

Radiosynoviorthesis szerepe a rheumatoid arthritis kezelésében

Papp István dr. és Szentesi Margit dr.

Százhalom Egészségügyi Központ, Háziorvosi Rendelő. PTE ETK Doktori Iskola. Premier Research Hungary Kft. és Budai Irgalmasrendi Kórház, Semmelweis Egyetem Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport

Összefoglalás: A radiosynoviorthesis (RSO) az 1950-es évek óta ismert eljárás az akut és elsősorban a krónikus gyulladásos ízületi megbetegedések kezelésére. A kis mennyiségű béta-sugárzó kolloid beinjekciózása az ízületbe átlagosan 70-100 Gy sugárdózist ad le az ízületi hártýára, és ezáltal a proliferatív szövet elpusztul, a gyulladást okozó sejtek nekrotizálódnak, fibrózis indul és a klinikai tünetek visszahúzódnak. Ahhoz, hogy a radionuklidok az ízületi üregben maradjanak, és a nyirokkeringés minél kisebb mennyiségben szállítsa el távolabbi szervekbe, a béta-sugárzó radionuklidok kolloidális (vívőanyaggal kombinált) formában kerülnek beinjekciózásra. Az esetek 40-80%-ban a fájdalom, a duzzanat, a vízömleny és a mozgáskorlátozottság nagymértékben javul. Rheumatoid arthritisben (RA) és társbetegségeiben, valamint a hemophiliás arthropathiák (HA) kezelésében 60-80%-os sikerről számolnak be a nemzetközi irodalomban.

THE ROLE OF RADIOSYNOVIORTHESES IN THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Radiosynoviorthesis (RSO) has been in use since the 1950s for the treatment of inflammatory joint disorders – both for acute forms and for chronic disease in particular. Following intra-articular injection, the small amount of beta-emitting colloid delivers a mean radiation dose of 70 to 100 Gy to the synovium. This is sufficient to destroy proliferating tissues and induce necrosis of inflammatory cells, followed by the activation of fibrosis and the improvement of clinical symptoms. In order to retain radionuclides within the articular space and to prevent their transfer to remote organs through the lymphatic circulation as much as possible, beta-emitting radionuclides are injected in colloidal form – that is, in combination with a vehicle. This type of treatment achieves substantial relief of pain, swelling, edema, and limitation of motion in 40 to 80 per cent of cases. According to the international literature, this treatment modality has been used in rheumatoid arthritis (RA) and related disorders, as well as in hemophilic arthropathies (HA) with a success rate of 60 to 80 per cent.

A rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA), villonoduláris synovitis (PVNS), hemophiliás arthropathia (HA), arthritis psoriatica (PA), ankylizáló spondylitis (SPA), köszvény – a leggyakoribb megbetegedések, melyek krónikus fájdalomszindrómával, deformitásokkal és mozgáskorlátozottsággal járnak. Ezen betegségek előrehaladtával mindinkább előtérbe kerül a helyi (ízületi) kezelés szükségessége. A konvencionális hosszú-távú kezelések általában szisztémásak és gyógyszerek, és mindaddig folytathatóak amíg a mellékhatások nem kerülnek túlsúlyba. A helyi gyulladás kezelésére a leggyakrabban intra- articularis (i.a.) kortikoszteroidokat alkalmaznak (például triamcinolon

hexacetonidot vagy prednisolon-származékokat). A kortikoszteroid injekciók ismételtetők és a tüneteket néhány hónapig csökkentik, bár hosszú távú megoldást nem jelentenek.

A radiosynoviorthesist (RSO) 1952-óta alkalmazzák (1) rendszeresen klinikai körülmények közt. Az „orthesis” fogalmát Delbarre (2) és mtsi vezették be a 60-as években, megfogalmazva az eljárás lényegét: radioizotópok alkalmazásával a gyulladt ízületi felszín eltávolítása történik meg. A kibocsájtott béta-sugárzás hatékonyan csökkenti az ízületi inflammatorikus folyamatokat, és a módszer a sebészeti synovectomia alternatívájának tekinthető.

RA INCIDENCIA ÉS INDIKÁCIÓ A KEZELÉSRE

A rheumatoid arthritis (RA) az egyik leggyakoribb krónikus gyulladással megbetegedése az ízületeknek, és a populáció 1%-át érintheti. Általában a negyedik-ötödik évtizedben kezdődik, és nagyobb mértékben fordul elő a női populációban (3: 1), mint a férfiakban. A betegek 80%-a 35-50 év között jelentkezik, kezeletlen esetben az ízületi ankylózis (elmervedés) akár 4-6 év alatt bekövetkezhet.

