

<p><i>Diese Publikation gibt eine Übersicht zu wichtigen Studien zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Ra-224-Therapie im Vergleich zu klassischen Therapieformen des Morbus Bechterew.</i></p> <p><i>(Anmerkung der Redaktion)</i></p>	<p>Ü Ra-224 zur internen Strahlentherapie der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) - eine Alternative zur Chemotherapie?</p> <p>Ra-224 for Internal Radiation Therapy of Spondylitis Ankylosans (Bechterew's Disease) - an Alternative for Chemotherapy?</p> <p>B. Glöbel (FR 3.6 Biophysik und Physikal. Grundlagen der Medizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar)</p> <p><u>Aus:</u> NUC Compact 16 (1985) 272-277</p>
--	---

Redaktionelle Vorbemerkung:

Der folgende Text ist eine wortgetreue Wiedergabe der Originalpublikation. Wichtige Aussagen wurden durch Randlinien hervorgehoben. Eine Kopie des Originales stellen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Die Häufigkeit der Erkrankung Spondylitis ankylosans (Sp. a.) in der europäischen Bevölkerung liegt bei 0,08% [5, 10, 22, 48]. Die Behandlung der Sp. a. war bis vor 30 Jahren rein symptomatisch ausgerichtet und nicht selten durch eine Polypragmasie charakterisiert. Erst in den letzten drei Dezennien zeichnen sich feststehende und bewährte Behandlungsmethoden ab. Bei der rein entzündlichen Verlaufsform und auch den übrigen entzündlich-knöchernen Mischformen der Sp. a. sind zunächst antirheumatische Medikamente (Indometacin, Voltaren, Brufen, Tolectin u. a.) unter strenger Vermeidung von Kortikosteroidpräparaten indiziert.

Bleibt bei der antiphlogistischen und analgetischen Behandlung auf die Dauer der gewünschte Erfolg und ihre anfängliche Wirksamkeit nach einigen Monaten aus bzw. treten Nebenwirkungen und Unverträglichkeitserscheinungen auf, so sollte rechtzeitig auf die interne Strahlentherapie mit Ra-224 übergegangen werden.

Tab. 1: Therapeutische Möglichkeiten bei Spondylitis ankylosans

Tab. 1: Therapy of spondylitis ankylosans

[6, 11, 15, 25, 34, 35, 42]

- a) Bewegungstherapie: Atemübungen, Sport, ...
- b) Physikalische Therapie: Badekuren, Radonbäder, ...

- c) 1. Phenylbutazon und Derivate
 - 2. Chlorochin
 - 3. D-Penicillamin
 - 4. Goldpräparate
 - 5. Antimetaboliten
 - 6. Kortikosteroide
 - 7. Indometazin und Derivate
 - 8. Neuentwicklungen
 - d) Interne Bestrahlung mit Ra-224
 - e) Externe Röntgenbestrahlung
 - f) Orthopädische Maßnahmen
-

In eine Risiko-Nutzen-Überlegung zur Ra-224-Therapie muß der kritische Vergleich mit anderen Therapieformen einbezogen werden. Die gebräuchlichen therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der Sp. a. sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Eine echte „kausale Therapie“ ist bis heute nicht bekannt, da wir die sichere Ursache der Sp. a. noch nicht kennen.

Die angegebene Reihenfolge soll nicht als Bewertung gedeutet werden, obgleich in vielen Fällen wohl zunächst die weniger eingreifenden Therapien unter a) und b) bevorzugt und später mit c) und d) kombiniert werden. Die unter e) und f) angegebenen Maßnahmen werden erst bei schwierigen Fällen eingesetzt.

Die Strahlentherapie kann bei Risiko-Nutzen-Überlegungen nur mit den Therapieformen verglichen werden, die vergleichbare Nutzen und Risiken beinhalten. Daher scheint es heute sinnvoll zu sein, die medikamentöse Therapie der Sp. a. mit der Strahlentherapie zu vergleichen.

Da Bewegungstherapie und physikalische Therapie nicht mit besonderen Risiken verbunden sind, können sie uneingeschränkt empfohlen werden. Orthopädische und chirurgische Maßnahmen werden meist nur dann zu Anwendung gelangen, wenn alle anderen Bemühungen versagt haben, sind also ohne echte Alternativen.

Nutzen und Risiken der medikamentösen Therapie

Die Sp. a. ist ein klinisch sehr vielgestaltiges Leiden [44], das häufig einen sehr differenzierten Einsatz von Medikamenten notwendig macht; jedoch losgelöst hiervon haben sich in den vergangenen Jahren Grundschemen der medikamentösen Therapie herausgebildet, die in den meisten Fällen zur Anwendung kommen.

