang vor den wasserlöslichen Kortikosteroiden gegeben werden, da erstere einen wesentlich länger andauernden Effekt haben (54). Dabei muss auf die bekannten Kontraindikationen sowie die Möglichkeit der seltenen Kristall-Synovitis geachtet werden (115). Alle oben zitierten Autoren betonen, dass der Effekt leider nicht von Dauer ist.

#### IV.1.2 RSO vs. Kortikosteroidapplikation

Inwieweit es sinnvoll ist, die RSO als Methode mit der intraartikulären Gabe an Kortikosteroiden zu vergleichen, ist fraglich. Die Leitlinie für die RSO (40) und viele andere Autoren setzen eine mindestens sechsmonatige erfolglose konservative Therapie (die vor allem eine Synovialitis-Resistenz auf eine intraartikuläre Kortikosteroid-Applikation bedeutet!) voraus. Es existiert eine kleine Anzahl an

randomisierten Vergleichsstudien zwischen RSO und Kortikosteroidapplikationen (7, 57, 58, 63, 67, 118, 119, 123, 165, 183). Viele dieser Studien weisen eine Reihe methodischer und methodologischer Mängel auf (75, 87, 125).

Die ARC- Studie (7) wurde aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten vorzeitig abgebrochen. Die Autoren bedauern selbst: „for what they are worth, the presented data do not lend support to the view that yttrium is more or less advantageous than triamcinolone hexacetonide.“

Die erste Arbeit von *Göbel et al.* (58) ist eine prospektive, randomisierte Studie mit einem follow up von drei Jahren. Verglichen werden drei Behandlungsmethoden ( $^{186}\text{Re}/^{186}\text{Re}$  mit Triamcinolon/ Triamcinolon) bei rheumatischen mittelgroßen Gelenken (Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Hüft- und Sprunggelenk). Die Autoren berichten über eine sehr hohe drop- out- Rate von 47% der Patienten (durch Basismedikationswechsel, weitere notwendige Injektionen oder chirurgische Eingriffe am Gelenk) über den follow up. Sie fanden signifikant bessere und dauerhaftere Resultate in Bezug auf Schmerzen und Schwellung bei der Gruppe mit Kombinationstherapie. Hier war auch die radiologische Progression der Gelenkdestruktion am geringsten. Wir können uns der Meinung der Autoren, dass bei Patienten, die auf die erste RSO nicht angesprochen haben, eine Wiederholungs-RSO unakzeptabel hohe Versagerquoten zu erwarten hat, nicht anschließen. Unsere eigene Erfahrungen und die Empfehlung vieler anderer Autoren (*Mödder, Franke, Kotzerke, Rau und Schütte*) zeigt, dass die Erfolgsquote der Re- RSO in derselben Größenordnung liegt wie die der primären RSO. Die Erklärung dafür sieht *Mödder* (125, S.40) in einer unzureichenden lokalen Wirkung einer einmaligen RSO bei sehr dicker Synovialis und der Notwendigkeit einer „Aufsättigung“ durch die Re- RSO.

Die zweite Arbeit von *Göbel et al.* (57) ist ebenfalls eine prospektive, randomisierte Studie mit einem follow up von drei Jahren. Verglichen werden hier die Wirksamkeit von  $^{186}\text{Re}$  und  $^{169}\text{Er}$ , als Kontrollgruppe diente die Injektionstherapie mit Triamcinolon bei rheumatischen Gelenken. Die Ausfallrate über den follow up betrug 28%. Klinisch signifikant bessere Ergebnisse und eine geringere Progredienz

des radiologischen Destruktionsgrades fanden die Autoren bei den beiden Radionuklidgruppen.

Beide Arbeiten sind durch ausgezeichnete, sehr strenge Einschlusskriterien gekennzeichnet – Basistherapie mit Methotrexat mindestens seit einem halben Jahr und während des gesamten Studienzeitraums, orale Steroidtherapie mit Prednisolonäquivalent bis 7,5mg/Tag und NSAR bis 150mg Diclofenac/Tag. Allerdings ist das Ausschlusskriterium „Keine Vorbehandlung des Gelenkes durch Injektionen oder Operationen“ angesichts der Leitlinien (40) verwunderlich.

Weiterhin ist kritisch anzumerken, dass die angegebenen Applikationsdosen und -mengen nicht nachvollziehbar sind! Die von uns angewendete Dosis von 11 MBq für Fingergrund-, -mittel- und -endgelenke entspricht 0,1 ml (<sup>169</sup>Er ist in Deutschland als 1 ml Ampulle mit einer Aktivität von 111 MBq erhältlich). Die Applikation selbst dieses kleinen Volumens gelingt selten unproblematisch! *Mödder (125, S.52)* berichtet, dass er Volumina von 0,15 ml auch selten druckfrei und vollständig in Fingermittel- und -endgelenke applizieren kann. Aus der Tabelle 2 der oben genannten Arbeit (57) ist zu entnehmen, dass eine Aktivität von 37 MBq (entspricht 0,3 ml !) und 2 bzw. 3 mg Lederlon<sup>®</sup> (erhältlich in 1ml Ampullen von 5 und 20 mg) injiziert wurde. Das entspricht insgesamt einer Menge von 0,4 ml bei PIP- Gelenken bzw. 0,45 ml bei MCP- Gelenken (unter der Annahme, dass eine Konzentration von 20mg/ml verwendet wurde)! Es ist schwer vorstellbar, dass solche großen Volumina problemlos und druckfrei appliziert werden können.

Die doppelblinde, randomisierte Studie von *Grant et al. (63)* hat einen sehr kurzen follow up von sechs Monaten. Er findet keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieoptionen (<sup>90</sup>Yttrium vs. 20mg Triamcinolon bei 30 Kniegelenken mit RA). Allerdings berichtet er in der offenen, sechs Jahre dauernden Nachbeobachtung über einen deutlich höheren Basistherapiewechsel in der Triamcinolon- Gruppe. Ebenso beobachteten die Autoren eine Verschlechterung Triamcinolon- behandelter Kniegelenke bei späteren entzündlichen Schüben im Vergleich mit der <sup>90</sup>Yttrium- behandelten Gruppe.

Die Arbeit von *Gumpel (67)* ist eine doppelblinde, randomisierte, prospektive Studie mit einem follow up von einem Jahr. Geprüft wird die Wirksamkeit von  $^{169}\text{Er}$  (als Komparator dient Methylprednisolon) bei 21 RA-Patienten und 3 Patienten mit Arthritis psoriatika. Behandelt wurden MCP-, PIP- und Handgelenke. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieformen. Es fehlen leider Angaben zur Basismedikation. Fraglich ist aus unserer Sicht die Verwendung des niedrigenergetischen Nuklids  $^{169}\text{Er}$  bei Handgelenken. Es besitzt eine sehr geringe Reichweite von durchschnittlich 0,3mm und erscheint für das relativ große Handgelenk mit seinen drei Kompartimenten nicht geeignet (*10, 40, 115, 131, 133*).

Die erste Arbeit von *Menkes (118)* wird auf Seite 146 ausführlich diskutiert.

Die zweite Arbeit von *Menkes (119)* ist eine prospektive, randomisierte Studie mit einem follow up von einem Jahr. Verglichen wurden drei Behandlungsmethoden:  $^{90}\text{Yttrium}$  (mit Kortikosteroid (Prednison)), Osmiumsäure und Triamcinolon hexacetonide bei rheumatischen Kniegelenken. Die Autoren fanden eine Besserung bei 18 von 25 mit  $^{90}\text{Yttrium}$  und 8 von 21 mit Triamcinolon behandelten Kniegelenken. Angaben zur Basistherapie fehlen. Die Arbeit liegt leider nur als Abstract vor.

Die Arbeit von *Ruotsi (165)* ist eine offene, prospektive Vergleichsstudie  $^{169}\text{Er}$  vs. Triamcinolon bei rheumatischen Fingergelenken mit 32 Patienten. Die Injektionen erfolgten im Links-Rechts-Vergleich, d.h. die betroffenen linksseitigen Fingergelenke der Hälfte aller Patienten wurden mit Kortikosteroid und die rechtsseitigen mit Radionuklid behandelt, die andere Hälfte der Patienten umgekehrt. Die Autoren fanden einen deutlich späteren Wirkungseintritt der mit Radionuklid behandelten Gelenke. Insgesamt war die Erfolgsrate bis zum sechsten Monat für die Triamcinolongruppe signifikant höher. Die genaue Betrachtung der Resultate zeigt aber zwei eindeutige Trends: eine kontinuierliche Besserung der mit  $^{169}\text{Er}$  behandelten Gelenke bis zum zwölften Monat post injectionem und eine Verschlechterung der Ergebnisse der Triamcinolongruppe ab dem dritten Monat. Angaben zur Basistherapie fehlen. Der Unterschied zwischen der gemessenen

Griffstärke bei den beiden Gruppen war nicht signifikant! Unklar bleibt, wie die Messung der Griffstärkeänderung bei diesem Links-Rechts-Vergleich erfolgte (inter- oder intraindividuell?).

*O'Duffy (139)* verglich in einer randomisierten Doppelblind- Studie bei 60 Patienten mit Gonarthrit (multiple Diagnosen: RA, Arthritis psoriatika, M. Bechterev u.a.) und einem Jahr follow up die Wirksamkeit von  $^{153}\text{Samarium}$  mit Triamcinolon vs. Triamcinolon. Nach sechs Monaten fanden die Autoren eine Erfolgsquote von 52% vs. 38% und nach zwölf Monaten von 39% vs. 21% für die Radionuklidgruppe gegenüber dem Kortikosteroid. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant! Die Autoren bedauern selbst: „The failure to demonstrate a significant effect compared with injected corticosteroid may have been a consequence of the power of the study.“

*Szanto (183)* berichtet über Ergebnisse bei 33 Patienten mit verschiedenen Formen von Arthritis (RA, Arthritis psoriatika), die entweder mit 3-4 mCi  $^{90}\text{Yttrium}$  oder mit Methylprednisolonacetat behandelt wurden. Nach zwei Jahren gaben 55% der Patienten mit RA, die mit  $^{90}\text{Yttrium}$  behandelt wurden, gute bis sehr gute Resultate an. Es fehlen Angaben sowohl zur Basistherapie als auch zur Randomisierung und Statistik.

Die Analyse der o.g. Studien und die Meinung vieler anderer Autoren (*10, 54, 97, 129, 131, 143, 167*) sagt aus, dass dem kombinierten Verfahren (RSO mit anschließender Kortikosteroidapplikation) Vorrang vor alleiniger RSO zu geben ist. Das ist auch unser Vorgehen. Eine mögliche Erklärung für die höhere Effektivität der gleichzeitigen Applikation beider Therapeutika ist, dass die alleinige RSO eine vorübergehende Radiationssynovialitis mit Zunahme der Synovialisdicke und/oder des Gelenkergusses verursacht. Diese wird durch das mitapplizierte Kortikosteroid unterdrückt. Auf diese Weise wird die Reichweite des Radionuklids nicht beeinträchtigt (*58*).

