



Therapie mit Ra-224-Radiumchlorid

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	3
2	Bisherige Erfahrungen mit Radium-224 bei der Therapie der Spondylitis ankylosans	3
3	Nutzen-Risiko-Abwägung	3
4	Zusammenfassende Bewertung	4
5	Referenzen	5

1 Einführung

Die **Spondylitis ankylosans** (Morbus Bechterew) ist die zweithäufigste entzündliche Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Die Ursache ist bisher unbekannt, jedoch besteht eine genetische Disposition. Der Beginn liegt gehäuft im dritten Lebensjahrzehnt. Sie beinhaltet entzündliche Veränderungen der kleinen Wirbelgelenke, der Iliosacralgelenke und der Ansatzstellen der großen Sehnen am Stammskelett. Die Erkrankung ist sehr schmerzhaft, verbunden mit einer hierdurch bedingten Bewegungseinschränkung. Im weiteren Verlauf werden die Zwischenwirbelgelenke knöchern durchbaut mit der Folge einer Versteifung in Kyphose. Dies bedingt eine jetzt nicht mehr schmerzhaft, schwere Bewegungseinschränkung mit statischen Problemen.

Die **Therapie** besteht in physikalisch-therapeutischen Maßnahmen. Zusätzlich werden nichtsteroidale Antiphlogistika mit dem Ziel gegeben, die Beweglichkeit zu erhalten und die dann irreversible Versteifung möglichst lange hinauszuschieben. Diese medikamentöse Therapie ist nur von kurzfristiger Wirksamkeit und insbesondere durch eine Reihe schwerwiegender, unerwünschter Nebenwirkungen (z.B. Magengeschwüre) gekennzeichnet. Steroide sind bei diesem Krankheitsbild nur in Ausnahmen indiziert, da sie die mit der Erkrankung einhergehende Osteoporose verstärken und ein nicht unbeträchtliches Abhängigkeitspotential beinhalten.

Bis zum Jahr 1985 wurde Ra-224-Radiumchlorid zur Therapie des Morbus Bechterew mit gutem Erfolg eingesetzt, dann wurde die Produktion des Radiopharmakons aus verschiedenen, nicht strahlenschutzrelevanten Gründen eingestellt. Wegen des klinischen Bedarfs wurden inzwischen die Voraussetzungen für eine Wiedereinführung der Therapie geschaffen. Daher hat die Strahlenschutzkommission die Problematik aufgegriffen und ist zu der nun folgenden Stellungnahme gelangt.

2 Bisherige Erfahrungen mit Radium-224 bei der Therapie der Spondylitis ankylosans

Nach Optimierung der Applikation konnten gute klinische Erfolge erzielt werden. Dabei wurde die Dosierung erheblich reduziert. Das heutige Dosierungsschema umfaßt eine Gesamtdosis von 10 MBq in Einzelgaben von je 1 MBq in wöchentlichem Abstand. Die derart behandelten Patienten waren über mehrere Jahre bei erhaltener Beweglichkeit schmerzfrei. Es wurden, in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung, Erfolgsraten zwischen 65% und 90% genannt.

3 Nutzen-Risiko-Abwägung

Die an der Knochenoberfläche erwünschte, wirksame Dosis beträgt für einen Behandlungszyklus etwa 6 Gy. Die Exposition des Knochenmarks ist um eine Größenordnung und die der Gonaden um mehr als zwei Größenordnungen niedriger [Hen 95, ICRP 93].

– Tumorinzidenz

In den Arbeiten, die eine retrospektive Auswertung der Ergebnisse des früheren therapeutischen Einsatzes zum Inhalt haben [Spi 95, Hen 95, Wic 95], wird z.T. über erhöhte Tumorinzidenzen berichtet. Eine weiterführende Analyse zeigt jedoch, daß die erhöhte Inzidenz von

Knochtumoren, anderen soliden Tumoren (Mamma) und Leukämien primär als Folge der initial benutzten hohen Dosierung bei vorwiegend jugendlichen Patienten angesehen werden kann.

– Unerwünschte Wirkungen medikamentöser Therapie

Die bislang zum Einsatz kommende antiphlogistische Therapie ist mit schweren - auch lebenszeitverkürzenden - unerwünschten Wirkungen, z.B. gastrointestinalen Blutungen, verbunden, welche in ca. 20 % der Fälle einen Abbruch der Therapie zur Folge haben.