Folgende Medikamentengruppen werden überwiegend zur Therapie der Sp. a. verwendet:

- 1. Nichtsteroidale Antiphlogistica
- 2. Kortikoide
- 3. Goldsalze
- 4. D-Penicillamin

- 5. Antimetaboliten
- 6. Neuentwicklungen

Diese Medikamentengruppen dienen zur Entzündungshemmung oder der Schmerzbekämpfung. Der hohe Nutzen für den Patienten mit Sp. a. besteht darin, daß er sich ohne oder zumindest mit weniger Schmerzen bewegen kann.

Zum Vergleich mit der Strahlenbehandlung sollen die unter 1., 4. und 6. angeführten Substanzen herangezogen werden, da Goldsalze und Antimetaboliten in ihrer Nebenwirkungsquote und dem Schweregrad der Nebenwirkungen so hoch liegen, daß ihnen in jedem Fall eine Strahlentherapie vorzuziehen ist. Kortikoide eignen sich nicht zur Dauertherapie, sind jedoch bei akuten Prozessen mit gutem Erfolg anwendbar.

Eine zahlenmäßige Erfassung und Bewertung der Risiken ist in einfacher Form nicht ohne weiteres durchführbar. Es muß zwischen schwerwiegenden und anderen Risiken unterschieden werden, denn sie sollen weiter unten mit den Risiken der Strahlentherapie verglichen werden. Das sind im wesentlichen Leukämie und Knochenkrebs neben den weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Iridozyklitis und Leberparenchymschädigungen.

Wesentliche Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie der Sp. a. sind folgende [45]:

- Gastrointestinaltrakt:
Ulzera, Darmperforationen, Darmblutungen
- Nieren:
Natrium-Retention, Ödeme, Hämaturie, Papillennekrose
- Gerinnungssystem:
Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Blutbildendes System:
Agranulozytose bis zum aplastischen Syndrom

Diese unerwünschten Nebenwirkungen sind überwiegend durch den Wirkungsmechanismus der Präparate bedingt wie z. B. Prostaglandinsynthese-Hemmung. Ein Teil ist präparatespezifisch.

Tab. 2: Literaturübersicht über Nebenwirkungshäufigkeit nichtsteroidaler Medikamente zur Therapie der Sp. a.

Tab. 2: Survey of the literature concerning the frequency of drug side effects during therapy of sp. a.

Autor Besserung [%]	Präparat Todesfälle [%]	Jahr	Anzahl der Patienten	Nebenwir- kungen [%]	Abbruch der Therapie [%]
Weber 5,0	Phenylbutazon -	1983 0,02	-	20,0	

Literatur Glöbel

Mauer	Phenylbutazon -	1955 0,6	3934	39,0	-
Ando 5,0	Piroxicam 75	-	1983	73184	16,4
Braun	Verschiedene -	-	1983	-	9,3 - 9,1 -
Muehlke 94	D-Penicillamin -	-	1977	738	15,0 6,5
Mason 5,4	Ketoprofen 78,5	-	1977	4107	16,2
Taminier 70	Ketoprofen (oral) -	-	1979	12509	17,2 1,0
Taminier 70	Ketoprofen (rectal) -	-	1979	10699	8,3 1,0
Kaller 1,0	Ketoprofen 80	-	1979	6000	10,0
Ehrlich 11,0	Tolmetin 70	-	1975	420	20,0
Abele 3,6	Lonazolac-Ca 83	-	1981	1002	12,6
Wassner 8,6	Verschiedene -	-	1982	65	15,0
Bach 5,5	Kebuzon 88	-	1977	218	20,2
Doury 5,3	Ketoprofen 65	-	1973	206	14,5

Die Tabelle 2 enthält eine Zusammenstellung über die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Sp. a. sowie über positive Wirkungen.

In den Vergleich mit den Risiken der Strahlentherapie sollten letztlich nur Nebenwirkungen einbezogen werden, die bleibende Schädigungen hervorrufen oder gar tödlich verlaufen.