Az RA pontos okait nem ismerjük, de másodlagosan egy celluláris és humorális gyulladással zajlik le, mely érinti az ízületeket és más belső szerveket. Feltételezik, hogy a szeropozitív RA gyakoribb a HLA-DR4 és genetikával/gén polimorfizmussal rendelkező populációban. A reuma faktor (RF) olykor a betegek 80%-ban kimutatható.

A genetikai predispozíció eredményeképpen ezek a betegek feltehetően sajátosan reagálnak bizonyos környezeti faktorokra, mint például vírusokra vagy baktériumokra. Az RA-ban az ízületek tumorszerűen megvastagodnak, az ízületi gyulladással beszűrődés 6-8 rétegben hyperthrophizálja a synoviumot, helyenként villózus bolyhokkal.

Klinikailag az RA egy krónikus, több szervrendszeret érintő betegségként jelentkezik, melynek legjellegzetesebb megnyilvánulása a szimmetrius, krónikus, perszisztens synovitis. A leggyakrabban érintettek a proximális interphalangeális (PIP), a metacarpophalangeális (MCP), a csukló és a térd ízületek. A gyulladással folyamatosan előrehaladása a porcok részleges destruktívát, csont-eróziókat és deformitásokat okoz; olykor kifejezett funkcionális korlátozottsággal.

A hemophilia egy gyakori vérzési elégtelenség, melynek az incidenciája 0,01% körüli, és a betegek kb. 50%-a szenved arthropathiában, ami viszonylag korai életkorban jelentkezhet. A hemophilia oka a VIII vagy a IX alvadási faktor hiánya (A vagy B hemophilia). A véralvadási zavar vérömleny térdízületet (hemarthrosist), másodlagosan duzzanatot, mozgáskorlátozottságot okozhat. A hemophilias betegek sikeresen kezelhetők RSO-val, és az antihemophilias faktor (AHF) dózisa csökkenthető. (3)

RADIOSYNOVIORTHEISIS (RSO) ALAPELVEI

Az RSO-ra béta-emissziós izotópokat használnak, melyeket kolloid formájában kell bejuttatni az ízületi üregbe, és minél kisebb kell legyen a nemkívánatos gamma-sugárzásuk. A synoviális membrán idegentestként kezeli a kolloidot, ezért fagocitózis indul be a felszíni sejtekben. A synovium mélyebb rétegeit, a porcok felszínét, a csontokat vagy a csontvelőt a radionuklid általában nem éri el. Ily módon a synoviális hártya szelektív besugárzása valósul meg, melynek hatására a sejtek nekrozisa következik be – ez egyben az inflammatorikus sejtek elpusztulását jelenti. (4)

Arthroscopos felvételeken és szövettani metszeteken megfigyelhető a gyulladással rétegek eltűnése, a csökkenő hipertrophia, a synoviális villusok visszahúzódása. Későbbiekben egy progresszív fibrózis indul meg, neovascularizációval, az ízületi folyadék csökkenésével. Néhány hónap alatt a mononuclearis beszűrődés teljesen visszahúzódik, és a felszínek fibrotizálódnak. Az újonnan képződött fibroticus szövetben immunológiai reakciók nem figyelhetők meg, így a klinikai tünetek hosszú időre visszahúzódhatnak. (5)

RSO INDIKÁCIÓK ÉS KONTRAINDIKÁCIÓK

Az rheumatoid arthritis (RA) szisztémás betegségként értelmezik, ezért kezelése is szisztémás, és a teljes szervezetet figyelembe kell venni a gyógyszerek adagolásánál. RSO-kezelések indikációját általában reumatológus határozza meg. Általános tapasztalat és a klinikai vizsgálatok is megerősítik, hogy a betegség korai szakaszában való radionuklid beavatkozás hatékonyabb, mint amikor már súlyos ízületi destruktívák vannak jelen. Ebből adódóan a Steinbrocker I-II stádiumban, amikor még minimálisak a csont és ízületi destruktívák – az RSO a leghatékonyabb. Ez érvényes az RA, OA, AP, SPA, PVNS, egyéb SNSA vagy hemophiliában jelentkező gonarthrosis esetében. (4) Ugyanakkor, hemophilia aktív (vérző) szakában nem javasolt a radioaktív synovectomia. (3)

