

Porównanie skuteczności oraz ocena wpływu synowiortezy chemicznej i radioizotopowej na nasilenie procesu zapalnego w terapii uporczywych wysięków w stawach kolanowych

The comparison of efficacy and assessment of influence on intensity of inflammatory process in recurrent knee joint effusions treated by the use of chemical and radiosynoviorthesis

Robert Zwolak¹, Maria Majdan¹, Janina Zaorska-Rajca², Beata Chrapko²

¹Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Maria Majdan

²Katedra i Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Lublinie, kierownik Katedry i Zakładu prof. dr hab. med. Janina Zaorska-Rajca

Słowa kluczowe: wysięki stawowe, synowiorteza chemiczna, synowiorteza radioizotopowa, proces zapalny.

Key words: joint effusions, chemical synoviorthesis, radiosynoviorthesis, inflammatory process.

Streszczenie

Terapia uporczywie nawracających wysięków w stawach kolanowych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz spondyloartropatie seronegatywne (Spa) stanowi poważny problem kliniczny. Do metod terapeutycznych o uznanej skuteczności należą synowiorteza chemiczna (SCh) oraz radiosynowiorteza (SR). W pracy oceniono skuteczność obydwu metod w leczeniu nawracających wysięków w stawach kolanowych u chorych na RZS oraz Spa. Oceniono równocześnie wpływ obu zabiegów na nasilenie wybranych wskaźników ogólnoustrojowego procesu zapalnego – stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz fibrynogenu. Oceną objęto 16 chorych (18 stawów kolanowych) na RZS oraz 4 chorych (7 stawów kolanowych) na Spa, leczonych przy użyciu synowiortezy chemicznej (SCh) oraz 16 chorych (17 stawów kolanowych) na RZS i 3 chorych (6 stawów kolanowych) leczonych z powodu Spa, u których zastosowano synowiortezę radioizotopową (SR). W ciągu 6 mies. obserwacji po synowiortezie chemicznej wysięk nawrócił w 10 stawach kolanowych u pacjentów na RZS (56% leczonych stawów) i u 6 z 7 leczonych stawów w grupie pacjentów leczonych z powodu Spa (86% leczonych stawów). Natomiast po SR wysięk pojawił się ponownie tylko w 4 stawach kolanowych u chorych na RZS (24% leczonych stawów). W grupie pacjentów ze Spa nie obserwowano nawrotu wysięków po radiosynowiortezie. Istotny statystycznie wzrost stężenia CRP i fibrynogenu obserwowano po 48 godz. od zabiegu

Summary

The therapy of recurrent knee joint effusions of patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthropathies (Spa) is still the challenge for rheumatologists. Chemical synoviorthesis and radiosynoviorthesis belong to therapeutic method of proven efficacy. In this study we assessed the effectiveness of this two therapeutic procedures in treatment of patients with RA and Spa with recurrent knee joint effusions. We estimated the impact of two different types of synoviorthesis on the level of chosen indicators of systemic inflammatory process: CRP and fibrinogen. 16 patients (18 knees) with rheumatoid arthritis and 4 patients (7 knees) with spondyloarthropathies treated with chemical synoviorthesis and 16 patients (17 knees) with rheumatoid arthritis and 3 patients with spondyloarthropathies (6 knees) treated with radiosynoviorthesis were evaluated. During 6 months of observation the knee effusion relapse appeared in 10 knees among patients with rheumatoid arthritis (56% treated joints) and in 6 with 7 treated joints among patients treated due to spondyloarthropathies (86% treated joints) after chemical synoviorthesis. The recurrence of knee effusion after radiosynoviorthesis concerned 4 patients' knees with rheumatoid arthritis (24% treated joints). The patients' knees with spondyloarthropathies after radiosynoviorthesis were free of effusion during the time of observation. The level of CRP and fibrinogen increased clinically significant after 48 hours of chemical synoviorthesis. This phenome-