In Tabelle 2 findet sich eine repräsentative Auswahl der Ergebnisse von Arbeiten, in denen jeweils mehr als 50 Patienten untersucht wurden. MAUER berichtete 1955 von Todesfällen nach Phenylbutazonanwendung, ebenso WEBER, 1983. Neuere Arbeiten, die sich zum Teil auch mit Neuentwicklungen befassen, die Phenylbutazon ersetzen sollten, berichten nicht mehr von Todesfällen, obwohl auch hier angenommen werden muß, daß sie vorkommen. Einerseits wird ein Patient im Verlaufe seiner Erkrankung an Sp. a. heute meist mit mehreren Präparaten behandelt, so daß eine bleibende Nebenwirkung nicht mehr sicher einem Präparat zugeordnet werden kann, und andererseits wird beispielsweise der Tod eines Patienten nach operativer Behandlung eines Magendurchbruchs wahrscheinlich als Operationsrisiko gewertet und

nicht als Nebenwirkung eines Medikamentes. Gleichwohl ist jedoch der Anlaß zu einer Operation hier die Nebenwirkung eines Medikamentes. Systematische Untersuchungen auf diesem Gebiet fehlen uns bis heute.

Nutzen und Risiken der Strahlentherapie

Zur Therapie der Sp. a. kommt perkutane Bestrahlung oder parenterale Behandlung mit radioaktiven Stoffen in Frage. Der Erfolg besteht in einer oft Jahre anhaltenden Schmerzbefreiung oder zumindest Linderung [4, 23, 36, 43, 54].

Das eigentliche Risiko der Strahlentherapie besteht in der Induktion von Leukämie bzw. Krebs. In der folgenden Tabelle 3 sind aus der Literatur einige Informationen zusammengestellt, aus denen der Therapieerfolg, die Strahlendosis und das Risiko abgeleitet werden können.

Aus den vorliegenden Angaben kann ein mögliches erhöhtes Risiko für Leukämieerzeugung nur für die Röntgenbestrahlung abgeleitet werden, für Strahlendosen von 400 bis einige tausend rad. Ein möglicherweise nachweisbares Risiko der Erzeugung von Knochensarkomen zeigt sich nur bei der aus heutiger Sicht falschen Anwendung von Peteosthor-(Pt-Ra-224), wobei neben den sehr hohen Dosen von 200 rad und mehr berücksichtigt werden muß, daß diese Therapie meist öfter wiederholt wurde, somit ein Vielfaches dieser Dosis angenommen werden kann und möglicherweise langlebige Verunreinigungen etwa durch Ra-226, Th-228, Pb-810 und ähnliche Nuklide die angegebene Strahlendosis weiter erhöht haben.

Die Peteosthortherapie wurde zusätzlich meist im Jugend- oder gar Kindesalter vorgenommen, was nach heutigem Kenntnisstand infolge des noch nicht abgeschlossenen Knochenwachstums kontraindiziert ist. Ra-224 wurde hierbei analog zu Calcium überwiegend in den noch wachsenden Knochenpartien eingelagert, hat daher die Strahlendosis gerade an unerwünschten Stellen deponiert. Weiterhin ist kolloidales Platin und Eosin mit appliziert worden, über deren Schädlichkeit, auch synergistischer Art, wir kaum sichere Kenntnisse haben. Die Ra-224 Therapie in Form von Peteosthoranwendung muß bei der Risikoabschätzung gesondert bewertet werden. Sie ist mit der heute praktizierten Ra-224 Therapie mit Präparaten hoher Reinheit in niedriger Dosierung nicht vergleichbar.

Tab. 3: Ergebnisse und Risiken der Strahlentherapie bei Sp. a.

Tab. 3: Results and risk of radiation therapy in sp. a. according to the literature

Autor Risiken	Jahr Risiken	Strahlen- quelle	Dosis [rad]	Anzahl Patienten	Besserung [%]	
Leukämie [%]	Knochenkrebs [%]					
Scherer	1976 -	Röntgen	300 - 500	-	80	-
Windeyer 0,2	1978 -	Röntgen	2000	1432	70	
Haase 0,2	1982 -	Röntgen	300 - 2000	1957	65 - 89	
Haase	1982 -	Ra-224	56	357	95	-

Literatur Glöbel

Smith 0,1	1982 -	Röntgen	320	14111	-	
Spiess	1978 0,6	Pt-Ra-224	200 - 400*	1809	-	-
Bertrand 0	1978 0	Pt-Ra-224	200 - 400*	60	65 - 90	
Schales 0	1978 0	Ra-224	90	1823	-	
Mays	1978 0	Ra-224		1170	-	-
Schmitt 0	1978 0	Ra-224	56	129	79,5	
Wick	1983 (0,2)	Ra-224	60 - 140	1531	-	-
Schmitt 0	1983 0	Ra-224	56	250	70	
Koch 0	1978 0	Ra-224	56	940	97	
Rudolph 0	1982 0	Ra-224	90	181	-	
Laschner	1969 -	Ra-224	90	540	92	-

* Durch zum Teil mehrfache Wiederholung der Behandlung kann die gesamte Dosis weit über 400 rad gelegen haben.