### IV.1.3 Synovektomie

Die älteste Lokalmaßnahme zur Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen ist die operative Synovektomie (*Volkman, 1877*). Der Wert der Synovektomie bei der rheumatoiden Arthritis ist unbestritten (*33, 37, 65, 74, 89, 163*). *Dümmer* und *Tillmann* (*37*) berichten über gute und zufriedenstellende Langzeitergebnisse zwischen 79% und 86%. *Gschwend* (*1970*), *Hertel* (*1971*) und viele andere weisen auf die entscheidende Bedeutung der Frühsynovektomie hin. Neuere Arbeiten (*Jüsten, Wessingshage, 1999*) konnten nachweisen, dass auch die Spätsynovektomie an Kniegelenken ein sinnvoller Eingriff mit langfristig gelenkerhaltendem Effekt ist. Immer noch umstritten ist, welcher der beiden Varianten (offene oder arthroskopische) der Kniegelenkssynovektomie Vorrang gegeben werden muss (*Diskussion bei 89, siehe auch 163*).

### IV.1.4 RSO vs. Synovektomie

Eine kleine Anzahl an Arbeiten untersucht die Wirksamkeit der Synovektomie im Vergleich mit der RSO.

*Gumpel et al. (68)* fand in einer randomisierten Studie bei 17 Patienten (21 Kniegelenke) mit RA nach 25 Monaten (median) 3 Synovialitisrezidive von 10 mit RSO behandelten Gelenken und 2 Synovialitisrezidive von 10, die einer offenen Synovektomie unterzogen wurden. Der Unterschied war nicht signifikant. Die Autoren berichten über schlechtere Gelenkfunktionen und drei Komplikationen nach dem chirurgischen Vorgehen:

- tiefe Beinvenenthrombose mit arterieller Lungenembolie
- Harnverhalt und
- sekundäre Wundheilung.

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten im Krankenhaus lag bei 22 Tagen, bei RSO -Behandelten dagegen nur bei drei Tagen. Alle vier Patienten, die auf einer Seite einer RSO und auf der Gegenseite einer offenen Synovektomie unterzogen wurden, bevorzugten die Radionuklidbehandlung!

*Nissilä et al. (137)* verglich in einer randomisierten, prospektiven Studie die Wirksamkeit von Osmiumsäure, <sup>90</sup>Yttrium und offener Synovektomie bei 66 Patienten mit chronischer Kniegelenkssynovialitis (multiple Diagnosen). Die Autoren fanden unwesentlich bessere Resultate bei der Synovektomie im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Allerdings zeigte sich auch die größte Rate radiologischer Progression der Gelenkdestruktion in dieser Gruppe. Die Autoren empfehlen die Behandlung mit Osmiumsäure als Mittel der Wahl, weil sie sehr preiswert und einfach zu handhaben ist. Dieser Meinung könne wir uns nicht anschließen (siehe dazu IV.1.5 Chemische Synoviorthese).

*Göbel und Schultz (59)* fanden in einer nichtrandomisierten, prospektiven Studie bei 22 Patienten mit RA und gleicher Basismedikation (MTX) deutliche systemische Effekte bei der Kniegelenks- Synovektomie. Verglichen wurden arthroskopische und offene Synovektomie mit der RSO. Die systemischen Effekte zeigten sich in der Verringerung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, von C-reaktivem Protein und den Rheumafaktoren. Die Unterschiede waren für das chirurgische Vorgehen signifikant besser. Die Autoren empfehlen, die RSO nur bei mäßiger und länger anhaltender Kniegelenks- Synovialitis durchzuführen.

Zwei weitere Arbeiten untersuchen die Wirksamkeit der Kombinationsvorgehen-RSO im Anschluss an eine Synovektomie. *Rittmeister (158)* verglich in einer retrospektiven Langzeitstudie (32 Monate) bei 16 Patienten mit rheumatischen OSG drei Vorgehensweisen: arthroskopische Synovektomie mit RSO vs. arthroskopische Synovektomie ohne RSO vs. offene Synovektomie. Bessere Ergebnisse wurden beim arthroskopischen Verfahren erzielt. Eine anschließende RSO-Behandlung hatte keinen Einfluss. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die Autoren favorisieren das arthroskopische Vorgehen in den Larsen-Dale-Eek- Stadien 0-II und (je nach Ausprägung des Befalls und mit Befall von paraartikulären Strukturen (Tenosynovialitiden)) die offene Synovektomie im Larsen-Dale-Eeg- Stadium II und III. Die Autoren betonen, dass die arthroskopische Synovektomie nur eine subtotale Resektion der Synovialis erlaubt und im Sinne einer additiven Radikalität durch eine

RSO mit  $^{186}\text{Re}$  ergänzt werden muss. Als Kontraindikation für die RSO werden die radiologisch sichtbaren subchondrale Ursuren und die „indirekten Zeichen verringerter Knorpeldichte“ (?) angegeben.

Wir schließen uns der Meinung von *Kerschbaumer* und *Herresthal (95)* an, dass die beiden Methoden (RSO und arthroskopische Synovektomie) nicht als konkurrent anzusehen sind, und dass jede der beiden Methoden je nach Krankheitsbild, Patient und Gelenk spezifische Vor- und Nachteile hat. Die Autoren verglichen in einer prospektiven Studie mit einem follow up von mindestens sechs Monaten die Wirksamkeit der alleinigen RSO und die RSO im Anschluss an eine arthroskopische Synovektomie bei rheumatischen Kniegelenken. Dabei fanden sie, dass das kombinierte Vorgehen aufgrund der Zunahme der Radikalität und gleichzeitiger geringerer Traumatisierung der alleinigen RSO überlegen ist. Darüber hinaus liegen die Vorteile der Kombinationsverfahren in der verbesserten Verteilung des Radionuklids und der reduzierten Dicke der Synovialmembran durch die vorausgegangene arthroskopische Synovektomie. Voluminöse Fibrinplaques und intraartikuläre Septen und Verschwartungen können zu einer zu geringen und inhomogenen Bestrahlung der tiefen Synovialschichten führen. Die RSO wird 6-8 Wochen im Anschluss an den Eingriff empfohlen. Die Autoren betonen, dass „eine totale, d.h. komplette Synovektomie ohne Opferung vitaler Gefäß- und/oder Bandstrukturen weder offen noch arthroskopisch möglich ist“.

#### **IV.1.5 Chemische Synoviorthese**

Eine ganze Reihe chemischer Substanzen wurden in den letzten 50 Jahren zur lokalen Behandlung chronischer Synovialitiden eingesetzt. So wurde über zahlreiche Behandlungen mit Nitrogen Mustard (88), Thio-Tepa, Methotrexat, 1%iger Osmiumsäure (60, 64) und Varicocid (136) berichtet. Alle diese Medikamente weisen eine mit der Kortikosteroidapplikation vergleichbare Wirkung auf, besitzen aber leider auch ein experimentell und klinisch nachgewiesenes Knorpelschädigungspotential (115). Keines dieser Medikamente weist eine

genügende Langzeitwirkung auf oder besitzt eindeutige klinische Vorteile gegenüber intraartikulärer Kortikosteroidapplikation oder der RSO (26). *Gregoir und Menkes (64)* fanden signifikant bessere Erfolgsquoten bei der RSO rheumatischer Ellenbogengelenke im Vergleich zur chemischen Synovektomie mit Osmiumsäure. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der Tatsache, dass das oberflächliche Sistieren der Entzündung und Fibrosierung nicht vor entzündlichen Proliferationen und Schüben in den tiefen Synovialschichten schützt (30).

#### **IV.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die Beurteilung und Zusammenfassung von Fremdergebnissen in der Orthopädie und Rheumatologie und deren Vergleich mit eigenen Ergebnissen gestaltet sich schwierig. Der Grund dafür ist einerseits in der Vielfalt und Überlappung der Krankheitsbilder und Behandlungsmethoden und andererseits in den uneinheitlichen Instrumenten und Schemata zu deren Beurteilung und Einteilung zu sehen. Dieses Problem ist bekannt und wird in mehreren Arbeiten mit Übersichtscharakter hinreichend diskutiert (26, 30, 54, 102, 115, 116, 142, 146, 163, 173).

Hier kann man vordergründig drei Problemstellungen unterscheiden:

- Der Einfluss der Einstellung bzw. der Änderung der Basismedikation bei Rheumatikern auf die Ergebnisse der Methode ist schwer nachvollziehbar.
- Das Versagen der medikamentösen oder operativen Therapie an gewichtstragenden Gelenken hat durch Fehl- und Überbelastungen Auswirkungen auf andere gewichtstragende Gelenke und/oder bei Benutzung von Gehhilfen auch an Gelenken der oberen Extremitäten.
- Die Komplexität der pathologischen Veränderungen im Gelenk - an Synovialmembran, Kapselbandapparat und transartikulärer Muskulatur sowie die Knorpelbeschaffenheit - benötigt verschiedene gezielte Therapieformen und erlaubt damit nur eine begrenzte Einschätzung der einzelnen Therapiemethoden.

Unsere Literaturrecherchen ergaben relevante Daten bei 319 Artikeln und Monographien. Darin enthalten waren mehrere Artikel älteren Publikationsjahres, welche sich mit der RSO mit  $^{198}\text{Au}$  und  $^{32}\text{P}$  befassen; diese werden in unserer nachstehenden Aufstellung nicht berücksichtigt.

Ein Großteil Publikationen, vor allem solche mit Übersichtscharakter, die keine eigenen Ergebnisse oder nur vereinzelte „weiche“ Daten enthalten, wurden ebenso nicht berücksichtigt.

Nur 42 dieser Arbeiten (3, 5, 8, 10, 12, 16, 20, 22, 25, 28, 49, 57, 58, 64, 67, 70, 79, 94, 97, 103, 117, 118, 119, 125, 129, 131, 133, 143, 145, 151, 155, 156, 164, 165, 167, 171, 176, 180, 185, 186, 190, 197) bieten echte eigene Nachuntersuchungsergebnisse. Auffällig waren insbesondere fehlende Angaben zu den angewandten statistischen Methoden und ein zum Teil sehr großer Schwund an Gelenken und Patienten während des follow up. Ebenso enthielten nur wenige Artikel Daten über weitere, andere Behandlungsmethoden bzw. Operationen dieser Gelenke.

Viele der Publikationen befassen sich mit den Ergebnissen der RSO bei verschiedenen röntgenologischen Stadien. Die übereinstimmende Meinung besagt, dass Gelenke mit wenig röntgenologischen Veränderungen bessere Resultate aufweisen. Das Phänomen ist in der Orthopädie bekannt. Dieses „assessment of patient based outcome“ hat *Rittmeister* wie folgt formuliert:

“Das postoperative Ergebnis und der klinische Befund stimmen mit der Antwort des Patienten auf die Frage, wie es ihm gehe, in viel stärkerem Maße überein, als mit der Befundung des postoperativen Röntgenbildes.“ (158).

Besonders schwierig ist die Auswertung und der Vergleich aller dieser Veröffentlichungen auch wegen den uneinheitlich verwendeten klinischen Scores und die Unterschiede in den applizierten Aktivitäten. Fast ohne Ausnahme verwenden alle Autoren selbstentwickelte Gelenkscores oder Indices. Diese setzen sich meist aus den Parametern Schwellung, Erguss, Funktion und Schmerz zusammen. Üblicherweise wird eine Ordinalskalierung mit zwei bis fünf Stufen (z.B. Erguss ja/nein oder Schmerz von „kein“ bis „sehr stark“) verwendet. Letztendlich

postulieren alle eine Erfolgsrate. Anerkannte und eigentlich verbreitete Outcome-Instrumente (WOMAC, HAQ, FFbH, Lequesne) die oft in der Pharmakotherapie zur Erfolgskontrolle verwendet werden, sind aus der einschlägigen Literatur bekannt (13, 109, 166). Diese fanden jedoch in den unten genannten Studien kaum Anwendung. Aus unserer Sicht ist der Grund dafür die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkollektive nach Diagnose oder die Notwendigkeit, bei verschiedenen Gelenken vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

#### **IV.2.1 Rheumatoide Arthritis**

In der Tabelle IV.1 sind die aus unserer Sicht relevanten Artikel über die RSO bei rheumatoider Arthritis zusammengefasst.