Az RSO alapvető indikációja tehát, minden olyan krónikus synovitis, amely 3-6 hónapnál tovább fennáll, nem reagál a szokványosan alkalmazott kezelésekre, beleértve az 1-6 alkalombeli tartós hatású szteroid intra-artikuláris injekciót. Kontraindikációt képez a graviditás és laktáció, ízületi instabilitás, súlyos porc és csontdestruktív, vagy a kommunikáló Baker ciszta jelenléte. Az említett betegségeken kívül az RSO alkalmazható Morbus Reiterben, egyéb SNSA-ban, hydrops articulorum intermittensben, pyrophosphat arthropathiában, vagy olyan sebészi/arthroszkopos synovectomia utáni állapotokban, amikor recidiva jelentkezik, vagy az ízületi felszíneket nem sikerült teljes mértékben eltávolítani. Ebben az esetben előzetesen a többrekeszes ízület lehetőségét ki kell zárni a szövetnekrozisok elkerülése miatt. (6)

ALKALMAZOTT RADIONUKLIDOK

A 60-as években a leggyakrabban használt radiokolloid az arany (¹⁹⁸Au) volt. Lassan rájöttek, hogy a ¹⁹⁸Au sugárzásának a gamma-komponense az egész testet érinti, a nyirokkeringés révén pedig eléri a regionális nyirokcsomókat, vagy akár a májat és a lépét. Mára az aranykolloidokkal való kezelést teljesen mellőzték. A mellékhatásain okulva kezdték kifejleszteni az RSO-ra alkalmas radionuklidok egész sorát, figyelembe véve a humán ízületek és felszíneik nagyságát. A penetrációs képességük függvényében különböző ízületekre a megfelelő radiokolloid ajánlott.

Gyengébb béta-sugárzást és kisebb penetrációt mutató Erbium-169 (^{169}Er) alkalmazható a kéz és láb kis ízületeire. Hasonló módon, a közepes ízületekre (mint a csukló, váll, könyök, csípő) a Rhenium-186 (^{186}Re) lehet a legmegfelelőbb, mivel a nagy articulatiokra (például a térd) az erősebb penetrációjú Yttrium-90 (^{90}Y) szükséges. A Yttrium-90 kolloid lett a térd standard kezelésének a radiofarmakonja, hisz 3-11 mm-es áthatoló képessége ideális erre a nagyízületre. (7) Az utóbbi években számos modern, rövid felezési idejű radiokolloid került forgalomba, mint a Holmium-166, Rhenium-188, Samarium-153, vagy a rendkívül gyors felezési idejű Dysprosium-165.

A penetrációs készségük függvényében a nagy ízületekre ^{90}Y (11 mm), a ^{166}Ho (8,7 mm), ^{32}P (7,9 mm), ^{165}Dy (5,7 mm), közepes ízületekre ^{186}Re (3,7 mm), ^{153}Sm (3,1 mm), a kis ízületekre pedig a ^{169}Er (0,9 mm) a leggyakrabban hatásos. (7) A ^{188}Re -al (11 mm penetrációs készségű) a klinikai vizsgálatok még folyamatban vannak.

A ^{166}Ho , ^{32}P és a ^{165}Dy penetrációs készsége megközelelti az Yttrium-90 értékeit, ezért ezek a radiokolloidok is alkalmazhatók a nagy ízületek (például a térd) kezelésére. (8, 9) Olyan esetekben pedig, amikor a Rhenium-186 vagy más közepes ízületekre alkalmazott radionuklidok hatástalanoknak bizonyulnak (például vastag fibrines lerakódások miatt), az Yttrium-90 alkalmazható, az előírt elővigyázatosságok betartásával.

DOZÍROZÁS

A szükséges dózis meghatározása függ az ízület nagyságától, a gyulladással járó jelenségek intenzitásától, a fibrinlerakódások mértékétől. Arra is figyelemmel kell lenni, hogy az ízületi tokban milyen közegben oszlik meg a kolloid (vizes, zselatin, véres). Térd esetében általában 185 MBq (5 mCi) dózisú Yttrium-90 használatos. Feltételezik, hogy körülbelül 100 Gy/100 gram synoviális szövet az ideális dózismegoszlás, hogy optimális hatást érjünk el. Kis és közepes ízületekre ennél kisebb dózis is elégséges, például 50-100 MBq vagy 20-40 MBq. (10, 11, 12)

A csípőízülettel kapcsolatban megoszlanak a vélemények, egyesek a nagy ízületek közt sorolják fel, tény, hogy az ajánlott sugárdózis itt magasabb, például 111-185 MBq abban az esetben ha ^{186}Re -t alkalmazunk.