Die Angaben von WICK, 1983, bei Ra-224 beruhen auf drei Fällen, wobei nur ein Knochensarkom neben 2 Tumoren des Knochenmarks beobachtet wurden, die als „untypisch“ für Ra-224 zu betrachten sind. Ein einzelner beobachteter Fall von Knochensarkom nach Ra-224-Behandlung kann jedoch statistisch nicht ausgewertet werden, insbesondere wenn berücksichtigt wird, daß die spontane Häufigkeit des Knochensarkoms für diese Gruppe von 1531 Patienten in 17 Jahren Beobachtungszeit bei 0,4 - 0,6 Fällen liegen würde [54]. In Tabelle 3 ist bei WICK, 1983, die Zahl 0,2% tödlicher Komplikationen in Klammern gesetzt, da bisher kein Todesfall durch Ra-224 nachgewiesen wurde. Vermutungen sollten bei Risikobetrachtungen außer acht gelassen werden.

Dosierung des Ra-224

Heute ist es üblich bzw. wird empfohlen, Ra-224 in der Dosierung 10 x 28 µCi anzuwenden und diese Dosis über 10 Wochen verteilt zu applizieren. Aufgrund seiner relativ kurzen physikalischen Halbwertszeit

Beide über 10 Wochen vor dem zu applizieren Zeitpunkt einer relativ kurzen physikalischen Halbwertszeit von 3,64 Tagen erreicht Ra-224 nicht die Gleichgewichtsverteilung wie Calcium oder Ra-226 im Knochen, für die eine effektive Halbwertszeit von etwa 30 Jahren für den langsam austauschenden Teil angegeben wird. Weiterhin wird die Strahlendosis fast ausschließlich von den Alpha-Strahlen verursacht, für die eine Reichweite von etwa 10 µm im Gewebe eingesetzt werden muß. Die Strahlendosis durch Ra-224 wird also überwiegend in den Knochenregionen deponiert, in denen Umbauvorgänge, gleichgültig aus welchem Grund, ablaufen. Unter Berücksichtigung der Stoffwechelvorgänge [13, 19, 27, 37, 39, 50] wurde für stoffwechselaktive Knochenoberflächen (bone-line-cells) ein Dosisfaktor von 1,5 bis 1,77 rad/µCi Ra-224 ermittelt. Für den gesamten übrigen weniger stoffwechselaktiven Knochen ergibt sich ein Dosisfaktor von etwa 0,2 rad pro µCi Ra-224. Nach MARSHALL, 1978, zerfallen 17% des applizierten Ra-224 in Weichteilgewebe. Unter der Annahme homogener Verteilung würde für den Restkörper außerhalb des Knochens demnach eine Strahlendosis von maximal 48 rad resultieren.

Das heute üblicherweise der Strahlung zugeordnete Risiko für das Knochenmark und den Knochen hat folgende Zahlenwerte [19]:

Leukämie: 2 E - 5 pro rad

Knochensarkom: 5 E - 6 pro rad

Diskussion

Aus heutiger Sicht ist die Behandlung der Sp. a. durch mehrere Maßnahmen möglich. Erstes Ziel ist es, die Beweglichkeit der befallenen Gelenke so lange wie möglich zu erhalten. Dies wird im allgemeinen durch Bewegungsbehandlung und physikalische Therapie erreicht. Weitere Formen der Behandlung sind medikamentöse Therapie und Strahlentherapie.

Diese sind in ihrer Wirksamkeit vergleichbar. Beide führen in vergleichbar hohem Prozentsatz von 70-95% der Patienten zu Schmerzfreiheit bis wesentlicher Besserung. Sie beinhalten jedoch unterschiedliche Risiken. Die medikamentöse Therapie [16, 35] verursacht überwiegend Störungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes wie Blutungen, Ulzera und Perforationen. Nach Absetzen der Medikation sind diese meist reversibel, können aber auch letal verlaufen [16, 30]. Zuverlässiges Zahlenmaterial liegt uns hier nicht vor. Sind operative Maßnahmen erforderlich, so sind die Risiken dieser Eingriffe als Risiko der medikamentösen Behandlung aufzufassen. Operationsrisiken und Risiken der Anästhesie liegen für tödliche Komplikationen bei Magen-Darm-Operationen bei 0,5 - 17,3% [29]. Daneben wird auch über Leberschäden berichtet, jedoch ohne Angabe von Häufigkeiten oder Verlauf [16, 35].