*Aguilera et al. (3)* berichtet über die Ergebnisse der RSO bei 71 seropositiven RA-Patienten (64 Kniegelenke und 56 Handgelenke) mit einem Alter von durchschnittlich 51,4 Jahren. Behandelt wurden nur die radiologischen Stadien I und II. Die verabreichte Dosis betrug 6 mCi <sup>90</sup>Yttrium für die Kniegelenke und 2 mCi <sup>186</sup>Rhenium für die Handgelenke. Dabei konnten bei 48 Kniegelenken (75%) gute Ergebnisse bei einem follow up von 24 bis 60 Monaten verzeichnet werden. Die Autoren berichten weiter über 100% gute Ergebnisse bei den behandelten rheumatoiden Handgelenken. Hier betrug das follow up 24 bis 56 Monate. Unsere Ergebnisse unterscheiden sich nur unwesentlich mit 88% guten Resultaten für die Handgelenke nach dem subjektiven Score und 92% nach dem klinischen Score. Etwas bessere Ergebnisse verzeichneten wir mit 83% für die rheumatoiden Kniegelenke nach Funktionsscore und 87% nach Schmerzscore (Fragebogen) sowie 89% nach klinischem Score und 91% nach subjektivem Score zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Eine mögliche Erklärung für die höhere Erfolgsrate in unserer Serie ist das kürzere follow up.

Autor, Publikationsjahr	Patientenzahl	Gelenkzahl	Follow up	Gelenke	Isotop	Aktivität	Dauer der Erkrankung	Ergebnisse	Statistik
Aguilera, 1994 (3)	71	120	8-60 Mon.	KG, HG	<sup>90</sup> Y, <sup>186</sup> Re	6 mCi, 2 mCi	?	75% bei KG, 100% bei HG gut	o.A.
Andjelkovic, 1993 (5)	135	417	Bis 8 Jahre	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, <sup>90</sup> Y	9-18,74, 185 MBq	?	nach 1 Jahr: 84%, nach 3 Jahren: 70-80%, nach 8 Jahren: 55-60% "positiver Effekt"	t-test
Bahous, 1976 (10)		201	6-36 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	5-6 mCi	?	6-12 m - 62%, 12-24 m - 42%, 24-36 m - 45% sehr gut/ gut/mäßig	o.A.
Bauer, 1976 (12)	45	77	0,5-6 Jahre	KG	<sup>198</sup> Au, <sup>90</sup> Y	?	?	50 % sehr gut/ gut	o.A.
Boerbooms, 1985 (16)	20	23	6-12 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	8,6 J.	excellent/ gut nach 6 Mon.: 60% ohne , 25% mit Rö-Veränderung; nach 1 Jahr: 53% ohne, 0% mit Rö-Veränderung	Fisher, Wilcoxon
Boussina, 1979 (20)	7	70	1 Jahr	Finger	<sup>169</sup> Er, Placebo	0,5-1 mCi	4 J.	6 m - 71 % gut, 1 y - 79 %	Fisher-test
Bridgman, 1973 (22)	23	44	1 Jahr	KG	<sup>90</sup> Y, Placebo	3 mCi	12 J.	57% improvement in joint range	Fisher-exact-test
Crone-Münzebrock, 1985 (25)	41	61	3,2 J.	KG	<sup>90</sup> Y	5-6 mCi	?	54% "erfolgreich"	o.A.
Deckart, 1979 (28)	208	270	6, 12, über 12 Mon.	KG	<sup>198</sup> Au, <sup>90</sup> Y	4-5 mCi	?	Au: 72% sehr gut/ gut, Y: 78%	o.A.
Göbel, 1997 (57)	101	317	3 Jahr	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, Triam	37 MBq, 74-111 MBq	?	82-86% Erfolg	t-test
Göbel, 1997 (58)		150	3 Jahr	SG, HG, OSG, EB	<sup>186</sup> Re, Triam	74-111 MBq	?	best outcome combination Re and Triamcinolon	t-test
Gregoir, 1991 (64)	86	103	6-24 Mon.	EB	<sup>186</sup> Re, Triam Osmium-säure	2 mCi	10,5 J.	Re: 6 m - 66%, 1y - 83%, 2 y - 65% gut/ sehr gut	o.A.
Hagena, 1982 (70)	64	106	6-49 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	?	6-12 Mon.: 71% subjektiv, 82% objektiv; über 24 Mon.: 58% gut/ sehr gut	o.A.

Autor, Publikationsjahr	Patientenzahl	Gelenkzahl	Follow up	Gelenke	Isotop	Aktivität	Dauer der Erkrankung	Ergebnisse	Statistik
Kerschbaumer, 1980 (94)	35		5 und 8 J.	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	?	40% gut	U-Test
Menkes, 1977 (118)	41	244	3-6 Mon.	Finger	<sup>169</sup> Er, Prednisolon	0,5-1 mCi	?	55-58% gut	t-test, X <sup>2</sup>
Mödder, 1995 (125)	38	82	bis 3 J.	Finger	<sup>169</sup> Er	0,5-1 mCi	?	95% subjektiv, 83% objektiv gut	o.A.
Müller-Brandt, 1990 (133)	123	938	7,6 Jahre	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, <sup>90</sup> Y	0,5-1; 2-3; 5 mCi	?	40% subjektiv gut, 58% klinisch gut	o.A.
Oka, 1974 (143)	44	48	1-3 Jahr	KG	<sup>90</sup> Y	6 mCi	7 J.	60% nach 1 J., 49% nach 1,5 J., 36% nach 2 J. "excellent and good improvement"	t-test
Oka, 1971 (145)	20	22	1-11 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	3-6 mCi	?	45% sehr gut	o.A.
Rozeboom, 2000 (164)	36	40	6-12 Mon.	EB	<sup>186</sup> Re	74 MBq	?	78% sehr gut/ gut	o.A.
Ruotsi, 1979 (165)	32	137	1-18 Mon.	Finger	<sup>169</sup> Er, Triam	0,25-0,5 mCi	8 J.	6 m - 83% moderat/ excellent, 12 m - 91%, 18m-96%	t-test, X <sup>2</sup>
Sheldon, 1986 (171)	25	27	3 und 6 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	?	9,2 J.	24% "effusions free" nach 6 Mon.; 75% "improved"	t-test, Kendall
Stojanovic, 1982 (180)	26	52	bis 42 Mon.	KG	<sup>198</sup> Au, <sup>90</sup> Y, Placebo	185 MBq	?	43 % gut	t-test
Teuber, 1978 (186)		131	bis 2 J.	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	?	3 Mon.: 80%; 2 J.: 53% "Remission"	o.A.
Uyeo, 1978 (190)	16	19	1 Mon. - 4 Jahr	KG	<sup>198</sup> Au, <sup>90</sup> Y	5-10 mCi	?	nach 5 Monaten: 90% Au, 44% Y, nach 1 Jahr: 100% gut/ sehr gut	o.A.

**Tabelle IV.1 : Übersicht über Studien und deren Ergebnisse für die RSO bei rheumatoider Arthritis**

Die Arbeitsgruppe um *Andjelkovic* (5) berichtete über Ergebnisse von 135 RA-Patienten (417 Gelenke) mit einem Alter von mean 52 Jahren, die zwischen 1982 und 1991 einer RSO unterzogen wurden. Die Autoren konnten nach drei Jahren einen „positiven Effekt“ bei 70-80% und davon bei 50-60% ein „complete treatment“ feststellen. Nach acht Jahren betragen diese Ziffern entsprechen 55-60% bzw. 35-40%.

Auffällig ist allerdings ein massiver drop-out von ca. 50% (239 beobachtete Gelenke) nach vier Jahren und über 90% (nur 20 nachbeobachtete Gelenke) nach acht Jahren. Die verabreichte gesamte Dosis pro Patient variierte zwischen 259 und 695 MBq. Die Übereinstimmung mit unseren mittelfristigen Ergebnissen bei den RA- Gelenken (je nach Score zwischen 82 und 91%) ist groß.

*Bahous* und *Müller (10)* berichteten in einer Arbeit aus dem Jahr 1976 über 141 nachuntersuchte Gelenke (von 396 behandelten Gelenken mit RA). Die Basismedikation erfolgte durch verschiedene Therapeutika. Die Autoren stellten fest, dass „bei etwa zwei Dritteln gute bis sehr gute Effekte“ verzeichnet werden konnten und „die Wirkung auf den lokalen Entzündungsprozess durchaus mit der chirurgischen Synovektomie vergleichbar“ sei. Es wurde betont, dass die beste Ansprechrate bei Patienten in frühen Krankheitsstadien (6-12 Monate nach der Erstmanifestation) lag. Bei der Vorstellung der Ergebnisse (*Tabelle 4, Spalte 1, Seite 1068*) ist den Autoren ein Fehler unterlaufen.

*Bauer* und *Kerschbaumer (12)* stellten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1976 bei 46 nachuntersuchten Kniegelenken (von 77 behandelten Kniegelenken mit RA) fest, dass sich bei 50% „ein gutes und sehr gutes Resultat erzielen“ ließ. Der Behandlungszeitraum lag zwischen 1969 und 1975, wobei in den ersten Jahren radioaktives Gold appliziert wurde. Das Patientenalter betrug durchschnittlich 55,2 Jahre, der follow up lag zwischen 6 Monaten und 6 Jahren. Deutlich bessere Ergebnisse verzeichneten die Patienten im röntgenologischen Stadium I bis III nach Larsen-Dale-Eek. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Erfolgsrate der Synovektomie mit 78% sehr guten und guten Ergebnissen höher liege, als die der RSO mit 56,2% sehr guten und guten Ergebnissen.

*Boerbooms et al. (16)* berichtet über Ergebnisse der <sup>90</sup>Yttrium-RSO bei 20 Patienten mit RA (18 seropositiv, 23 Kniegelenke, Alter mean 62 Jahre). Nachuntersucht wurden 15 Kniegelenke mit einem follow up zwischen 6 und 12 Monaten. Die Autoren dokumentierten 53 - 60% gute und ausgezeichnete Ergebnisse in der Gruppe ohne

röntgenologische Veränderungen und 0 - 25% in der Gruppe mit röntgenologischen Veränderungen.