Adres do korespondencji:

lek. Robert Zwolak, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 742 51 03, e-mail: zwolakr@wp.pl

SCh. Zwiększenia stężenia białek ostrej fazy nie obserwowano po SR. Po 4 oraz 24 tyg. od zabiegu zarówno po SCh, jak i SR obserwowano istotne obniżenie, w stosunku do wartości wyjściowych, poziomu CRP. Na podstawie przeprowadzonych badań wnioskujemy, że synowiorteza radioizotopowa jest zabiegiem skuteczniejszym niż synowiorteza chemiczna w leczeniu nawrotowych wysięków w stawie kolanowym oraz, że bezpośrednio po jej wykonaniu nie obserwuje się wyraźnego, przejściowego nasilenia ogólnoustrojowego procesu zapalnego stwierdzanego po synowiortezie chemicznej.

Wstęp

Usuwanie chorobowo zmienionej błony maziowej stawu wykonywano już w XIX w. W 1877 r. Volkmann wykonywał synowektomie w gruźliczym zapaleniu stawów [1]. W 1888 r. Müller stosował synowektomię w zapaleniu wielostawowym [1]. W 1952 r. Fellinger po raz pierwszy podał izotop promieniotwórczy dostawowo [2]. W 1968 r. Delbarre wprowadził termin radiosynowiorteza, który oznacza odbudowę, odnowę błony maziowej przy użyciu promieniowania beta (*ortesis* – z greckiego odbudowa) [3]. Obecnie synowiorteza jest metodą alternatywną wobec zabiegu operacyjnego i wspomagającą farmakoterapię lekami z grupy DMARD (*disease modifying anti-rheumatic drugs*) [1, 3–13]. Podstawowym wskazaniem do synowiortezy jest leczenie nawrotowych wysięków stawowych u chorych na przewlekłe zapalne schorzenia układu ruchu, u których uzyskano ogólną poprawę po zastosowaniu terapii układowej, ale wysięk w jednym lub w kilku stawach pozostaje oporny na leczenie [1, 3, 4–6, 8, 10–16].

Synowiorteza radioizotopowa (SR) z użyciem itru (^{90}Y), zarezerwowana do leczenia wysięków w stawach kolanowych, ma ugruntowaną pozycję w reumatologii [4, 5, 10–13, 17, 18]. Mechanizm działania radioizotopu związany jest z martwicą skrzepową synowocytów, które pochłonęły lek pod wpływem promieniowania beta. Wtórnie do tego procesu rozwija się, trwające do kilku miesięcy, włóknienie błony maziowej [1, 4, 5, 11]. Wskazania do SR obejmują wszystkie zapalne choroby stawów przebiegające z wysiękiem, jak również hemofilię, chondrokalcynozę, kosmkowo-guzkowe barwnikowe zapalenie błony maziowej, nawracające wysięki w przebiegu choroby polietylenowej po całkowitej alloplastyce stawu kolanowego i gonartrozę [3–6, 8, 10, 11, 15, 16, 18–23]. Alternatywą do SR jest synowiorteza chemiczna (SCh), stosowana z użyciem polidokanolu (3% Aethoxysklerol firmy Chemische Fabrik Kreussler) w Klinice Reumatologii AM w Lublinie od 1996 r. Polidokanol zastosowano do synowiortezy chemicznej po wstrzymaniu importu preparatu Varicocid, wcześniej z powodzeniem stosowa-

non was not seen after radiosynoviorthesis. After 4 and 24 weeks of chemical and radiosynoviorthesis clinically significant decrease of the level of CRP was observed. According to our initial research we conclude that radiosynoviorthesis is more successful medical procedure than chemical synoviorthesis in treatment of recurrent knee joints effusions.

nego w synowiortezie chemicznej [24, 25]. Korzystny efekt terapeutyczny polidokanolu polega na wywołaniu martwicy błony maziowej pod wpływem obliteracji jej drobnych naczyń włosowatych.