Das Strahlenrisiko ist im Falle der Sp. a.-Behandlung, wie auch in zahlreichen anderen Fällen, zahlenmäßig besser untersucht und angebar. Wesentliche Risiken sind hier die Entstehung von Leukämie und von Knochensarkomen. In Tabelle 4 sind die Therapieformen, Therapieerfolge und Risiken einander gegenübergestellt, wie sie aus den Tabellen 2 und 3 ableitbar sind, wenn wir annehmen, daß die Leukämie fast zu 100% tödlich verläuft und bei Knochenkrebs in 50% der Fälle mit letalem Ausgang gerechnet werden muß.

Aus den zusammengestellten Informationen kann geschlossen werden, daß die externe Röntgentherapie der Sp. a. heute wohl nicht mehr empfohlen werden kann, da ein Anstieg der Leukämiehäufigkeit in diesem Patientengut als sicher gelten muß. Das Risiko liegt bei 1 bis 2 E -3, scheint dosisabhängig zu sein und kann mit einer Latenzzeit bis zu 20 Jahren nach Bestrahlung auftreten. Die Herddosen betragen 400 bis 2000 rad, wobei die Knochenmarkdosis mit 50 - 70% von diesen Zahlenwerten angenommen werden kann. Bei älteren Patienten wäre diese Behandlungsart möglicherweise immer noch zu empfehlen, wenn nicht die parenterale Therapie mit Ra-224 zur Verfügung stünde. Diese ist auf Grund der geringeren Risiken unbedingt der externen Röntgentherapie vorzuziehen. Die Knochenmarkdosis beträgt nach Applikation von 10 x 28 µCi Ra-224 in wöchentlichem Abstand 56 rad. Auf der Knochenoberfläche bis etwa 10 µm Tiefe und auch im angrenzenden Knochenmark bis 10 µm Tiefe beträgt die Strahlendosis durch die Alpha-Teilchen 420 rad [27, 37, 39, 50].

Hier zeigt sich der wesentliche Unterschied zwischen externer Röntgenbestrahlung und parenteraler Ra-224 Therapie. Das Targetgewebe, die Zonen vermehrten Calciumaustausches wird von Ra-224 auf Grund der chemischen Ähnlichkeit beider Elemente vergleichsweise selektiv aufgesucht und infolge der geringen Reichweite

der Alpha-Strahlung nahezu selektiv bestrahlt. Dies kann durch externe Röntgentherapie auch nicht annähernd erreicht werden. Stets wird hier auch umliegendes, gesundes Gewebe mitbestrahlt. Die Erhöhung der Leukämierate ist auf diese Tatsache zurückzuführen. Im Rahmen der Peteosthortherapie finden sich geringe Erfolge und höhere Risiken, was einerseits auf falsche Indikationsstellung bei jungen Patienten und ungünstige Auswahl der Fälle zurückzuführen ist und andererseits auf zu hohe Dosierung.

Der in den vergangenen Jahren häufig vertretene Ansicht, die Ra-224 Therapie sei nur bei Versagen aller anderen Therapieformen einzusetzen, muß hier entgegengehalten werden, daß die medikamentöse Therapie der Sp. a. auch bei Einsatz von neueren Präparaten wie Piroxicam oder Ketoprofen nicht ohne Risiko bei vergleichbarer Wirksamkeit ist. Beispielsweise eine Magen- oder Darmperforation, die ja operativ behandelt werden muß, stellt sicher ein beträchtliches Risiko auch für das Leben des Patienten dar.

Das Strahlenrisiko für die Entstehung von Knochensarkomen bei einer Knochendosis von etwa 200 - 400 rad wie für die Ra-Therapie mit Peteosthor ermittelt, ist mit 0,16% angegeben [20].

Die Applikation von 10 x 28 µCi Ra-224 wie heute praktiziert, führt zu einer Knochendosis von im Mittel 56 rad. Bisher ist in dieser Gruppe von Patienten nur 1 Knochensarkom mitgeteilt worden bei 0,4 - 0,6 erwarteten spontanen Fällen.

Tab. 4: Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie der Sp. a. im Vergleich

Tab. 4: Comparison of drug therapy and radiation therapy in sp. a.