*Boussina et al. (20)* zeigte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie die Wirksamkeit der RSO mit  $^{169}\text{Er}$  bei Fingergelenken. Eingeschlossen wurden 70 MCP- und PIP-Gelenke bei 7 Patienten mit klassischer, erosiver, seropositiver RA; Resistenz gegenüber der Basistherapie und lokale Kortikosteroid-Therapie waren Einschlusskriterien. Die radiologischen Veränderungen entsprachen den Steinbrocker-Stadien I bis II. Verglichen wurden 20 Paar MCP- und 15 Paar PIP-Gelenke. Ausgezeichnete und gute Ergebnisse fanden sich nach 6 Monaten bei 71% in der Erbium-Gruppe gegenüber 40% in der Placebo- (Kochsalz) Gruppe ( $p < 0,01$ ) sowie 79% gegenüber 50% nach einem Jahr ( $p < 0,05$ ). Unsere eigenen Ergebnisse mit 82 - 91% guten bis zufriedenstellenden Erfolgen fallen etwas besser aus. Ein möglicher Grund dafür ist die unterschiedliche Skalierung. Wir verwendeten in unserer Arbeit eine dreistufige (gut-zufriedenstellend-kein), in der oben zitierten Studie wurde eine vierstufige (excellent-good-fair-kein) Skala angewandt. Als „excellent“ wurde dabei eine völlige Schmerzfreiheit, normale Funktion/Beweglichkeit und Sistieren der Synovialitis definiert, als „good“ eine Schmerzreduzierung  $>75\%$ , eine Umfangreduzierung von mindestens 3mm (bei PIP-Gelenken) und eine Funktionsbesserung von höchstens 3 cm FHA.

Die Arbeit von *Bridgman et al. (22)* ist ebenso eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie aus dem Jahr 1973. Untersucht wurden 44 Kniegelenke bei 23 RA-Patienten. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie waren hartnäckige Synovialitiden, resistent in Bezug auf Basistherapie, Punktionen, lokale Kortikosteroidinjektionen und andere Therapieformen (chemische Synoviorthesen, tiefe Röntgen-Bestrahlung, ausgenommen die chirurgische Synovektomie). Beim einem follow up von einem Jahr zeigten 57% (13 von 23) der mit  $^{90}\text{Y}$  behandelten Kniegelenke eine Funktionsbesserung von mehr als  $10^\circ$  ( $p < 0,005$ ) und 35% (8 von 23) eine Umfangreduzierung von mehr als 1,27 cm ( $=\frac{1}{2}$  inch,  $p < 0,05$ ). Auch bei allen anderen gemessenen Parametern (Schmerzen, Streckhemmung, Gelenkerguss, allgemeines

subjektives Empfindung) zeigte die verum-Gruppe bessere Ergebnisse. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant. Aus unserer heutigen Sicht ist die verwendete Dosis von nur 3 mCi  $^{90}\text{Y}$ -resin sehr gering, und damit möglicherweise neben der geringen Fallzahl auch ein Faktor für die relativ schlecht ausgefallenen Ergebnisse und fehlende Signifikanz.

*Crone-Münzebrock et al.* (25) berichten retrospektiv über 41 RA-Patienten, bei denen insgesamt 61 Kniegelenke mit einer RSO behandelt wurden. 36 Patienten befanden sich in Steinbrocker-Stadien I und II, 5 Patienten befanden sich im Stadium III. Appliziert wurde 5-6 mCi  $^{90}\text{Y}$ -Silikat. Über einen follow up von durchschnittlich 2,3 Jahren zeigten 22 Patienten einen Erfolg, 8 Patienten eine anhaltende Besserung für mindestens ein Jahr und 5 Patienten einen Teilerfolg in den ersten 6 Monaten. Als Erfolgskriterien wurden die Rückbildung von Erguss und der synovialitischen Schwellung, die Verbesserung der Schmerzsituation sowie der Gelenkfunktion definiert. Bei 7 Kniegelenken musste trotz der Behandlung eine chirurgische Synovektomie durchgeführt werden. Die Autoren weisen auf die Möglichkeit der quantitativen Knochenszintigraphie zur Objektivierung des Therapieerfolges hin. Diese Ergebnisse (88% Erfolgsrate) stimmen mit unseren eigenen Ergebnissen (83-91%) sehr gut überein.

*Deckart et al.* (28) fanden bei 54 mit 4-5 mCi  $^{90}\text{Y}$ -Eisenhydroxid behandelten rheumatischen Kniegelenken einen Therapieerfolg von 78%. Die follow-up-Periode betrug mindestens ein Jahr. Die Autoren konnten mittels Abstrommessungen über den inguinalen Lymphknoten und der Leber sowie Gelenkretentionsmessungen über dem Kniegelenk eine Strahlenbelastung der Leber von 13 rd/mCi, der Milz von 10 rd/mCi sowie des Knochenmarks von 0,3 rd/mCi berechnen. Es wurde postuliert, dass bei Aktivitätsabstromraten von 10 bis 15% die RSO mit  $^{90}\text{Y}$  auch bei jüngeren Patienten (unter 40 Jahre) keine Kontraindikation darstellt. Des weiteren wird betont, dass die Erfolgsquote der RSO ähnlich der bei der chirurgischen Synovektomie liegt, die Methode aber mit weniger „Belästigung und Nebenwirkungen“ belastet ist.

Die beiden Arbeiten von *Göbel et al* (57, 58) wurden bereits vorgestellt.

In einer retrospektiven Studie fand *Gregoir et al. (64)* 66% sehr gute und gute Ergebnisse nach 6 Monaten bei 57 rheumatoiden Ellenbogen nach RSO mit 2 mCi  $^{186}\text{Re}$ . Nach einem Jahr betrug die Erfolgsrate sogar 83%. Diese Erfolgsrate stimmt sehr gut mit unseren eigenen Resultaten überein: 14 von 17 rheumatoiden Ellenbogen (82%) verzeichneten einen guten oder moderaten Erfolg, sowohl nach dem klinischem als auch nach dem subjektivem Score.

*Hagena (70)* berichtet über 64 RA-Patienten (106 behandelte Kniegelenke) die nach einem durchschnittlichen follow up von 18 Monaten klinisch untersucht wurden. Retrospektiv fand er ein subjektiv sehr gutes oder gutes Ergebnis von 71% (75 Kniegelenke) und nach objektiven Kriterien sogar von 82% (87 Gelenke). Diese Zahlen stimmen gut mit unseren eigenen Resultaten überein. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass auch wir solche (kleinen) Unterschiede zugunsten der objektiven, klinischen Parameter im Vergleich zu den subjektiven Angaben der Patienten fanden. Der Autor macht für die subjektiven Schmerzangaben die „im wesentlichen vorbestehenden Destruktionen“ verantwortlich. Eine relativ große dropout- Rate (nur 26 von 106 Gelenken nach 2 Jahren nachuntersucht) fällt auf.

*Kerschbaumer* und *Bauer (94)* fanden in einer retrospektiven Studie bei 35 seropositiven RA-Patienten und einem follow up zwischen 2 und 8 Jahren, die einer  $^{90}\text{Y}$ -RSO am Kniegelenk unterzogen wurden, eine signifikante Schmerzlinderung. Eine signifikante Besserung der Schwellung, der Beweglichkeit und der Gehleistung konnte nicht festgestellt werden. Ebenso hatten Geschlecht, Patientenalter und Krankheitsalter keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Die Autoren unterstreichen, dass das Ausbleiben von deutlichen Änderungen bzw. Besserungen insbesondere bei Patienten mit ARA-Stadium III im Vergleich zu der Situation vor der Therapie nicht als negativ zu werten ist, da „ohne Lokalthherapie innerhalb eines Zeitraumes von 8 Jahren auch eine deutliche Verschlechterung des Gelenkstatus denkbar wäre“.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie überprüfte *Menkes (118)* die Wirkung der RSO mit  $^{169}\text{Er}$  bei rheumatoiden Fingergelenken. Als Komparator diente Kochsalzlösung; mitappliziert wurde bei beiden Gruppen Prednisolonacetat. Als

„excellent“ wurden die anscheinend normalen Gelenke bezeichnet, als „gut“ die deutliche Besserung des subjektiven Empfindens und der Beweglichkeit (mit Abnahme der Gelenkschwellung), als „fair“ die Besserung nur eines dieser Parameter und als „schlecht“ das Ausbleiben der Wirkung (oder Verschlechterung). In die Studie wurden 41 Patienten (244 Gelenke) aufgenommen und nach einem follow up von einem Jahr 36 Patienten (201 Gelenke) ausgewertet. Exzellente und gute Ergebnisse verzeichnete die Erbium-Gruppe (mit Prednisolon) mit 58% im Vergleich zu 28,5% der Placebo-Gruppe (ebenfalls mit Prednisolon). Der Unterschied war signifikant ( $p < 0,01$ ,  $\chi^2$ ). Diese Erfolgsquote (58%) erscheint auf den ersten Blick deutlich niedriger im Vergleich zu unseren eigenen Ergebnissen (siehe oben). Berücksichtigt man aber auch die Gelenke mit zufriedenstellenden Resultaten, ergibt sich eine Gesamterfolgsquote von 90%, die sehr gut mit unseren Ergebnissen korreliert. Die Autoren beobachteten eine deutliche Besserung der Ergebnisse der verum- Gruppe im Zeitverlauf- 36,7% der Gelenke, die nach 3 Monaten noch als schlecht eingestuft wurden, wiesen nach 6 Monaten bis zu einem Jahr exzellente oder gute Ergebnisse auf. Im Gegensatz dazu zeigte die Placebogruppe nur 5,6% Besserung ( $p < 0,02$ ). Ähnliche Beobachtungen zum verspäteten Wirkungseintritt der  $^{169}\text{Er}$ -RSO machten auch wir. Vermutlich hängt das mit den kernphysikalischen Eigenschaften dieses Isotops zusammen: relativ lange Halbwertszeit (9,6 Tage), niedrigere Maximalenergie (0,34 MeV) und geringere Reichweite (in Weichteilen durchschnittlich 0,3 mm, maximal 1 mm).

*Mödder (125, Seite 38)* berichtet über retrospektiv erfasste Ergebnisse bei 38 RA-Patienten (82 „kortisonresistente“ Fingergelenke) nach einem follow up von mindestens 6 Monaten. Gute Resultate bezüglich der Schmerzreduktion fand der Autor bei 95%, Besserung der Beweglichkeit und Abnahme der Gelenkschwellung bei 83%. Leider fehlen hier Angaben hinsichtlich der Ausgangssituation, des Patientenalters, der Krankheitsdauer und Basismedikation sowie über die angewandten Untersuchungskriterien bzw. Scores.

*Müller-Brand (133)* berichtet über Langzeitergebnisse einer ebenso retrospektiven Studie mit 123 Patienten (938 behandelte Gelenke). Das follow up betrug 7,6 Jahre. Allerdings handelt es sich hier keineswegs um „harte Daten“! Die Autoren fanden in 58% gute Resultate der RSO.

Die beiden Arbeiten von *Oka et al. (143, 145)* stammen aus den Jahren 1971 und 1974. In der ersten Arbeit wird über die Ergebnisse bei 20 Patienten mit RA (22 behandelte Kniegelenke) berichtet. Die RSO erfolgte mit 3 - 6 mCi  $^{90}\text{Y}$ -Resincolloid, das follow up betrug 1 - 12 Monate. Zehn der Kniegelenke wiesen eine „complete remission“, weitere zehn eine partielle Remission auf. Als Kriterien wurden die Parameter Schmerz, Gelenkzirkumferenz und Funktion gewählt.