Celem pracy było porównanie skuteczności obu typów zabiegów w miejscowym leczeniu wysięków w stawach kolanowych, pojawiających się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i spondyloartropatii seronegatywnych, oraz ocena nasilenia reakcji zapalnej po zastosowaniu synowiortezy z użyciem itru i polidokanolu.

Materiał i metody

Szesnastu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – 18 stawów kolanowych oraz 4 chorych na spondyloartropatie seronegatywne (Spa) – 7 stawów kolanowych, było leczonych przy użyciu SCh (3% Aethoxysklerol firmy Chemische Fabrik Kreussler). U 16 chorych na RZS – 17 stawów kolanowych, i 3 chorych na Spa – 6 stawów kolanowych, zastosowano SR (cytrynian ^{90}Y w dawce 185 MBq). Pacjenci byli przydzielani losowo do odpowiedniej procedury terapeutycznej, a leki modyfikujące (DMARD) utrzymywano w stałej dawce nie krócej niż 30 dni przed podaniem określonego leku oraz przez całą 6-miesięczną obserwację.

Parametry zapalne oceniano przed zabiegiem, po 48 godz. oraz po 4 i 24 tyg. obserwacji. Badanie fizykalne stawu przeprowadzano przed zabiegiem oraz po 4 i 24 tyg. wg zamieszczonej skali:

- 1) staw bez wysięku,
- 2) niewielki wysięk (objaw balotowania rzepki śladowy),
- 3) średni wysięk (objaw balotowania rzepki wyraźny),
- 4) znaczny wysięk (w pozycji wyprostnej stawu i po rozluźnieniu mięśni torebka stawowa napięta).

Scyntyografię trójfazową stawów kolanowych wykonywano przed SR oraz 6 mies. po zabiegu [26]. U wszystkich chorych przed zabiegiem, po 48 godz. oraz po 4 i 24 tyg. od zabiegu oceniano skuteczność wykonanego zabiegu, a także stężenie wybranych dodatków białek ostrej fazy. Białko C-reaktywne (CRP) oznaczano metodą immunoturbidymetryczną (norma 0–5 mg/l), fibrynogen metodą koagulometryczną (nor-

Tabela I. Stężenie wybranych markerów ostrej fazy w trakcie leczenia z użyciem synowior-tezy chemicznej (SCh) i radioizotopowej (SR)**Table I.** Concentrations of chosen markers of unspecific acute phase response during chemical synovior-thesis (SCh) and radiosynovior-thesis (SR))

Markery ostrej fazy	Metoda leczenia	Przed zabiegiem	Po 48 godz.	Po 4 tyg.	Po 24 tyg.
CRP mg/l	SCh	47,9±43,6	75,4±59,3*	29,8±22,1*	30,8±19,7*
	SR	37,3±44,7	26,8±28,7	16,8±16,5*	18,5±16,2*
fibrynogen g/l	SCh	5,1±1,1	6,2±1,1*	5,3±0,9	5,6±1,2
	SR	5,2±1,6	4,5±1,9	4,7±1,2	4,7±1,6

* $p < 0,05$

ma 1,8–3,5 g/l). Wyniki poddano analizie statystycznej, oceniając istotność zmian stężeń białek ostrej fazy w poszczególnych okresach badania.

Wyniki

W ciągu 6 mies. obserwacji wysięk nawrócił w 10 stawach kolanowych u chorych na RZS (56% leczonych stawów) i u 6 z 7 leczonych stawów w grupie pacjentów leczonych z powodu Spa (86% leczonych stawów) po SCh. Natomiast po SR wysięk pojawił się ponownie tylko w 4 stawach kolanowych u chorych na RZS (24% leczonych stawów). W grupie chorych ze Spa nie obserwowano nawrotu wysięków po radiosynowior-tezie.