[%]	Medikamente (siehe Tab.2)	Externes Röntgen (siehe Tab. 3)	Peteosthor > 200 rad (siehe Tab.3)	Ra-224 parenteral (siehe Tab. 3)
Wesentliche Besserung	70 - 95	70 - 80	0 - 70	65 - 97
Nebenwirkungen allgemein	15	selten	--	selten
Nebenwirkungen mit Therapieabbruch	5	--	--	--
Todesfälle Medikamente	0,04 - 0,6	0,1 - 0,2		
Todesfälle Strahlentherapie (Leukämie, Knochensarkome)			0,3	0,1

Es scheint heute vernünftig zu sein, eine lineare Extrapolation zu niedrigen Dosen hin vorzunehmen, wenn das Risiko der Ra-224-Therapie abgeschätzt werden soll. Dabei ergeben sich Zahlenwerte, die im Bereich der spontanen Risiken liegen. Eine Möglichkeit der experimentellen Bestimmung des Risikos ist daher grundsätzlich nicht möglich. Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie mit Ra-224 in einer Dosierung von 280 µCi sind daher nach heutigem Kenntnisstand mit vergleichbaren Risiken behaftet.

Zusammenfassung

Dem Ra-224 in der heute vorliegenden Form hoher Radionuklidreinheit in einer Dosierung von 280 µCi Ge-

Literatur Glöbel

samtaktivität sollte in der Therapie der Sp. a. ein Platz neben den nichtsteroidalen antirheumatischen Medikamenten eingeräumt werden. Bei vergleichbarer Wirksamkeit und auch vergleichbarem Risiko besitzt diese Substanz den Vorteil der Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten, da er nicht mit den doch relativ häufigen und belastenden Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie konfrontiert wird. Ein psychologischer Nachteil haftet der Ra-224-Therapie an. Er resultiert aus den weniger positiven Erfahrungen mit der Peteosthortherapie und der Anwendung externer Röntgenstrahlung. Letztlich besteht bei der Ra-224-Therapie eine hohe Sicherheit bei der Dosierung durch den Arzt. Eine Überdosierung durch den Patienten, die zu ver-

mehrten und möglicherweise auch schweren Nebenwirkungen führen kann, wie dies bei der medikamentösen Therapie möglich ist, kann hier ausgeschlossen werden. Es sollte in Zukunft vermieden werden, die mit falscher Indikation und zu hoher Dosierung durchgeführte Peteosthortherapie mit der Ra-224-Therapie zu vergleichen. Nach sorgfältiger Untersuchung der Verlaufsform der Erkrankung, Anfertigung eines Knochenszintigramms zur Erfolgsabschätzung der Ra-224 Anreicherung im Targetgewebe und Verwendung von Ra-224 hoher Radionuklidreinheit sind bisher schwere Nebenwirkungen nicht nachgewiesen worden.

Karteistichwörter

Spondylitis ankylosans, Therapie, Medikamente, Ra-224

Summary

For therapy of spondylitis ankylosans (Sp. a.) nowadays Ra-224 of high radionuclide purity in a dosage of 280 μCi total activity should be given a place beside the non-steroidal antirheumatic drugs. With comparable therapeutic efficacy and risk this substance has the advantage of improving the patients' quality of life without the relatively frequent and strained side effects of drug therapy. However, Ra-224 therapy has still a psychological disadvantage resulting from less positive experience with peteosthor therapy and application of external X-ray radiation. Ra-224 therapy is very safe concerning dosage by the physician, compared to drug therapy and overdosage by the patient is impossible. In future a comparison between Ra-224 therapy and peteosthor therapy performed with false indication and overdosage should be avoided. After careful examination of the type of the disease including a bone scan for evaluating the potential therapeutic success, up to now after application of Ra-224 of high radionuclide purity no severe side effects could be reported.

Key words

Spondylitis ankylosans, drug therapy, radiation therapy, Ra-224

Literatur/References

- [1] ABLE, J., E. G. BRUCKSCHEN, F. HENZE: Ergebnisse einer Feldstudie mit Lonazolac-Ca (Irritren), einem neuen nicht steroidal Antiphlogistikum/Antirheumatikum. Therapiewoche 31(1981): 5895
- [2] ANGO, G., J. G. LOMBARDINO: Piroxicam - A literature review of new results from laboratory and clinical studies. Medical Department 3 (1976): 23
- [3] BACH, G.L.: Ketophenylbutazon (Kebuzon), ein wirksames nichtsteroidales symptomatisches Antirheumatikum. Therapiewoche 27 (1977): 253
- [4] BERTRAND, H., B. LEGRAS, J. MARTIN: Use of Ra-224 in the treatment of ankylosing spondylitis and rheumatoid synovitis. Health Physics 35 (1978): 91
- [5] DE BLECOURT, J. J.: 533 patients with ankylosing spondylitis, seen and followed in the period to 1971. Ann. Rheum. Dis. 32 (1973): 383
- [6] CALIN, A., S. MARKS: Die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis. Eular Verlag, Basel 3 (1982): 200
- [7] DELIKAN, O.: Quality control in the production process and purity of 224-Ra injection. In: Biological