Der zweite Artikel berichtet über Ergebnisse bei 44 Patienten (48 behandelte Kniegelenke) bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 - 3 Jahren. Auffällig ist hier aber eine relativ hohe Ausfallrate: nur 20 Kniegelenke wurden nach 3 Jahren untersucht. Die Autoren fanden bei 60% ausgezeichnete/gute Ergebnisse nach einem Jahr, bei 49% nach zwei Jahren und bei 36% nach drei Jahren (vierstufige Skalierung: excellent-good-moderate-failure). Es wurde eine Komplikation beobachtet: eine akute Kristall-Synovitis (es wurde obligat auch eine Prednisolon-Kristallsuspension mitappliziert). Für das primäre Versagen der Methode machen die Autoren folgende Faktoren verantwortlich: fortgeschrittene röntgenologische Veränderungen, generalisierte Krankheitsprogression und langes Vorbestehen des Gelenkergusses.

Die Arbeit von *Rozeboom et al. (164)* stammt aus dem Jahr 2000 und liegt nur als Abstract vor. Die Autoren berichten über Ergebnisse der RSO bei rheumatoider Cubitalarthritis. Bei 34 Patienten (40 behandelte Ellenbogen) wurden 74 MBq  $^{186}\text{Re}$  verabreicht, das follow up betrug 6 - 12 Monate. Gute und sehr gute Resultate wurden bei 78% beobachtet, wobei die Parameter Schmerz, Gelenkfunktion und lokale Schwellung berücksichtigt wurden. Interessant ist der ermittelte sehr rasche Wirkungseintritt, der sich innerhalb von 2 Wochen einstellte. Es ist allerdings unklar, ob ein Kortikosteroid mitappliziert wurde oder nicht. Unsere eigenen Ergebnisse unterscheiden sich wenig (14 von 17 rheumatischen Ellenbogen, 82%

gut/sehr gut) bei einem längerem follow up, wobei wir immer ein Kortikosteroid mitapplizierten.

*Sheldon et al. (171)* fand bei 25 Patienten (27 behandelte Kniegelenke) eine subjektive Besserungsrate von 82% (19 von 23) und nach klinischen Kriterien von 60% (13 von 22 Patienten). Diese prospektive Studie weist ein durchdachtes Design und exakte Statistik, aber leider eine nur sehr kurze Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten auf. Neben der klinischen Erfolgsrate wurde der Einfluss der  $^{90}\text{Y}$ -RSO auf die Lebensfähigkeit synovialer mononuklearer Zellen untersucht. Diese wurden durch Aspiration bei der Gelenkpunktion vor der Nuklidinjektion gewonnen. Es erfolgte zunächst in vitro die Zugabe von „kaltem“, nichtradioaktivem Yttrium, um eventuelle, rein chemische Wirkungen zu untersuchen. Die Zellkulturen wurden dann einer radioaktiven  $\beta$ -Strahlung ausgesetzt ( $^{32}\text{P}$ ), um die Wirkung der Nuklidaktivität zu eruieren. Die Ergebnisse waren bei allen drei Verfahren ähnlich: sowohl unter kaltem Yttrium als auch unter radioaktiver Strahlung sowie in Kombination verloren ca. 30% der Zellen ihre Lebensfähigkeit nach 24 und 48 Stunden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Effekte der RSO viel komplexer sind, viele verschiedene andere Zelltypen beeinflussen und letztendlich die meisten Fragen nach der Wirkungsweise der RSO unbeantwortet sind. Inwieweit die Kniezirkumferenzmessungen überhaupt relevant sind, haben *Kirwan et al. (96)* gezeigt. Aus unserer Sicht sind die definierten Änderungsraten ( $>2,5\%$ ,  $>1\%$ ,  $<1\%$ , siehe Seite 194, Tabelle ii) zumindest verwunderlich. Der Unterschied von 1% Zirkumferenz (z. B. von 38 cm) würde 3,8mm mit einer Standard-Abweichung von 3,5mm (!) und einer 95%-Vertrauensintervallbreite von fast 7mm (*96, siehe Tabelle III, Seite 81*) ausmachen. Ob solche statistische Aussagen relevant sind, ist aus unserer Sicht fraglich.

Die Arbeit von *Stojanovic et al. (180)* ist eine einseitig-blinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie bei 26 RA-Patienten mit bilateraler Kniegelenksynovialitis, wobei das eine Knie mit RSO behandelt wurde und die Gegenseite als Kontrolle diente (Kochsalzlösung). Das follow up betrug im Durchschnitt 41 Monate. Die

Resultate wurden als gut-zufriedenstellend-schlecht eingestuft. Die schlechten Ergebnisse waren zum Ende der Nachuntersuchungszeit in beiden Gruppen gleich hoch (43%). Die verum- Gruppe zeigte eine höhere Quote an guten Ergebnissen als die Placebogruppe (30% vs. 19%); der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Ebenso fanden sich bei den einzelnen eruierten Parametern (Schmerz, Gelenkzirkumferenz, Beweglichkeit und röntgenologische Veränderungen im Larsen-Dale-Eek- Score) keine signifikanten Unterschiede. Die Autoren betonen, dass diese Endergebnisse (nach dem gesamten follow up) durchaus schlechter sind als die Ergebnisse der ersten 12 Monate und in viel höherem Maße mit dem allgemeinem Krankheitsverlauf korrelieren.

Die Arbeit von *Teuber et al. (186)* berichtet über Ergebnisse der RSO mit 5 mCi  $^{90}\text{Y}$  bei 131 rheumatischen Kniegelenken in den Steinbrocker-Stadien II bis IV. Das follow up betrug bis zu 2 Jahren. Nach 3 Monaten befanden sich ca. . 80% in einer Teil- oder Vollremission, nach 6 Monaten ca. 72%, nach einem Jahr 63% und nach 2 Jahren 53%. Auffällig ist dabei die relativ hohe dropout-Quote : nur 51 von 131 Gelenken (39%) wurden nach zwei Jahren untersucht.

Die offene Vergleichsstudie von *Uyeo et al. (190)* stellte die Wirkung von  $^{90}\text{Y}$  und  $^{198}\text{Au}$  bei rheumatoiden Kniegelenken gegenüber. Neun Patienten (10 Kniegelenke) wurden einer RSO mit  $^{198}\text{Au}$  unterzogen und 7 Patienten (9 Kniegelenke) mit  $^{90}\text{Y}$ . Die Autoren fanden, dass bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Monaten die klinischen Effekte der Gold-Gruppe deutlich höher als die der Yttrium-Gruppe waren. Nach einem Jahr verschwand dieser Unterschied und alle Kniegelenke der beiden Gruppen zeigten klinische Besserung.

Mehr als die Hälfte der 25 dargestellten Artikel enthalten keine Angaben zur Anwendung statistischer Auswertungsmethoden. Ebenso ist bei 16 dieser Arbeiten ein massiver Verlust (bis zu 90%!) von Patienten bzw. Gelenken bei den Nachuntersuchungen auffällig. Acht Publikationen haben einen kurzen follow up bis

zu einem Jahr. Die Mehrzahl (14) der Publikationen bezieht sich auf Ergebnisse bei Kniegelenken.

Nur acht dieser Arbeiten stammen aus den letzten zehn Jahren.

Kaum eine Arbeit –mit Ausnahme der vier randomisierten Studien- erwähnt die Präsenz oder Änderungen in der Basismedikation.

Fünfzehn der Artikel berichten über Ergebnisse bei relativ kleinen Patientengruppen (unter 50 Patienten). Aus unserer Sicht ist die Kombination kleiner Patientengruppen und fehlender statistischer Untermauerung besonders dürftig.

Die vorherrschende Meinung von guten bis sehr guten kurz- und mittelfristigen Ergebnissen der RSO bei rheumatischen Gelenken zwischen 70% und 90% konnten wir bestätigen (*3, 5, 20, 28, 57, 64, 70, 125, 164, 165, 171, 180, 190*). Die meisten dieser Autoren berichten allerdings über Ergebnisse bei RSO von Knie- oder Fingergelenken.

Unsere eigenen Ergebnisse bei rheumatischen Gelenken fallen jedoch deutlich besser aus als die in einigen älteren Publikationen (*10, 16, 22, 25, 94, 118, 133, 143, 186*). Alle diese Autoren berichten von guten und sehr guten mittelfristigen klinischen Ergebnissen zwischen 0% und 55%. Die Gründe dafür sehen wir vor allem in der verbesserten und modernisierten Diagnostik und Therapie (neue Isotope und verbesserte technische Ausrüstungen). Einen besonderen Schwerpunkt sehen wir hier in den Möglichkeiten der modernen Gelenksonographie und der ebenso obligaten Szintigraphie mit quantitativer Kurvenanalyse.

#### **IV.2.2 Multiple Diagnosen**

In der untenstehenden Tabelle sind Publikationen mit **multiplen Diagnosen** aufgeführt.

Autor, Publikationsjahr	Patientenzahl	Gelenkezahl	Follow up	Gelenke	Isotop	Aktivität	Diagnose	Dauer der Erkrankung	Ergebnisse	Statistik
Asavatanabodee, 1997 (8)	98	133	3-12 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	multiple	9 J.	6 m - 82%, 12 m - 75% excellent, good and fair	t-test
Franke, 2000 (49)		263	6-12 Mon.	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, <sup>90</sup> Y	?	RA, OA	?	KG und mittlere Gelenke: 60-65%, kleine Gelenke: 68% nach 6 m	o.A.
Gumpel, 1979 (67)	24	82	3-12 Mon.	Finger, HG	<sup>169</sup> Er, Methyl- predni- solon	0,5-2 mCi	multiple	8,5 J.	25% - marked reduction, 29% - minimal improvement	t-test
Hrncir, 1975 (79)	68		6-48 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	multiple	6 Mon. bis 6 J.	6 von 19 Patienten mit RA, 18 von 42 Patienten mit OA sehr gut	t-test
Klett, 1998 (97)	11		6 Mon.	multiple	?	?	OA	?	2/3 "deutliche Besserung"	o.A.
Kröger, 1999 (103)	61	98	6-12 Mon.	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, <sup>90</sup> Y	15-30 MBq, 185 MBq, 40- 140 MBq	multiple	?	40% Besserung bei Arthrosen, 40% Besserung für entzündliche Erkrankungen	t-test, ANOVA
Menkes, 1979 (117)		4033	1 (2) Jahr	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, <sup>90</sup> Y	0,5-1 mCi, 1-3 mCi, 4 mCi	multiple	?	RA-KG: 46-64%, Gonarthrose-KG: 48%, mittlere Gelenke: 47-61%, Finger: 51-69% improvement	o.A.
Müller, 1974 (131)	41	64	6 Mon.	multiple	<sup>90</sup> Y	3-6 mCi	multiple	?	ausgezeichnet: 23%, wesentlich besser und besser: 56%	o.A.
Müller, 1976 (129)	132	173	6 Mon.	KG	<sup>90</sup> Y	?	multiple	?	53% Besserung	o.A.
Panholzer, 2000 (151)	11	42	nach 3 und nach 6 Mon.	KG, Finger	<sup>169</sup> Er, <sup>90</sup> Y	?	A.ps.	?	KG: 6 Mon.- 67% schmerzfrei, 33% gebessert; Beweglichkeit 83% normal, 17% besser; Finger: 100% schmerzfrei, beweglich	o.A.
Rau, Schütte, 1983 (155)	107	198	Bis 3 J.	KG, SG	<sup>90</sup> Y	2-5 mCi	multiple	?	12 Mon.: 60%; 2 J.: 54%; 3 J.: 50% Erfolg	X <sup>2</sup> , Wilcoxon
Reichel, 1979 (156)	27	36	3-30 Mon.	multiple	<sup>90</sup> Y	4 mCi	multiple	?	77,8% Erfolg und Teilerfolg	o.A.