– Therapie mit Ra-224-Radiumchlorid

Im Gegensatz zu der Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika ist Ra-224-Radiumchlorid nachgewiesenermaßen wirksam und nebenwirkungsarm. Wenn dem aktuell diskutierten Therapieschema entsprochen wird, überwiegt der Nutzen bei weitem eine mögliche Gefährdung. Dies gilt in verstärktem Maße, da für die Spondylitis ankylosans keine kausale oder den Krankheitsverlauf aufhaltende Therapie bekannt ist. Das Ziel aller Maßnahmen ist, die Schmerzen des Patienten zu verringern, die Beweglichkeit möglichst zu erhalten und eine Invalidisierung des Patienten so lange wie möglich hinauszuschieben.

4 Zusammenfassende Bewertung

Die Strahlenschutzkommission stellt fest, daß eine Therapie der Spondylitis ankylosans (M. Bechterew) mit Ra-224-Radiumchlorid unter folgenden Bedingungen durchgeführt werden kann (s. a. [BGA 92]):

1. Der Einsatz darf nur bei gesicherter Erkrankung erfolgen, dann aber möglichst früh. Zur Erhaltung der Beweglichkeit und Schmerzreduktion sollte vorzugsweise im Stadium II begonnen werden. Bei fortgeschrittener Erkrankung ist eine Anwendung zur Schmerzreduktion sinnvoll.
2. Bei der Therapie der Spondylitis ankylosans ist das Niedrig-Dosis-Schema (insgesamt 10 MBq in 10 Einzelgaben von je 1 MBq in wöchentlichem Abstand) anzuwenden.
3. Die Applikation darf erst nach abgeschlossenem Knochenwachstum erfolgen.
4. Bei Frauen sollte sicherheitshalber die Familienplanung abgeschlossen sein.
5. Gegen eine ambulante Behandlung ist aus strahlenhygienischen Gründen nichts einzuwenden, wobei aus Gründen der Qualitätssicherung nur solchen Einrichtungen eine Genehmigung zur ambulanten Therapie mit Ra-224 erteilt werden sollte, die die Voraussetzungen zur Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen nach Ziffer 6.3 der "Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin" besitzen.
6. Eine Wiederholung der Ra-224-Therapie sollte frühestens nach 10 Jahren erfolgen.
7. Angesichts möglicher Spätfolgen ist eine Nachsorge über einen längeren Zeitraum (s. [SSK 98]) zu gewährleisten, verbunden mit der Auflage des Aufbaus eines entsprechenden Nachsorgeregisters durch den therapierenden, fachkundigen Arzt.

8. Die Strahlenschutzkommission hält es für notwendig, begleitend zur Wiederaufnahme der Therapie des M. Bechterew mit Ra-224-Radiumchlorid die Voraussetzungen für eine prospektive epidemiologische Studie zu schaffen, um das verbleibende Risiko der Behandlung besser quantifizieren zu können und damit die Nutzen-Risiko-Bewertung weiter zu verbessern.

5 Referenzen

- [BGA 92] BGA:
Monographie: [Ra-224] Radiumchlorid.
BAnz Nr. 219 vom 21.11.1992, Jg. 44, Seite 8827
- [Hen 95] K. Henrichs, L. Bogner, E. Nekolla, D. Noßke, T. Roedler-Vogelsang:
Extended Dosimetry for Studies with Ra-224 Patients. In: G. Van Kaick, A. Karaoglou and A.M. Kellerer (Hrsg.): Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium. Proc. of an Int. Seminar held in Heidelberg, Germany, 18-21 April 1994. Singapore: World Scientific, 1995, 33-38
- [ICRP 93] International Commission on Radiological Protection (ICRP):
Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2 Ingestion Dose Coefficients.
ICRP Publication 67, London: Elsevier, 1993, 85-93
- [Spi 95] H. Spiess:
The Ra-224 Study: Past, Presence and Future. In: G. Van Kaick, A. Karaoglou and A.M. Kellerer (Hrsg.): Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium. Proc. of an Int. Seminar held in Heidelberg, Germany, 18-21 April 1994. Singapore: World Scientific, 1995, 157-169
- [SSK 98] Strahlenschutzkommission:
Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 151. Sitzung am 11./12. Februar 1998. BAnz. Nr. 144 vom 06.08.1998, Seite 11450
- [Wic 95] R.R. Wick, D. Chmelevsky, W. Gössner:
Current Status of the Follow-Up of Radium-224 Treated Ankylosing Spondylitis Patients. In: G. Van Kaick, A. Karaoglou and A.M. Kellerer (Hrsg.): Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium. Proc. of an Int. Seminar held in Heidelberg, Germany, 18-21 April 1994. Singapore: World Scientific, 1995, 165-169