Literatur Glöbel

- Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978): 44
- [8] DOURY, P., S. PATTIN: Untersuchung eines neuen Antiphlogistikums; das Ketoprofen in der Rheumatologie. „R“ Rheumatologie 3 (1978): 185
- [9] EHRLICH, G. E., Th. R. HOBBS, L. J. CORDREY, D. HAMATRY: Tolmetin zur Langzeitbehandlung der chronischen Polyarthrit. In: Tolmetin (Hrsg.: J. R. Ward), Excerpta Medica Amsterdam (1977): 77
- [10]ERLEE, T. J., D., E. F. DRION: Hereditary factors in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 20 (1961): 215
- [11]FELLMANN, N.: Die heutige Behandlung der Spondylitis ankylopoetica. Rundschau Med. (PRAXIS) 67 (1978): 937
- [12]FLURY, W.: Nebenwirkungen der medikamentösen Immunsuppression. Therapeutische Umschau 2 (1979): 391
- [13]GRILLMAIER, R., H. MUTH, E. OBERHAUSEN: Untersuchungen zum Stoffwechsel des Radium-224 (ThX) und Abschätzung der Strahlendosen bei therapeutischer Anwendung. Biophysik 4 (1968): 266
- [14]HASSE, W.: Strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Bechterew. Therapiewoche 32 (1982): 4817
- [15]HARTL, P. W.: Ankylosierende Spondylitis. Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing (1982)
- [16]HEINTZ, R.: Erkrankungen durch Arzneimittel. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage (1978)
- [17]HULAND, H.: Therapie der Spondylitis ankylosans (M. Bechterew). Internistische Praxis 22 (1982): 531
- [18]HUSKISSON, E. C.: Piroxicam - a new therapy of ankylosing spondylitis. Clin. Rheum. Dis. 3 (1979): 381
- [19]ICRP 26: Empfehlungen der Int. Strahlenschutzkommission. G. Fischer Verlag, Stuttgart (1978)
- [20]JACOBI, W., H. G. PARETZKE, U. H. EHLING: Strahlenexposition und Strahlenrisiko der Bevölkerung. GSF-Bericht (1981): 710
- [21]KALLER, H. u. a.: Zur medikamentösen Behandlung: Erfahrungen mit Ketoprofen. Therapiewoche 29 (1979): 87
- [22]KELLGREN, J. H.: (Heberden Oration 1963) The epidemiology of rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. 23 (1964): 109
- [23]KOCH, W.: Indikationsstellung und Ergebnisse einer Radium-224-(Thorium X-)-Therapie der Spondylitis ankylopoetica (Sp. a.). F. Enke-Verlag, Stuttgart, Z. Orthop. 166 (1978): 608
- [24]KOCH, W.: Indication for 224-Ra-Therapy in ankylosing spondylitis. In: Biological Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978): 21
- [25]KRÜGER, H. H.: Die Problematik der Therapie der entzündlichen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Der Praktische Arzt 16 (1981): 2074
- [26]LASCHNER, W., H. RÖHLIG, K. H. SCHÜLER: Thorium X-Behandlung der Spondylarthrit. ankylopoetica. Wiss. Z. d. Karl-Marx-Universität Leipzig 18 (1969): 170
- [27]MARSCHALL, J. H., P. G. GROER. R. A. SCHLENKER: Dose to endosteal cells and relative distribution factors for Ra-224 and Pu-239 compared to Ra-226. Health Physics 35 (1978): 91

