

# **Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis Ankylosans)**

Ein Health Technology  
Assessment der  
Bundesärztekammer  
und der  
Kassenärztlichen  
Bundesvereinigung



Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):

Frau Dr. med. R. Klakow-Franck, M.A. (Bundesärztekammer)  
Frau D. Koch (Kassenärztliche Bundesvereinigung)  
Frau Dr. med. B. Moreno (Kassenärztliche Bundesvereinigung)  
Frau Dr. med. D. Novak (Bundesärztekammer)  
Herr Dr. med. P. Rheinberger (Kassenärztliche Bundesvereinigung)  
Herr Dr. med. H. Wetzel, M.Sc. (Kassenärztliche Bundesvereinigung)

Fachliche Beratung (in alphabetischer Reihenfolge):

Frau Prof. Dr. med. R. Engenhardt-Cabillic (Strahlentherapie und Radioonkologie)  
Frau Dr. med. I. Reiner-Theisen (Radiologie)  
Herr Prof. Dr. med. J. Sieper (Rheumatologie)

Externes Peer Review:

Herr Prof. Dr. med. M. Hackenbroch (Orthopädie)  
Herr Prof. Dr. rer. nat. W. Lehmacher (Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie)

Abschluss der inhaltlichen Bearbeitung:	20.11.2003
Abschluss des Peer Review:	23.01.2004
Verabschiedung in den Vorständen der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung:	30.01.2004

Copyright: Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung

Bundesärztekammer  
Dezernat 4  
Herbert-Lewin-Straße 1  
50931 Köln  
Tel.: 0221 / 4004 0  
Veröffentlichung dieses HTA: [www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/index.html](http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/index.html)

Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Dezernat 1 "Leistungsévaluation"  
Herbert-Lewin-Straße 3  
50931 Köln  
Tel.: 0221 / 4005 328

Veröffentlichung dieses HTA: [www.kbv.de/hta](http://www.kbv.de/hta)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Abstract / Zusammenfassung .....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen .....</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>10</b>
3.1.	Allgemeine Fragestellung .....	10
3.2.	Fokussierung der Fragestellung auf die [ <sup>224</sup> Ra]Radiumchloridtherapie .....	10
<b>4.</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>12</b>
4.1.	Informationsgewinnung .....	12
4.2.	Veröffentlichung / Stellungnahmen / Fragenkatalog .....	14
4.3.	Informationsauswahl und -bewertung .....	17
4.4.	Peer Review.....	19
4.5.	Veröffentlichung des HTA-Berichts .....	19
<b>5.</b>	<b>Krankheitsbild Morbus Bechterew.....</b>	<b>20</b>
5.1.	Klinik, Stadieneinteilung, Pathogenese .....	20
5.2.	Diagnostik.....	26
5.3.	Epidemiologie .....	29
5.4.	Versorgungsaspekte .....	31
5.5.	Gesundheitsökonomie.....	32
5.6.	Therapieansätze .....	34
<b>6.</b>	<b>[<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie.....</b>	<b>36</b>
6.1.	Verfahrensbeschreibung .....	36
6.2.	Postuliertes Wirkprinzip, Pharmakokinetik.....	36
6.3.	Arzneimittelrechtliche Zulassung und zugelassene Indikation .....	38
6.4.	Leistungsrechtlicher Status .....	40
6.5.	Ergänzende Kurzdarstellung der Radon-Therapie .....	41
6.6.	Ergänzende Kurzdarstellung der Radiosynoviorthese.....	43
<b>7.</b>	<b>Auswertung der Unterlagen zum therapeutischen Nutzen der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie.....</b>	<b>46</b>
7.1.	Leitlinien, Konsensuspapiere, HTA-Berichte .....	46
7.2.	Stellungnahmen .....	47
7.3.	Zulassungsbescheid des BfArM .....	48
7.4.	Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen .....	49
7.5.	Bewertung der Studien zum therapeutischen Nutzen.....	53
<b>8.</b>	<b>Datenlage zum Risiko .....</b>	<b>62</b>
8.1.	Stellungnahmen zum Risiko.....	62
8.2.	Unerwünschte Strahleneffekte .....	63
8.3.	Modellierung des Strahlenrisikos.....	66
8.3.1.	Datenlage zu Spätschäden .....	67
8.4.	Auswertung einzelner wissenschaftlicher Publikationen.....	71
8.4.1.	Bewertung der Studien zum Risiko.....	73
8.4.2.	Strahlenschutzrechtliche Bestimmungen.....	77
8.4.3.	Sicherheitsempfehlungen.....	78
<b>9.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>81</b>
9.1.	Medikamentöse Therapieoptionen bei AS .....	81