Zmiany stężeń CRP oraz fibrynogenu w poszczególnych fazach badania przedstawiono w tabeli I. Po 48 godz. od zabiegu stężenie CRP oraz fibrynogenu ulegało istotnemu zwiększeniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi u chorych, u których wykonano synowior-tezę chemiczną. U pacjentów poddanych SR nie obserwowano tego zwiększenia. Po 4 oraz 24 tyg. od zabiegu średnie stężenie CRP po zastosowaniu obydwu metod terapeutycznych było istotnie niższe niż przed zabiegiem (tab. I). Stężenie fibrynogenu po przejściowym istotnym zwiększeniu po 48 godzinach od zabiegu tylko po synowior-tezie chemicznej, w 4. i 24. tyg. po zabiegu utrzymywało się po obydwu metodach leczenia w granicach wyjściowych.

Omówienie

W nawracających wysiękach w stawach kolanowych u chorych na RZS i Spa, przy stosunkowo niskiej aktywności ogólnoustrojowego, nieswoistego procesu zapalnego oraz niewielkim nasileniu objawów chorobowych ze strony innych stawów, proponowane są różne metody terapii. Można stosować ewakuację płynu oraz podanie dostawowo glikokortykosteroidów, synowektomię chirurgiczną, synowior-tezę chemiczną przy użyciu różnych substancji oraz radiosynowior-tezę. Od 10 lat w Klinice Reumatologii w Lublinie z długotrwałym

dobrym wynikiem stosuje się synowior-tezę chemiczną z użyciem polidokanolu. Od 2004 r. w tym ośrodku stała się dostępna również radiosynowior-teza w leczeniu wysięków w stawach kolanowych. Stosując obydwie metody w praktyce klinicznej, postanowiliśmy porównać obie procedury terapeutyczne. Doświadczenia własne dotyczące stosowania synowior-tezy chemicznej opisano wcześniej [24, 25].

Stosowanie itru (^{90}Y) dostawowo (SR) okazało się postępowaniem bardzo skutecznym w likwidowaniu wysięków w stawach kolanowych oraz bezpiecznym – nie obserwowaliśmy żadnych działań niepożądanych, a procedura wykonania zabiegu jest prosta. Synowior-teza chemiczna z użyciem polidokanolu okazała się metodą mniej efektywną, związaną z wyraźnym nasileniem stanu zapalnego w trakcie pierwszych kilku dni obserwacji oraz bardzo częstym, niejednokrotnie szczególnie dotkliwym odczynem bólowym ze strony leczonego stawu. W naszej ocenie przyczyny niepowodzeń są zgodne z danym z piśmiennictwa i obejmują miejscowe czynniki, które zawsze należy brać pod uwagę, prognozując długoterminową poprawę. Negatywnie wpływają: III i IV stopień radiologiczny wg Steinbröckera, niestabilność więzadłowa, przerost błony maziowej przewyższający zakres penetracji promieniowania beta dla ^{90}Y (maksymalna przenikalność do 11 mm). W związku z małą liczebnością naszej badanej grupy nie można wyciągać wniosków dotyczących odsetka korzystnych wyników, wg dostępnych danych z literatury medycznej wyniki dobre i bardzo dobre osiągnęte są w 40–100%, średnio w ok. 73% leczonych stawów [1, 4–9, 11–15, 17, 18, 22, 23]. Synowior-teza chemiczna jest metodą znacznie tańszą w porównaniu z radiosynowior-tezą. Jednak w miarę rosnącej dostępności synowior-tezy radioizotopowej, przy większej długoterminowej skuteczności tej metody oraz mniej nasilonych objawach niepożądanych bezpośrednio po zabiegu, wydaje się, że w najbliższej przyszłości zastąpi ona synowior-tezę chemiczną w terapii uporczywych wysięków.