- [28]MASON, J., M. S. BOLTON: A general practice assessment of Alrheumat (Ketoprofen) in the treatment of rheumatic conditions. Brit. J. Clin. Pract. 5 (1977):127
- [29]MATTIG, W.: Komplikationsdichte ärztlicher Eingriffe. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1983)
- [30]MAUER, E. F.: The toxic effects of phenybutazone (Butazolidin). New Engl. J. Med. 6 (1955): 1352
- [31]MAYS, C. W.: Addendum to the previous paper: Risk to bone from present 224-Ra therapy. In: Biological Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978): 37
- [32]MAYS, C. W.. H. SPIESS: Bone sarcoma risks to man from 224-Ra, 226-Ra and 239-Pu. In: Biological Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978): 168
- [33]MIEHLKE, K.: Was hat sich bewährt in der Rheumatherapie? - Penicillamin. Therapiewoche 1 (1977): 286
- [34]MOESCHLIN, S.: Therapiefibel der Inneren Medizin. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1976)
- [35]MOREK, H., H. LIEKFELD, L. SCHNEIDER: Offizinpharmazie 4, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1982)
- [36]MÜLLER, A., H. G. EBERT: Biological Effects of Ra-224, Martinus Nijhoff Medical Divison, The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978)
- [37]OBERHAUSEN, E.: Die Strahlendosis und deren zeitlicher Verlauf nach Inkorporation von Radium 226 und Radium 224 (ThX-Therapie), In: Biophysikalische Probleme der Strahlenwirkung (Hrsg.: H. Muth) G. Thieme Verlag, Stuttgart (1966): 22
- [38]PITTS, N. E.: Übersicht über die mit Pricicam in klinischen Untersuchungen gewonnenen Erfahrungen. Akt. Rheumatol. 7 (1980): 53
- [39]RAJESWKI, B., H. MUTH: Untersuchungen zum Problem der Radiumvergiftung VI. Die Ausscheidung radioaktiver Substanz aus dem menschlichen Körper. Strahlentherapie 88 (1952): 261
- [40]RUDOLPH, F., H. SALEWSKI, J. FRANKE: Spätschäden nach Thorium X-Behandlung (Radium 224) des Morbus Bechterew? 6. Beitr. Orthop. u. Traumatol. 29 (1982): 212
- [41]SCHALES, F.: Problems and results of a new follow-up study - 224-Ra in adult ankylosing spondylitis patients. In: Biological Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978): 21
- [42]SCHATTENKIRCHNER, M., H. MÜLLER-FASSBENDER: Die Behandlung der Spondylitis anklyosans (Morbus Bechterew). Intern. Welt 12 (1979): 406
- [43]SCHERER, E.: Strahlentherapie Radiologische Onkologie. Springer Verlag, Heidelberg 2 (1976): 356
- [44]SCHILLING, F.: Die Spondylitis ankylosans (sog. Bechterewsche Krankheit) - eine aktuelle Übersicht. Immunität und Infektion 9 (1981): 190
- [45]SCHÖNHOFER, R.: Erwünschte und unerwünschte Wirkungen der nicht steroidaln Antirheumatika. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1979)
- [46]SCHMITT, E.: Therapeutical results in a follow-up study 224-Ra-Therapy of ankylosing spondylitis. In: Biological Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague/Boston for The Commission of The European Communities (1978): 50-59
- [47]SCHMITT, E., C. RÜCKBEIL, R.R. WICK: Long-Term Clinical Investigation of Patients with ankylosing spondylitis treated with 224-Ra. In: Health Physics (Hrsg.: J. Rundo, R. Failla, R. A. Schlenker) Pergamon Press, New York (1983):198

Literatur Glöbel

- [48]SCHMORL, G., H. JUNGHANNS: Die gesunde und kranke Wirbelsäule im Röntgenbild. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. (1953)
- [49]SMITH, P. G., RICHARD, DOLL: Clinical Research. Brit. Med. J. 3 (1982): 446
- [50]SPIESS, H.: Clinical experience concerning late effects and risks of 224-Ra. In: Biological Effects of 224-Ra (Hrsg.: Müller, W. A., H. G. Ebert) Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague/Boston for The Commission of the European Communities (1978):102
- [51]WASNER, C., M.C. BRITTON, R. G. KRAINES, R. L. KAYE, A. M. BOBROVE, J. F. FRIES: Steroidfreie Antiphlogistika bei primär-chronischer Polyarthritits und Spondylitis ankylosans. J. Amer. Med. Ass. - D 15 (1982): 239
- [52]WASNER, C., M. C. BRITTON, R. G. KRAINES, R. KAYE, A. M. BOBROVE, J. F. FRIES: Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. J. Amer. Med. Ass. 13 (1981): 2168
- [53]WEBER, E.: Taschenbuch der unerwünschten Arzneiwirkungen. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1983)
- [54]WICK, R.R., W. GÖSSNER: Follow-up Study of late Effects in 224-Ra treated ankylosing spondylitis Patients. In: Health Physics (Hrsg.: J. Rundo, P. Failla, R. A. Schlenker) Pergamon Press, New York (1983): 187

Anschrift des Verfassers:

Priv. Doz. Dr. B. Glöbel

Institut für Biophysik

Universitätskliniken im Landeskrankenhaus

Homburg / Saar