MELLÉKHATÁSOK

Ha technikailag megfelelően van az RSO végrehajtva, akkor mellékhatások általában nem észlelhetők. Renkivül ritka esetben (1/35 000) írtak le ízületi gyulladást, mely ritkább volt mint a kortikoszteroid injekciókkal. Az intra-articularis tű visszahúzásakor ajánlatos a szteroid-radiokolloid-anesztetikum kóktélt egy kis sóoldattal kimosni a tűből, hogy a szűrőszatoma-nekrozist megelőzzük. Ha az ízület anatomia vagy patológias sajátosságai miatt a radikolloid kijut az ízületi tokból, akkor

bőrnekrozisokat okozhat. különösen kell vigyázni a kis ízületek beinjekciójására, ezért ajánlott a fluoroszkopos vagy ultrahangos kontrol. (13, 14)

Átmeneti radiációs synovitis, vagy a beadás utáni lázas állapot fordulhat elő. A kristály-synovitis fellángolását is leírták, ahogy az immobilizáció is okozhat thrombózis-veszélyt és lymphoedemát.

GYAKORLATI KÉRDÉSEK

Ideális esetben együttműködés van a reumatológus, a nukleáris medicina-szakember és az ortopédus között a beteg előkészítésében az RSO-re. Általában a beteg szisztémás kezelést kap az alapbetegségére, ha lokális panaszai kifejezettek, 2-3 intra-artikuláris injekción átesett. Első lépésben kétoldali röntgen-felvételek készülnek, melyek során az indikációk és kontraindikációk tisztázásra kerülnek: ki kell zárni egy esetleges Baker cisztát vagy ízületi instabilitást. Kifejezett ízületi csontdestrukciók (Steinbrocker III-IV stádium) szintén kizárási kritériumot képeznek. Az ízületi viszonyok tisztázására ízületi UH (arthrosonographia), esetleg technéciumos szcintigráfia készülhet.

A kezelése előtt a legfontosabb kérdés a Baker ciszta (térd) vagy bursa subdeltoidea (váll) jelenlétének a kizárása. Ha a radiokolloid a Baker cisztába jut, az sugársynovitist idézhet elő a ciszta falának átszakadását eredményezheti, súlyos szövetnekrozisokat okozva. Egy 980 beteget felölelő vizsgálatban a Baker ciszta 25%-ban volt jelen. (7)

Az arthrosonographia elengedhetetlen a térd RSO előtt. Tekintettel a bonyolult anatómiai viszonyokra, a vállízületek RSO-ja előtt is ajánlott az ultrahang vizsgálat, ízület- vagy inszakadások, deltoid bursitis, kommunikáló ízület kizárása érdekében.

Tudva, hogy a legkisebb extra-articularis extravasatio súlyos szövetnekrozisokat adhat, az injekciós technika rendkívül fontos: a térd kivételével, minden ízületet radioscopos ellenőrzés alatt injekciójunk be. Ajánlott a kortikoszteroid beadása a radionukliddal egyidőben, hogy csökkentjük a radiációs synovitist.

A radiofarmakon beadása utáni disztribúciós szcintigrammal ellenőrizhető az egyenletes szétoszlás az ízületi tokban. Az RSO után az ízületeket immobilizálni kell, hogy a limfatikus keringés révén való szétoszlást megelőzzük.

Általában 4-6 hónapra van szükség az RSO teljes hatásának a kifejtésére. A tünetek ezen időszak alatt tovább is fennállhatnak, akár az ízületi folyadék (effusio) ismételt leszívására lehet szükség.

EREDMÉNYEK

Világviszonylatban nagyszámú radiációs synovectomiát hajtottak végre az 50-es évektől kezdődően. A legnagyobb tapasztalat az Yttrium-90 térdízületi alkalmazásá-

val kapcsolatban gyűlt össze. Az ízületi tünetek javulását 40-80%-ban jelentették. Az betegek 2 éves utánkövetése az ízületi gyulladásos jelek közel 40%-ban visszahúzódtak, a fájdalom 80%-ban csökkent, a mozgáskorlátozottság 70%-ban javult. A javulás a 3-4 év végén is észlelhető volt. A közepes ízületekre (csukló, könyök, váll, csípő) használt Rhenium-186 (^{186}Re) esetében 60-80%-kos javulás volt észlelhető, akárcsak az Erbium-169 (^{169}Er) kis ízületekben (elsősorban a kéz ujjjaiban) való alkalmazása esetében. Jó eredményeket jelentettek olyan polyarthrosis (OA) betegek esetében, akiknél a korábbi szteroid injekciózás hatástalannak bizonyult.