Autor, Publikationsjahr	Patientenzahl	Gelenkezahl	Follow up	Gelenke	Isotop	Aktivität	Diagnose	Dauer der Erkrankung	Ergebnisse	Statistik
Savaser, 1999 (167)	115	415	bis 4,5 J.	multiple	<sup>169</sup> Er, <sup>186</sup> Re, <sup>90</sup> Y	11-33; 92- 185; 270 MBq	multiple	?	bis 66% gut/ sehr gut, bis 21% moderat	t-test
Solakov, 1982 (176)	100		6 Mon.	KG	<sup>198</sup> Au, <sup>90</sup> Y	111-296 MBq	multiple	?	91% excellent/ very good/ good	o.A.
Taylor, 1997 (185)	88	121	3,5 Jahre	KG	<sup>90</sup> Y	5 mCi	multiple	14,9 J.	12 Mon.: 46% für alle Diagnosen, 10% für die OA	X <sup>2</sup> , kappa
Wiedermann, 1968 (197)	123	148	6-12 Mon.	KG	<sup>198</sup> Au, <sup>90</sup> Y	5 mCi	multiple	?	63% Au, 61% Y gut/ sehr gut	o.A.

Tabelle IV.2 :Übersicht über Studien und deren Ergebnisse für die RSO bei multiplen Diagnosen

*Asavatanabodee et al (8)* berichtet über retrospektiv erfasste Ergebnisse der <sup>90</sup>Y-RSO an 98 Patienten (133 behandelte Kniegelenke zwischen 1990 und 1993). Das follow up betrug ein Jahr. Die Diagnosen umfassten fast den gesamten rheumatologischen Formenkreis (RA, Spondylitis ankylosans, Reiter-Syndrom, Arthritis psoriatica, seronegative Spondarthropathien, posttheropathischen Arthropathien) sowie 11 Patienten mit Osteoarthritis (degenerative Gonarthrose). Die Resultate wurden vierstufig skaliert (ausgezeichnet-gut-zufriedenstellend-schlecht), wobei folgende Parameter berücksichtigt wurden: Schmerz (VAS), Gelenkerguss, Druckempfindlichkeit und Gelenkfunktion. Nach 3, 6, 9 und 12 Monate profitierten je nach Zeitraum 81%, 82%, 80% und 75% der Gelenke von der Behandlung. Die Gesamtergebnisse korrelieren sehr gut mit unseren eigenen Zahlen: je nach Zeitpunkt und verwendetem Score zeigten sich zwischen 76% und 83% gute und zufriedenstellende Resultate für die Kniegelenke ohne Berücksichtigung der Diagnose. Die Autoren fanden, dass die Ergebnisse in Abhängigkeit von radiologischem Destruktionsgrad, Krankheitsaktivität und -dauer standen. Die Unterschiede waren hochsignifikant. Leider betrug die dropout- Rate auch hier ca. 42% : nach einem Jahr konnten nur 77 (von 133) Kniegelenken untersucht werden. Es wurden 5 Komplikationen bei 4 Patienten beobachtet - Ruptur einer Baker-Zyste.

*Franke (49)* berichtet in einer Übersichtsarbeit vom letzten Jahr über Verbesserungen der Beschwerdesymptomatik (Schwellung, Schmerz und Beweglichkeit) zwischen 60-65 % bei den Knie- und mittleren Gelenken und 68% bei kleinen Gelenken nach 6 Monaten. Der Autor betont, dass die Verbesserungsrate bei degenerativen Gelenkerkrankungen etwas niedriger liegt (50 bis 60%), als bei den chronisch-entzündlichen. Unsere eigenen Ergebnisse fallen etwas höher aus bei der aktivierten Arthrose großer und mittelgroßer Gelenke (67 bis 79%) und deutlich höher bei der Diagnose Fingerpolyarthrose: 80 bis 92% je nach Zeitpunkt und verwendetem Score. Übereinstimmend vertreten wir die Meinung der Autoren zur sehr hohen Akzeptanz der Methode durch die Patienten: nur 8% der Patienten hatten Bedenken bezüglich der Strahlenbelastung und 86% hatten keinerlei Schwierigkeiten mit der Schonung nach der RSO. Unsere eigenen Ergebnisse zeigten eine ähnlich große theoretische Zustimmung auf die Frage „Würden Sie unter den gleichen Umständen wie 1998 eine RSO durchführen lassen“: 82% (521 von 633) antworteten mit „ja“.

Die Arbeit von *Gumpel (67)* wurde bereits oben vorgestellt und diskutiert.

*Hrncir et al. (79)* berichtet in einer retrospektiven Studie über Ergebnisse der RSO mit  $5\text{mCi }^{90}\text{Y}$  bei Kniegelenken mit chronischer Synovialitis verschiedener Ätiologie. Ein voller Erfolg wird bei 18 der 42 Fälle mit primärer Gonarthrose (43%), bei 6 der 10 Fälle mit posttraumatischer Gonarthrose (60%) und bei 14 der 20 Fälle mit RA (70%) verzeichnet. Die Autoren fanden einen schnelleren Wirkungseintritt bei der RA (im Durchschnitt 2,1 Monate) im Vergleich zur Gonarthrose (3,1 Monate). Die mittlere Synovialitisdauer betrug bei den erfolgreich behandelten Gonarthrosen 12,6 Monate und bei den erfolglosen 59,2 Monate ( $p=0,038$ ). In unserer Studie fanden wir einen deutlich schnelleren Wirkungseintritt. Allerdings sind die Daten nicht vergleichbar, da wir obligat ein Kortikosteroid- Präparat mitapplizierten.

*Klett et al. (97)* fand bei 11 nicht operationsfähigen bzw. - willigen Patienten (16 Gelenke: 8 Knie-, 5 Daumesattel-, 2 PIP- und 1 Hüftgelenk) mit aktivierter Arthrose eine Schmerzfreiheit bei 2 Gelenken, eine deutliche Besserung der Schmerzsymptomatik bei 9 Gelenken und leichte Besserung bei 4 Gelenken. Dabei

waren als Ausschlusskriterien eine regelmäßige Schmerzmedikation und/oder Kortikoidmedikation festgelegt. Leider liegt diese Arbeit nur als Abstract vor.

*Kröger et al. (103)* verglichen in einer retrospektiven Studie die Wirksamkeit der RSO bei der aktivierten Arthrose (35 Patienten, 46 Gelenke) und chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen (26 Patienten, 52 Gelenke), denen keine RA zugrunde lag. Das follow up betrug etwa 6 bis 12 Monate. Die Autoren fanden bei beiden Gruppen eine deutliche Besserung der Beschwerdesymptomatik in 40% der Fälle und eine Beschwerdekonzanz in 51% bei der Arthrosegruppe und 60% bei der entzündlichen Gruppe. Neun Prozent der Fälle mit aktivierter Arthrose verschlechterten sich. Als mögliche Ursachen für diese Unterschiede diskutieren die Autoren

- das im Durchschnitt ca. 14 Jahre höhere Alter der Patienten der Arthrose-Gruppe
- die Tatsache, dass die Patienten mit M. Bechterev und Arthritis psoriatica seit Beginn ihrer Erkrankung in ärztlicher Behandlung stehen und daher wesentlich früher medikamentöse und physikalische Therapie erhalten sowie
- die stärkere Motivation dieser Patienten.

Es wird hinsichtlich der Arthrose-Gruppe betont "...dass übergewichtige Patienten auf die Dringlichkeit einer Gewichtsreduktion zur Entlastung der Gelenke hingewiesen wurden..., diese Empfehlungen wurden jedoch nur in Ausnahmefälle befolgt.". Aus unserer Sicht ist diese Formulierung sicherlich für die gewichtstragenden Gelenke zutreffend, jedoch nicht zum Beispiel für die Fingerpolyarthrose! Ebenso verwunderlich ist die Annahme, dass nur Arthrose-Patienten unter Übergewicht leiden oder dieses bei den Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen kein erfolglimitierender Faktor sei. Des weiteren untersuchen die Autoren die Aussagekraft zur Objektivierung des Therapieerfolges der vor und nach der RSO ausgefertigten Skelettszintigramme. Insbesondere werden die in den Blutpoolaufnahmen errechneten target-background-Verhältnisse (T/B-Ratio) verglichen. Selbst die Autoren bedauern, dass nur bei 26 Gelenken

posttherapeutische Skelettszintigramme durchgeführt wurden. Unklar bleibt leider, bei welchen Patienten (Versager?) dies der Fall war.

Die Arbeit von *Menkes (117)* aus dem Jahr 1979 umfasst 15 Seiten und hat eher Übersichtscharakter. Sie imponiert mit einem sehr großen Patientenkollektiv (4033 Gelenke), enthält jedoch weder Angaben zu Diagnosen und verwendete Scores, noch über die Anwendung statistischer Methoden. In dem relativ kurzen follow up (ca. ein Jahr) fällt außerdem eine starke Abnahme der nachuntersuchten Gelenkzahl auf. Unklare Unterschiede zeigen sich in den Zahlen der behandelten (oder ausgewerteten?) Kniegelenke, z.B. wird auf *S. 69* einmal angegeben, dass 872 rheumatische Kniegelenke nachuntersucht wurden, weiter unten im Text wird über 703 rheumatoide KG, untersucht nach 6 Monaten und 2 Jahren, berichtet. In *Tabelle III, S. 70* ist die Nachuntersuchungszeit mit 1-2 Jahren angegeben, in *Tabelle IV, S. 71* erfolgt die Aufstellung nach Steinbrocker - Stadien: hier ergibt die Summe jedoch nur 658 rheumatoide Kniegelenke. Verwunderlich ist auch die Tatsache, dass bei solch großen Zahlen kein einziges Hand- oder Fußwurzelgelenk behandelt wurde (oder diese sind zu den Hand- bzw. OSG (und USG?) gerechnet worden). Wenn das aber der Fall ist, mit welchem Isotop erfolgte die Behandlung:  $^{186}$ Rhenium oder  $^{169}$ Erbium?

*Müller et al. (131)* berichtet in der ersten Arbeit aus dem Jahr 1974 über retrospektiv erfasste Ergebnisse der  $^{90}\text{Y}$ -RSO bei verschiedenen Diagnosen (35x RA, 5x Arthrose und 1x Psoriasisarthritis, gesamt 41 Patienten) und verschiedenen Gelenken (55 Knie-, 5 Hüft- und 4 andere Gelenke, insgesamt 64 Injektionen). Das follow up betrug 6 Monate. Klinisch konnte ein „sehr guter“ therapeutischer Effekt (++) bei 53% der Fälle, und eine „Teilremission“ (+) bei 34% der Fälle erzielt werden. Nach der subjektiven Beurteilung wiesen ca. 23% der Gelenke keine Symptome mehr auf, ca. 31 % waren „wesentlich besser“, 25% „besser“, ca. 19% „gleichbleibend“ und 2% verschlechterten sich. Aus heutiger Sicht ist die Anwendung des hochenergetischen Nuklids  $^{90}\text{Y}$  für die RSO nur bei Kniegelenken gerechtfertigt (40).