Piśmiennictwo

1. Kampen WU, Brenner W, Czech N, et al. Intraarticular application of unsealed beta-emitting radionuclides in the treatment course of inflammatory joint diseases. *Curr Med Chem – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents* 2002; 1: 77-87.
2. Fellinger K, Schmid J, Wien Z. Die Locale Behandlung der Reumatischen Erkrankung. *Inn Med* 1952; 33: 351.
3. Delbarre F, Cayla J, Menkes C, et al. La synoviorthese par les radio-isotopes. *Pres Med* 1968; 76: 1045-50.
4. Das BK, Modder G, Pradhan PK, et al. Concept of radiosynovectomy a novel approach in the treatment of joint disorders. *IJNM* 2004; 19: 1-5.
5. Das BK, Pradhan PK, Shukla AK, et al. Role of synovectomy in rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004; 12: 98-103.
6. Fischer M, Modder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. *Nucl Med Commun.* 2002; 23: 829-31.
7. Gratz S, Gobel D, Behr TM, et al. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynovectomy. *J Rheumatol* 1999; 26: 1242-9.
8. Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Jacobs JW, et al. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 417-24.
9. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, et al. Clinical outcome of radiosynovectomy: a meta-analysis including 2190 treated joints. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 683-8.
10. Menkes CJ. Is there a place for chemical i radiation synovectomy in rheumatic diseases? *Rheumatol Rehabil* 1979; 18: 65-77.
11. Modder G. Radiosynovectomy. Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopaedics. Meckenheim, Germany. Warlich Druck und Verlagsges, 1995.
12. Roman Ivora J, Chismol Abad J, Morales Suarez Varela M, et al. Radioisotopes synoviorthesis in rheumatoid arthritis. A study of 108 cases. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19: 275-8.
13. Savaser AN, Hoffmann KT, Sorensen H, et al. Radiosynovectomy in treatment plan of chronic inflammatory joint diseases. *Z Rheumatol* 1999; 58: 71-8.
14. Delbarre F, Menkes CJ. Non-surgical synovectomy in rheumatoid arthritis. Results obtained by radiosynovectomy. *Adv Clin Pharmacol* 1974; 6: 134-9.
15. Kampen WU, Czech N, Massoudi S, et al. Radiosynovectomy. Nuclear medical treatment for inflammatory rheumatic diseases. *Med Monatsschr Pharm* 2003; 26: 303-8.
16. Kat S, Kutz R, Elbracht T, et al. Radiosynovectomy in pigmented villonodular synovitis. *Nuklearmedizin* 2000; 39: 209-13.
17. Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Jacobs JW, et al. Persistent synovitis treated with radiation synovectomy using Yttrium-90: a retrospective evaluation of 83 procedures for 45 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 861-9.
18. Kampen WU, Brenner W, Kroeger S, et al. Long-term results of radiation synovectomy: a clinical follow up. *Study Nucl Med Commun* 2001; 22: 239-46.
19. Berliner MN, Bretzel RG, Klett R. Successful radiosynovectomy of olecranon bursitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 187-8.
20. Gobel D, Gratz S, von Rothkirch T, et al. Radiosynovectomy with rhenium-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens. *Rheumatol Int* 1997; 17: 105-8.
21. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Lear J, et al. Radiosynovectomy in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 534-9.
22. Rodriguez-Merchant EC, Wiedel JD. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7 (suppl. 2): 6-10.
23. Rodriguez-Merchant EC. Radionuclide synovectomy (radiosynovectomy) in hemophilia: a very efficient and single procedure. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29: 97-100.
24. Szczepański L, Stępnik C, Chudzik D, et al. Usage of Polidocanol for chemical synoviorthesis – preliminary report. *Reumatologia* 1996; 34: 433-9.
25. Szczepański L, Stępnik C, Piotrowski M. Ocena odległych wyników leczenia uporczywych wysięków reumatoidalnych stawu kolanowego synowierozęą polidokanolem. *Reumatologia* 2001, 39: 246-52.
26. Shwarz A, Elbracht T, Jeschke A, et al. Bone scintigraphy and clinical outcome in rheumatoid gonarthrosis. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 94-8.