9.2.	Strahlentherapie und Radiosynoviorthese .....	88
9.3.	Chirurgische Therapie .....	89
9.4.	Physikalische Behandlungsverfahren.....	90
9.5.	Kurbehandlungsverfahren .....	90
9.6.	Behandlung mit [ <sup>224</sup> Ra]Radiumchlorid .....	91
9.7.	Bemerkungen zum Zulassungsbescheid des BfArM .....	94
9.8.	Nutzen-Risiko-Betrachtung .....	96
<b>10.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>97</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>99</b>
11.1.	Glossar .....	99
11.2.	Literatur.....	102
11.2.1.	Literaturrecherche .....	102
11.2.2.	Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 21.10.2003.....	114
11.2.3.	Recherche zu Sicherheitsaspekten: Fachübergreifende Gesellschaften / Institutionen.....	141
11.3.	BASFI.....	147
11.4.	BASDAI.....	148
11.5.	Konsentierter Auswertungsbogen der Arbeitsgruppe .....	149
11.6.	Auszug aus den BUB-Richtlinien; 8. Bewertung der Unterlagen.....	150
11.7.	Einzelauswertungen der Primärstudien.....	151
11.8.	Synopse der Stellungnahmen zur Radionuklidbehandlung bei Spondylitis ankylosans .....	236
11.9.	Auskunft des BfArM vom 20.02.2003 zu <sup>224</sup> SpondylAT®.....	240
11.10.	Zulassungsbescheid des BfArM für <sup>224</sup> SpondylAT® .....	242
11.11.	Fachinformation Altmann Therapie zu <sup>224</sup> SpondylAT®.....	247
11.12.	Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt .....	250
11.13.	Fragenkatalog.....	251
11.14.	Veröffentlichung zum Ergebnis im Deutschen Ärzteblatt .....	254

## 1. Abstract / Zusammenfassung

In order to assess the effectiveness of radionuclide application for treatment of ankylosing spondylitis, the Bundesärztekammer (German Medical Association) and the Kassenärztliche Bundesvereinigung (National Association of Statutory Health Insurance Physicians) in April 2002 commissioned their joint HTA working group to perform a health technology assessment based on the current state of scientific knowledge according to experts' opinions and a comprehensive review of the scientific literature.

This assessment is restricted to [<sup>224</sup>Ra]radium chloride treatment of ankylosing spondylitis and does not refer to other radionuclides. Treatment with [<sup>224</sup>Ra]radium chloride, as a rule, consists of ten intravenous injections once a week. [<sup>224</sup>Ra]radium chloride was re-approved by the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (German Federal Institute for Drugs and Medical Devices) on 23.10.2000 as pharmaceutical product. However, as there were no outcome data available from treatment evaluation studies according to the requirements of the Arzneimittelgesetz (German Medicines Act; AMG), § 22 para 2 no. 3, approval was granted on condition that results from phase III clinical trials on efficacy and safety need to be submitted within five years.

Our systematic search and critical appraisal of the international scientific literature and review of experts' opinions received demonstrated that outcome data from non-randomized unblinded clinical trials without adequate control group on i.v. [<sup>224</sup>Ra]radium chloride in ankylosing spondylitis could provide only *hints* for potential therapeutic properties. However, up to now according to established scientific standards there is no clear-cut *objective evidence* for therapeutic efficacy which can only be furnished by a phase III clinical trial. Therefore, a positive benefit-risk ratio of [<sup>224</sup>Ra]radium chloride treatment in ankylosing spondylitis cannot be assumed for time being with mandatory reliability.

Because therapeutic benefits of [<sup>224</sup>Ra]radium chloride in ankylosing spondylitis remain doubtful while long-term untoward radiation sequelae cannot be excluded for sure, this treatment should be applied solely within the limits of clinical studies and only to an extent required to provide valid information on efficacy and risks presently missing.