In der zweiten Arbeit von *Müller et al. (129)* wird über die Ergebnisse der RSO von Kniegelenken bei 91 RA-Patienten berichtet. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate. Bei etwa 50% der Patienten konnte ein sehr gutes Resultat erzielt werden, bei etwa 25% war der Entzündungsprozess deutlich gemindert. In den beiden Arbeiten betont der Autor, dass die Ergebnisse von der gesamten Krankheitsaktivität abhängig sind und die RSO besonders für ältere Patienten eine echte Alternative zur chirurgischen Synovektomie darstellt.

*Panholzer et al. (151)* berichtet über RSO-Ergebnisse bei 11 Patienten mit Arthritis psoriatika (42 behandelte Gelenke). Acht Patienten konnten nachuntersucht werden. Die Nachuntersuchungszeit betrug 6 Monate. Alle Fingergelenke waren nach einem halben Jahr schmerzfrei und normal beweglich. Die Kniegelenke wiesen zu 67% völlige Schmerzfreiheit und zu 33 % Schmerzreduzierung auf. Die Beweglichkeit war bei 83% normal und bei 17% besser. Die Zahlen sind zwar klein, dennoch stimmen sie auffallend mit unseren eigenen Ergebnissen überein : 97% (28 von 29) der mit <sup>169</sup>Er behandelten psoriatischen Fingergelenke zeigten einen guten Erfolg nach dem klinischen und subjektiven Score. Diese Arbeit liegt leider nur als Abstrakt vor.

In der aus unserer Sicht sehr gründlichen Studie von *Rau und Schütte (155)* wird eine detaillierte prospektive Analyse der Ergebnisse der RSO sowie der Einflussfaktoren gegeben. Die Autoren fanden in einer Gruppe von 107 vorwiegend RA-Patienten (193 Gelenke) einen guten Behandlungserfolg nach 6 und 12 Monaten von 60%, nach 2 Jahren bei 54% und nach 3 Jahren von 50%. Befriedigend war der Erfolg in ca. 35% der Fälle. In *Tabelle 1, S. 266* ist den Autoren ein Fehler unterlaufen: bei den 4 Patienten mit Spondylitis ankylosans wurden insgesamt 3 (?) Gelenke behandelt, weiter unten im Text auf derselben Seite heißt es: „14 Patienten mit insgesamt 22 Gelenke litten an anderen Erkrankungen...“; auf *S. 276, Tabelle 16* sind aber die Ergebnisse der 24 (?) Gelenke „bei Kranken ohne chronische Polyarthritits“ dargestellt, dabei sind auch 9 (?) Gelenke mit Spondylitis ankylosans. Auffällig ist auch die relativ hohe dropout-Rate (bis 87%): nach einem Jahr wurden nur 91

Patienten (von 107), nach 2 Jahren 59 und nach 3 Jahre nur 14 Patienten nachuntersucht.

In seiner retrospektiver Studie verglich *Reichel et al. (156)* die Ergebnisse der RSO mit  $^{90}\text{Y}$  (27 Patienten, 36 Gelenke) und  $^{198}\text{Au}$  (64 Patienten, 64 Gelenke). Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 3 und 32 Monaten. Zur Beurteilung des Erfolgs wurden folgende Parameter herangezogen: klinische Entzündungszeichen, Gelenkfunktion und -belastbarkeit. In 80% der Fälle verzeichneten die RA-Gelenke ein Voll- oder Teilerfolg nach der  $^{90}\text{Y}$ - und in 63% nach der  $^{198}\text{Au}$ - Therapie. Sehr variabel sind die applizierten Dosen: 4 bis 10 mCi für  $^{90}\text{Y}$  und 5 bis 12 mCi für  $^{198}\text{Au}$ . Das erschwert den Vergleich der Ergebnisse zusätzlich.

*Savaser et al. (167)* berichten in einer Arbeit aus dem Jahr 1999 über die Ergebnisse der RSO bei 115 Patienten mit multiplen Diagnosen (415 Gelenke). Ausgewertet wurden 398 Gelenke, die Nachuntersuchungszeit betrug bis zu 48 Monate. Der Behandlungserfolg wurde dreistufig skaliert (gut/sehr gut-zufriedenstellend-kein) Insgesamt konnten bei bis zu 66% mindestens einmal ein sehr guter/guter Erfolg und bei bis zu 21% ein zufriedenstellender Erfolg erzielt werden. In der *Tabelle 5, S. 75 (Änderung des Bewegungsmaßes)*, ergibt die Gesamtsumme der Gelenke aber nur 379 (siehe oben 398?), in der nächste *Tabelle 6 auf derselben Seite (Änderung des Gelenkumfanges)* sind zwar die 6 Hüftgelenke und 10 Schultergelenke ausgeschlossen (verständlich!), die Gesamtsumme der Gelenke ergibt aber nur noch 251(?). Außerdem ist nicht klar, wie der Gelenkumfang der 30 angegebenen MCP (!) Gelenke gemessen wurde. Des weiteren ist die Bildung von Nachuntersuchungsintervallen in diesen Zeitabständen (6-9, 10-18, 19-30, 31-48 und über 48 Monate) nicht verständlich. Gemäß der „Leitlinie für die Radiosynoviorthese“ (40) *Tabelle 1, S. 254* beträgt die empfohlene Dosis für  $^{186}\text{Re}$ -RSO von OSG/USG 74 MBq. Dennoch beträgt die mittlere applizierte Dosis bei Sprunggelenken laut *Tabelle 2, S. 73* in dieser Arbeit immerhin das Zweieinhalbfache: 174 MBq (!). Dabei ist einer der Autoren auch gleichzeitig Co-Autor der oben genannten Leitlinien.

*Solakov et al. (176)* berichten über Erfahrungen mit der RSO bei Kniegelenken, denen  $^{198}\text{Au}$  (36 Patienten) und  $^{90}\text{Y}$  (64 Patienten) appliziert wurde. Das follow-up betrug 6 Monate. Die Autoren fanden exzellente Ergebnisse bei 32%, sehr gute bei 40%, gute bei 19% und schlechte bei 9% der behandelten Gelenke. Vertreten waren verschiedene Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis: RA, Arthritis psoriatika, Reiter-Syndrom, Behçet-Syndrom, SLE-assoziierte Arthritis sowie Osteoarthritis. Der Vergleich zu den eigenen Ergebnissen ist aufgrund der Nutzung verschiedener Nuklide nicht relevant.

*Taylor et al. (185)* führten eine retrospektive Studie über Langzeitergebnisse der  $^{90}\text{Y}$  RSO bei 121 Kniegelenken durch. Bei 87 Kniegelenken gab es adäquate follow-up-Informationen. Der Erfolg wurde zweistufig skaliert (Besserung/keine Besserung) und als Abwesenheit weiterer i.a. Injektionen definiert. Insgesamt wurde 46% Besserungsrate nach 12 Monaten registriert und 37% der Gelenke brauchten keine weiteren i.a. Therapieformen bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 3,5 Jahren. Die Autoren betonen, dass Kniegelenke mit Osteoarthritis deutlich schlechter auf diese Therapie ansprechen, als Kniegelenke mit allen anderen Diagnosen und dass jüngere Patienten signifikant bessere Resultate aufweisen.

*Wiedermann et al. (197)* berichtet in einer älteren Arbeit über insgesamt 18 Patienten (23 Kniegelenke), die mit  $^{90}\text{Y}$  behandelt wurden. Eine Besserung fand er bei 22 Kniegelenken (96%), wobei die Gonarthrose mit 13 von 14 behandelten Gelenken ähnlich gute Ergebnisse erreichte (92%).

Die Gesamtbeurteilung der diskutierten Publikationen gestaltet sich wie folgt: neun dieser sechzehn Arbeiten machen keine Angaben zu statistischen Anwendungen, einige Artikel befassen sich mit der RSO bei Osteoarthrose. Hier handelt es sich bis auf wenige Ausnahmen um Sammelergebnisse bzw. multiple Diagnosen (67, 103, 117, 129, 131, 155, 156, 167, 176, 185, 197). Nur fünf dieser Autoren (79, 155, 156, 167, 185) haben ein follow up länger als ein Jahr. Die Ergebnisse der Methode bei diesen „multiplen Diagnosen“ variieren zwischen 25% und 91% Erfolgsrate. Lediglich drei

Autoren (*Hrncir et al. 1975, Menkes 1979 und Kröger et al. 1999*) machen differenzierte Angaben über 30%, 48% bzw. 40% Erfolgsrate der RSO bei der Osteoarthrose. Die Arbeit von *Klett (1998)*, berichtet über „2/3 deutliche Besserung“ bei arthrotischen Gelenken. *Franke (2000)* fand eine Erfolgsquote der RSO bei arthrotischen Knie-, mittleren und kleinen Gelenken zwischen 60% und 68% liegt (allerdings ohne follow up Angabe).

Im Vergleich dazu liegen unsere eigenen Ergebnisse mit einer Erfolgsquote zwischen 68% und 79% für die Osteoarthrose bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 36 Monaten (median 10,5 Monate) deutlich höher. Diese Studie scheint die erste zu sein, die über größere Zahlen (846 Gelenke bei 349 Patienten, davon 155 Arthrose-Patienten mit 223 Gelenken) und mit nur geringem dropout (Nachuntersuchungsquote: 85,8%, Patientenbefragung: 89,1%) während des follow up berichtet.

Bezugnehmend auf eine Arbeit von *Gumpel (67)* schrieb *Mödder (125, Seite 38)*: „*Mehr ist...zu bedauern, dass derartige zweifelhafte Resultate durch unkritische Zitier- und bloße Referierlust anderer Autoren den soliden „Ruf“ der Radiosynoviorthese beschädigen*“. Dieser Meinung möchten wir uns anschließen. Bei der Auswertung vieler Publikationen fanden wir zahlreiche Ungenauigkeiten und/ oder Teilangaben, die dann als „harte Daten“ weiterzitiert werden. Darüber hinaus muss man bei genauem Lesen den wissenschaftlichen Wert mancher Arbeiten in Frage stellen, wenn man beispielsweise folgendes Plagiat gleich an erster Stelle der Diskussion einer Dissertation entdeckt. *C. Breher (21, 1994,S. 33)* schrieb darin: „*Ziel dieser Nachuntersuchung sollte nicht nur eine statistische Auswertung der Erfolgsquoten sein, es interessierte vor allem die Frage, unter welchen Umständen die Behandlung mit Yttrium-90 Erfolg verspricht, um eine möglichst exakte Indikationsstellung zur Grundlage der Radiosynoviorthese mit Yttrium-90 erstellen zu können.*“ Genau 10 Jahre früher schrieb *M. Mohing (126, 1984,S. 33)* auch gleich zu Beginn seiner Diskussion: „*Ziel dieser Untersuchung sollte nicht nur die statistische Auswertung der Erfolgsquoten sein. Es interessierte vielmehr die Frage, unter welchen Umständen diese Behandlung Erfolg verspricht, um eine möglichst exakte*

*Indikationsstellung zur Grundlage der Radiosynoviorthese mit Yttrium -90 machen zu können.“* Im übrigen ist dies nicht der einzige Fall in der o.g. Arbeit von *C. Breher*.

Eine prospektive Studie zur präzisen Untersuchung der möglichen erfolgslimitierenden Zusatzfaktoren bei der RSO-Behandlung der aktivierten Gonarthrose begannen wir im Mai 2000. Diese wird voraussichtlich im Frühjahr 2002 abgeschlossen sein. Die Zwischenergebnisse lassen vermuten, dass hier eine Reihe von medizinischen (z.B. Gewicht), psychischen (z.B. Patienten-compliance) und sozialen (z.B. Bewegungsaktivitäten, Sport) Faktoren einen Einfluss auf den Erfolg der RSO-Behandlung haben.