Radiosynoviorthesissel kezelt betegek ízületeit ellenőrizték radiológiailag egy évvel a kezelés után, és placebo csoporttal összehasonlítva. A placebo (fiziológiás NaCl) csoportban az ízületi állapotok romlását észlelték, az ízületi rés beszűkülésével, és az RA gyulladásos jeleinek a fennmaradásával. A radionukliddal (^{169}Er) kezelt csoportban a fibrózis és a gyulladásos tünetek hiánya volt észlelhető.

Mivel a radionuklidokat kolloidális formában adjuk be az ízületekbe, a részecskenagyságuk miatt jelentős ideig ott maradnak, és a szervezet más részei nincsenek sugárzásnak kitéve. Béta-emissziójuk révén nem jelentenek sugárveszélyt a környezetre. Ha a kezelés hatására nincs megfelelő eredmény, az eljárás 6 hónap múlva megismételhető. Kiváló eredményeket jelentenek a térd reRSO-jával kapcsolatban is.

KÖVETKEZTETÉSEK

A radiosynoviorthesis egy hatékony alternatív terápiás eljárás az olyan ízületek esetében, melyekben a tünetek krónikussá váltak, és külön kezelést igényelnek. Hosszú távon (3-4-10 év) hatékony az ízületi panaszok (fájdalom, gyulladás, mozgáskorlátozottság) csökkentésében, ugyanakkor szükség esetén ismételhető. Olyan betegeken is alkalmazható, akiknél egyéb kezelések ellenjavalltak, vagy a szisztémás-gyógyszeres terápiáknak már a mellékhatásai jelentkeznek. A radionuklidok fejlesztéséhez a magyar kutatás is jelentősen hozzájárul, hiszen az Izotóp Intézet és a Budai Irgalmasrendi Kórház együttműködésének eredményeképpen a Holmium-166 fitát a 26

órás felezési idejével, átlagosan 3,3 mm penetrációs képességével, és tiszta béta-sugárzásával a gyors felezési idejű radiofarmakonok sorában rendkívüli sikerekre számíthat. (8)

IRODALOM

1. *Fellinger K., Schmid J.*: Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. Z. Innere Medizin 1952. 33. 351-363.
2. *Delbarre F.* Stand der Radio-Synoviorthese 1977. Eular Bulletin 1978. 2. 251-255.
3. *Silva, M., Luck J. V. Jr.*: Chronic hemophilic synovitis: the role of radiosynovectomy. World Federation of Hemophilia (WFH) 2004.
4. *Szentesi M.*: Az Yttrium-99 radiosynoviorthesis eredményessége krónikus térdízületi synovitisok kezelésében. Kandidátusi értekezés 1994
5. *Szentesi M., Berkes I., Tanka D. et al.*: Az Yttrium-90 radiosynoviorthesis hatására bekövetkező makroszkópos és mikroszkópos változások rheumatoid arthritisben. Hung. Rev. Sports. Med. 1994. 35. 107-116.
6. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. Eur J Nucl Med 2003. 30.12-6.
7. *Fisher M, Modder G.* Radionuclide therapy of inflammatory joint disease. Nucl Med Commun 2002. 23.216-20..
8. *Szentesi M., Takács S., Farbakó Zs., et al.*: Radiosynoviorthesis with ^{166}Ho -phytate – First clinical results. Phase I-IIa, randomized, increasing dosage, single-blind, placebo-controlled comparative study. Nucl. Med. Rev. 2003. 6. 83.
9. *Papp I., Szentesi M.*: Krónikus exudatív ízületi synovitisok kezelése radiosynoviorthesissel. Praxis, 2010 19. 43-50.
10. *Hagena FW.* Radiosynoviorthesis with Y90 of the knee joint polyarthrititis. Fortschr Med 1982. 100.1673-7.
11. *Kampen WW et al.* Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow-up study. Nucl Med Commun 2001. 22239-46.
12. *Boussina I et al.* A double-blind study of erbium-169 synoviorthesis in rheumatoid digital joints. Results after one year. Scand J Rheumatol 1979. 8.71-4.
13. *Papp I., Szentesi M.*: Radiációs synovectomia. Egy hatékony módszer a krónikus ízületi gyulladások kezelésére. Praxis, 2010 19. 41-4
14. *Papp I., Szentesi M.*: Krónikus exudatív ízületi synovitisok kezelése radiosynoviorthesissel. Praxis, 2010 19. 43-50.