Results of this peer-reviewed assessment were reported to the executive boards of the German Medical Association and National Association of Statutory Health Insurance Physicians, respectively, at 30 January 2004. The assessment was approved by both executive committees and released for publication without any editorial changes.

**Keywords:** [<sup>224</sup>Ra]radium chloride; ankylosing spondylitis; HTA

Die Vorstände der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung haben ihre gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe im April 2002 beauftragt, zum Thema der Radionuklidtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis Ankylosans) eine Bewertung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen. Hierzu wurde dieses Assessment unter Einbeziehung von Sachverständigenstellungen und einer umfassenden Recherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur erstellt.

Das Assessment beschränkt sich auf die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Therapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis Ankylosans). Die Behandlung umfasst in der Regel zehn intravenöse Injektionen, die über zehn Wochen verteilt werden. Zur Anwendung kommt dabei [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid, das am 23.10.2000 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte als Fertigarzneimittel erneut zugelassen wurde. Da bislang keine Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG (klinische Studien Phase III zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) vorgelegt wurden, erfolgte die Zulassung unter anderem unter der Auflage, diese Studien innerhalb von fünf Jahren nach Erteilung der Zulassung vorzulegen.

Die Auswertung der eingereichten Stellungnahmen und der systematisch recherchierten Literatur haben ergeben, dass die vorliegenden Studienergebnisse zum Nutzen der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Therapie bei Morbus Bechterew lediglich *Hinweise* für einen möglichen positiven therapeutischen Effekt geben. Ein *Wirksamkeitsnachweis* nach etablierten wissenschaftlichen Standards liegt derzeit nicht vor und kann so lange nicht beansprucht werden, als die klinische Phase III-Prüfung aussteht. Von einer hinreichend gesicherten, positiven Nutzen-Risiko-Bilanz der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Therapie bei Morbus Bechterew kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgegangen werden.

Die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Therapie bei Morbus Bechterew sollte deshalb derzeit aufgrund des unsicheren Erkenntnisstandes zum Nutzen bei gleichzeitig nicht sicher ausschließbaren langfristigen Strahlenschäden ausschließlich und nur in dem Ausmaß in klinischen Studien durchgeführt werden, wie es erforderlich ist, um die noch fehlenden validen Aussagen zum Nutzen und zu den Risiken dieser Therapie zu erhalten.

Das Assessment wurde einem Peer Review unterzogen und am 30. Januar 2004 den Vorständen der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vorgetragen. Beide Vorstände haben das Assessment zustimmend zur Kenntnis genommen und ohne Änderungen zur Veröffentlichung freigegeben.

**2. Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen**

AMG	Arzneimittelgesetz
ANA	antinukleäre Antikörper
AS	Ankylosierende Spondylitis (Spondylitis ankylosans)
ASAS	Assessments in Ankylosing Spondylitis
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry; U.S. Public Health Service
BÄK	Bundesärztekammer
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Funcional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BEIR	Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
Bq	Becquerel
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CFU-S	Colony forming unit spleen
Ci	Curie
CRP	C-reaktives Protein
DC-ART	Disease controlling antirheumatic treatments
DFI	Dougados Functional Index
DMARD	Disease modifying antirheumatic drug
DTPA	Diethylentriaminpentacetat
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab (= vertragsärztliche Gebührenordnung)
EK	Europäische Kommissison
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GSF	Gesellschaft für Strahlenforschung
HLA-B27	Human Leucocyte Antigen –B27
HTA	Health Technology Assessment
HWS	Halswirbelsäule
HWZ	Halbwertszeit
ICRP	International Commission on Radiological Protection
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LWS	Lendenwirbelsäule
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MTP	Metatarsophalangealgelenk
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
Rem	röntgen equivalent man
RL	Richtlinie

RSO	Radiosynoviorthese
SASSS	Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score
SD	Standard Deviation
SIG	Sakroiliakalgelenk
SSK	Strahlenschutzkommission
STIR	Besondere Form der Fettsättigungstechnik (MRT)
StrSchV	Strahlenschutzverordnung
Sv	Sievert
	[ <sup>224</sup> Ra]Radiumchlorid
Thorium-X	historisch für: [ <sup>224</sup> Ra]Radium (s. auch unten angegebenen Hinweis)
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
Ust	Umsatzsteuer

### Erläuterungen zur Terminologie (s. auch Glossar 11.1):

#### Krankheitsbegriff

In diesem HTA-Bericht wird aus Gründen der Einheitlichkeit und um eine möglichst internationale Übereinstimmung zu erreichen, synonym zu der im deutschsprachigen Raum geläufigen Krankheitsbezeichnung „Morbus Bechterew“ der Begriff „Spondylitis ankylosans“ bzw. „Ankylosierende Spondylitis“ (Abkürzung AS) verwendet [Konsensusgruppe, s. Braun und Sieper 2002].