Die Angaben zu Ergebnissen der RSO bei Fingerpolyarthrose sind rar. *Mödder (1995)* erwähnt, dass in einer Gruppe von 71 Patienten mit aktivierter Rhizarthrose 45 Patienten (63%) beschwerdefrei oder fast beschwerdefrei wurden und weitere 15 Patienten eine mehrmonatige Besserung aufweisen konnten. Es scheint so zu sein, dass dies die erste Arbeit ist, die über mittelfristige Ergebnisse der RSO bei Fingerpolyarthrose in einem größeren Patientenkollektiv berichtet. Unsere eigenen Resultate lagen zwischen 80% und 92% je nach Zeitpunkt der Nachuntersuchung und verwendetem Score. Interessant ist, dass die rheumatischen Fingergelenke in unserer Serie insgesamt bessere Ergebnisse verzeichneten, die Punktwertdifferenzen (Besserungsgrad) bei den Parametern Ruheschmerz und Funktionsschmerz bei den Fingerpolyarthrosen aber trotzdem höher lagen (siehe Tabelle III.78). Die Erklärung dafür sehen wir in der Tatsache, dass die anatomischen Veränderungen der FPA (Funktionseinschränkung, Achsenabweichung, Knotenbildung) zwar nicht beeinflusst werden können, dennoch die RSO die „Ausbrennung“ des entzündlichen Prozesses fördert und damit zur Schmerzfreiheit führt. Im Gegensatz dazu profitieren aus unserer Sicht die rheumatischen Fingergelenke in viel größerem Maße von der Abnahme der Gelenkschwellung und der subjektiv empfundenen Gelenksteife, dadurch wird ebenfalls eine Funktionsverbesserung erzielt.

Einen wichtigen Grund für unsere höheren Erfolgsraten sehen wir in der raschen Modernisierung und Qualitätsbesserung der modernen apparativen Diagnostik sowie dem von uns angewendeten standardisierten Vorgehen.

Mit der Ultraschalldiagnostik ist die Beurteilung pathologischer Prozesse im Gelenkbereich (vor allem die Differenzierung zwischen Schwellungen und Ergussbildungen im Bereich der periartikulären Strukturen oder im Gelenk selbst) sehr erleichtert (36). Des Weiteren ist diese nichtinvasive diagnostische Methode hervorragend sowohl für semiquantitative Messungen von Erguss und Synovialisdicke als auch für Therapiekontrollen geeignet (76). Mögliche Fehlerquellen der Methode liegen in den „inter-observer“-Differenzen (z.B. Transducer-Druck) oder der Verwendung verschiedener Untersuchungstechniken (7,5 MHz- oder 5 MHz- Systeme, Linear- oder Sektorschallkopf etc.) begründet (90). Weiterhin führen Methode-spezifische Ursachen zu möglichen Fehlinterpretationen, wie physikalische Phänomene der Ultraschallausbreitung in verschiedenen Medien darstellen. Hierzu zählen die dorsale Schallauslöschung, die dorsale Schallverstärkung, die Wiederholungs-, Bogen- und Schichtdickenartefakte, das Verstärkerrauschen und die Beugephänomene (177, Seite 6-10).

Einen großen Stellenwert in der Diagnostik entzündlicher Gelenkerkrankungen hat aus unserer Sicht auch die Szintigraphie (73). Hier sind vor allem die Veränderungen in der Frühphase als Zeichen von Entzündungsaktivität aussagekräftig. Diese Methode ist aber auch zur Differenzierung von arthrotischen Umbauprozessen in der Spätphase sehr gut geeignet (34).

Viele Autoren sind der Meinung, dass nur die komplexe Einschätzung der prätherapeutischen Befunde der Gelenksonographie, Knochenszintigraphie, Röntgenographie und der klinischen Untersuchung eine Indikationsstellung für die RSO und erfolgsbestimmend ist (70, 97, 102, 103, 125, 133, 143, 155, 197, 203). Dieses

differentialdiagnostische Vorgehen, welches auch von uns praktiziert wurde, führte aber in einzelnen Fällen auch zur Ablehnung einer RSO durch uns (insbesondere dann, wenn keine ausreichenden sonographischen, szinthigraphischen und klinischen Entzündungszeichen im Gelenk vorlagen oder diese im Bereich von periartikulären Strukturen lokalisiert waren). Ein Beispiel für die erstgenannte Situation ist die „trockene“ Gonarthrose, wenn im Sonogramm kein Erguss und keine Synovialproliferationen nachweisbar sind, szinthigraphisch in der Blutpoolphase keine vermehrte Nuklidanreicherung sondern unter Umständen in der Spätphase nur ein verstärkter Knochenstoffwechsel vorliegt und röntgenologisch eine fortgeschrittene Arthrose (Gelenkspaltminderung, subchondrale Sklerose und/oder Zysten und randständige Osteophyten) erkennbar ist.

Ein Beispiel für die zweitgenannte Situation sind vor allem Hand- und Sprunggelenke, wenn seitens des Patienten die Veränderungen und Beschwerden zwar im Gelenkbereich lokalisiert werden, diese sich sonographisch-differentialdiagnostisch aber eindeutig nur den periartikulären Sehnenkomplexen zuordnen lassen. Hier ist eine RSO aus unserer Sicht ebenso wenig sinnvoll.

Ein besonderer Fall liegt dann vor, wenn im Bereich des Schultergelenkes klinisch und apparativ sowohl synovialitische Veränderungen mit vermehrter Ergussbildung als auch Rotatorenmanschettenläsionen und Impingement- Syndrome nachweisbar sind. Hier beobachten wir Rückbildungen der Entzündungssymptomatik, aber auch oft ein Persistieren der schmerzhaften Abduktion und Außenrotation nach der RSO. Letztere sind mechanisch bedingt, entsprechen den Veränderungen bei der traumatischen Rotatorenmanschettenläsion bzw. dem Supraspinatus- Impingement und lassen sich sonographisch leicht nachweisen (71).

Letztendlich kann man die RSO auch als rein palliative Therapieoption einsetzen (125, S.40).

Selbst wenn von vornherein nur eine vorübergehende, zeitüberbrückende Wirkung angestrebt oder die RSO palliativ bei nicht operablen oder nicht operationswilligen Patienten eingesetzt wurde, beobachteten wir ca. 50% Erfolgsrate.

In ihrer langfristigen Nachbeobachtung (mean 7,6 Jahre) berichten *Maleitzke* und *Müller (115)* über 10% operierte „rheumatisch-entzündliche“ Gelenke nach einer RSO. Unsere Ergebnisse zeigen in Übereinstimmung, dass fast 4% (23 von 577) der Gelenke mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (RA, Arthritis psoriatica, M.Bechterev, SLE, andere seronegative Spondarthropathien) in einem Zeitraum von median 2,5 Jahren operiert werden mussten. Diese Zahl liegt bei der Diagnose „aktivierte Arthrose“ etwas höher (5%).

Übereinstimmend in der Literatur ist die Meinung, dass die RSO besonders komplikationsarm ist. In älteren Arbeiten wird über vorübergehende, lokale, kurzfristige Reizzustände berichtet. Es existieren einzelne Mitteilungen über ernsthafte Komplikationen der Methode: Stichkanalnekrosen an der Injektionsstelle (*10, 156, 167*), Extremitätenödeme (*167*), Bakerzysten-Ruptur (*8*) und Knochennekrosen (*99*).

Die von uns beobachtete Komplikation in Form von tiefer Beinvenenthrombose mit nichttödlicher arterieller Lungenembolie ist als schwerwiegend und potentiell lebensbedrohlich einzustufen. Das entspricht einer Komplikationsrate von 0,12% (eines von 813 Gelenken). Die Komplikation hängt zweifellos mit der obligat empfohlenen Immobilisierung der mit RSO behandelten Extremitäten zusammen (*161, 199, 200*).

Eine Vielzahl von Arbeiten beschäftigt sich mit möglichen Strahlungsrisiken bei der RSO. Eine signifikante Zunahme von Chromosomenschäden in peripheren Lymphozyten konnte für die neueren Radioisotope  $^{90}\text{Y}$ -,  $^{153}\text{Sm}$ -,  $^{186}\text{Re}$ -,  $^{169}\text{Er}$  und  $^{165}\text{Dy}$  nicht festgestellt werden (*98, 102, 113, 140, 152*). In der  $^{198}\text{Au}$ - Gruppe fanden

sich vor der RSO in den untersuchten Lymphozyten je nach Autor in 0,07 bis 0,37% Chromosomenschäden, nach der RSO in 0,87 bis 2,99% (*Übersicht bei 32*).

Ebenso konnte kein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer malignen Neuerkrankung bestimmt werden. Alle diese Autoren unterstreichen, dass durch die Erkenntnisse über eine sehr geringe Strahlenexposition bzw. Strahlenrisiken die RSO auch bei Patienten unter 40 Jahren angewendet werden kann.

Das Risiko eines genetischen Strahlenschadens nach RSO liegt weit unter 1 ‰ und für eine maligne Neuerkrankung nach RSO um 1 ‰ (*113, 125, S. 44*).

*Wagener* unterstreicht, dass sich selbst bei Abströmen der gesamten applizierten Aktivität nach RSO mit 222 MBq <sup>90</sup>Yttrium für die Keimdrüsen eine Strahlenbelastung von 6 mGy ergibt. Diese liegt in der Größenordnung einer Röntgenaufnahme des Lumbosakralgelenks und weit unterhalb der Belastung einer diagnostischen Nierenangiographie oder einer Herzkatheteruntersuchung (*195*).

Als Schlussfolgerung möchten wir folgende Punkte hervorheben:

1. Die RSO ist eine risikoarme, hochwirksame, wirtschaftlich effiziente, ambulant durchführbare, seitens der Patienten sehr gut akzeptierte Therapieoption in der Behandlung von chronischen Synovialitiden.
2. In unserem Patientenkollektiv hat die RSO unter Berücksichtigung der Diagnose eine Erfolgsquote von 82% - 91% bei RA-Gelenken und 67% - 79% bei Osteoarthrose der mittelgroßen und Kniegelenke.
3. Die RSO ist auch bei der Behandlung der Fingerpolyarthrose sehr erfolgversprechend. Wir beobachteten eine Erfolgsrate zwischen 80% - 92%.
4. Eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg spielt aus unserer Sicht die exakte klinische und apparative Diagnostik (an erster Stelle die Gelenksonographie und die Knochenszintigraphie), die eine korrekte Indikationsstellung erlaubt.

5. Die RSO stellt besonders bei nicht operationsfähigen oder -willigen Patienten eine wertvolle Ersatzmöglichkeit zur Synovektomie dar.
6. Unter strenger Berücksichtigung aller klinischen Befunde und nur in begründeten Ausnahmefällen kann eine RSO auch bei Kniegelenk-Empyem und/oder chronischen Synovialitiden bei Z.n. Knie-TEP als ultima ratio vor geplanten weiteren Operationen (in unserem Fall Arthrodesen bzw. TEP-Wechsel) versucht werden. Ebenso gute Ergebnisse verzeichneten wir bei der Diagnose Chondrocalcinose (siehe Tabelle III.5). Unsere Zahlen sind hier jedoch zu gering und erlauben keine statistisch relevanten Aussagen.