#### SI-Einheiten

##### Einheiten des Internationalen Einheitensystems (SI)

	SI-Einheit	alte Einheit
Becquerel (Bq)	Becquerel (Bq); 1 Bq = 1/s	Curie (Ci)
Energiedosis	Gray (Gy); 1 Gy = 1 J/kg	Rad (rd)
Äquivalentdosis, effektive	Sievert (Sv); 1 Sv = 1 J/kg	Rem (rem)

#### Sievert

SI-Einheit der Äquivalentdosis und der effektiven Dosis 1 Sievert (Sv) = 100 Rem, 1 Sievert = 1 000 Millisievert (mSv) = 1 000 000 Mikrosievert (µSv).

### Thorium-X

Bei Thorium-X handelt es sich um den historischen Namen für [<sup>224</sup>Ra]Radium [Delikan 1978]. Bei den im **Anhang 11.7 Einzelauswertung der Primärstudien** aufgeführten Einzelauswertungen der Primärstudien wird der historische Name in der o.a. Schreibweise beibehalten.

### Synonyme für Morbus Bechterew (entnommen PubMed)

Ankylosing Spondylitides  
Ankylosing Spondylitis  
Ankylosing Bechterew Disease  
Bechterews Disease  
Marie-Struempell Disease  
Rheumatoid Spondylitis  
Rheumatoid Spondylitides  
Spondylarthritis Ankylopoietica

### 3. Fragestellung

#### 3.1. Allgemeine Fragestellung

Die Bundesärztekammer (BÄK) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) werden häufig von Patienten und ihren Organisationen, Ärzten, Beihilfestellen, Gerichten etc. um Stellungnahme zu medizinischen Verfahren gebeten, deren Stellenwert unklar oder strittig ist, oder die nicht in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), oder nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab vertragsärztlicher Leistungen (EBM) als eigenständige Leistung abgebildet sind.

Hintergrund dieser Fragestellungen ist zum einen die der Bundesärztekammer obliegende Aufgabe, den Stellenwert eines Verfahrens für eine medizinisch notwendige ärztliche Versorgung gemäß § 1 (2) GOÄ zu prüfen und ggf. die Abrechnungsfähigkeit zu präzisieren.

Zum anderen ist die Kassenärztliche Bundesvereinigung eine der Institutionen, die im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen die Überprüfung des Nutzens, der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer medizinischen Methode für die ambulante, vertragsärztliche Versorgung gemäß § 135 Abs.1 SGB V beantragen kann, um zu klären, ob die entsprechende Methode vertragsärztlich für Patienten der gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden kann.

*Hintergrund:  
Anfragen zu  
medizinischen  
Verfahren bei BÄK  
und KBV*

*Prüfung gemäß §1 (2)  
der GOÄ durch die  
BÄK*

*Prüfung einer ärztlichen  
Behandlungsmethode  
gemäß §135 Abs. 1  
SGB V im Bundes-  
ausschuss*

#### 3.2. Fokussierung der Fragestellung auf die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie

In den letzten Jahren hat es sowohl bei der KBV als auch bei der Bundesärztekammer vermehrt Fragen zum aktuellen Stellenwert der *Radionuklidtherapie des Morbus Bechterews (Spondylitis ankylosans)* gegeben. Dabei handelt es sich um eine Methode, die bisher nicht durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen beraten worden ist und die nicht als eigenständige, vertragsärztliche Leistungsposition im EBM beschrieben ist.

**(s. Abschnitt 6.4 Leistungsrechtlicher Status)**

Im Mittelpunkt dieser systematischen Evaluation des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Radionuklidbehandlung beim Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) steht jedoch nicht die Frage der Abrechnungsfähigkeit, sondern primär eine umfassende Auswertung der vorliegenden wissenschaftlichen Daten zum Nutzen und zu möglichen Risiken, also eine valide Beurteilung des derzeitigen klinischen Stellenwertes dieser Therapie.

*Stellenwert der  
Radionuklidtherapie?*

*im Mittelpunkt:  
Wissenschaftliche  
Daten zum Nutzen  
und zu den Risiken*

Innerhalb der Radionuklidbehandlung bei Spondylitis ankylosans lassen sich – wenn auch mit deutlich unterschiedlichen Anwendungshäufigkeiten und –schwerpunkten - folgende Behandlungsprinzipien differenzieren:

- die intravenöse [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie
- die Radonbalneotherapie
- die Radiosynoviorthese

**verschiedene Verfahren der Radionuklidbehandlung**

Der Schwerpunkt der Anfragen von Ärzten, Versicherungen, Sozialgerichten und Patienten bei der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung lag in letzter Zeit bei der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie. Auch die Stellungnahmen, die nach Veröffentlichung dieses Beratungsthemas eingingen, beziehen sich explizit auf diese Therapie. In Bestätigung des Fokus der Anfragen und Stellungnahmen hat die orientierende Sichtung der Materialien und der aktuellen wissenschaftlichen Publikationen unter epidemiologischen, klinischen und strahlenhygienischen Aspekten deutlich gemacht, dass offenbar bisher keine überzeugende Gesamtbewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Risiken der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie bei der AS vorliegt.

**bisher keine überzeugende Gesamtbewertung**

Vor diesem Hintergrund wurde entschieden – auch wenn ursprünglich insgesamt die Radionuklidtherapie als Beratungsthema veröffentlicht worden war – in diesem Assessment schwerpunktmäßig die Unterlagen hinsichtlich des Nutzens und der Risiken der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie auszuwerten.

Die Radonbalneotherapie und die Radiosynoviorthese werden lediglich ergänzend und kurz beschrieben.

**Fokussierung der Beratung auf die intravenöse [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Therapie**

Hinsichtlich der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie stellt sich aktuell insbesondere folgende Fragestellung:

1. Wie ist der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum medizinischen Nutzen?
2. Welche speziellen Risiken sind mit der Gabe dieser radioaktiven Therapieform verbunden?
3. Wie ist der Stellenwert der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie im Vergleich zu anderen modernen Therapieverfahren bei Morbus Bechterew?
4. Wie ist der derzeitige arzneimittelrechtliche Zulassungsstatus und welche Folgerungen ergeben sich ggf. hieraus für die Anwendbarkeit der Therapie?

**konkrete Fragen zum klinischen Stellenwert der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridbehandlung bei der Spondylitis ankylosans**

## 4. Methodik

Die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben Anfang 2001 eine ärztliche Arbeitsgruppe aus ihren Geschäftsführungen gebildet und damit beauftragt, zu ausgewählten, strittigen oder neuen medizinischen Methoden umfassende Bewertungen des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu erarbeiten.

Im internationalen medizinisch-wissenschaftlichen Sprachgebrauch werden solche umfassenden, systematischen Auswertungen als „Health Technology Assessment“ bezeichnet (HTA, Assessment).

Die Vorstände der Kassenärztliche Bundesvereinigung und der Bundesärztekammer haben im April 2002 beschlossen, zum Thema der Radionuklidtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) einen HTA-Bericht durch die gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe anfertigen zu lassen.

**gemeinsame Arbeitsgruppe der Bundesärztekammer und der KBV**

### 4.1. Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche der Arbeitsgruppe zielte bei der Vorbereitung des Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu dieser Therapie zu recherchieren und in die Beratung der Arbeitsgruppe einzubeziehen.

Dazu wurden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führte die Arbeitsgruppe zusätzlich eine eigene umfassende Literaturrecherche in internationalen med.-wissenschaftlichen

**Erfassung des derzeitigen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstands**

Datenbanken durch. Auch Mitteilungen an die Arbeitsgruppe, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

Ziel der Recherche zur Radionuklidtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) war insbesondere die Identifikation von kontrollierten klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Dissertationen, Leitlinien und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

A. Überprüfung des arzneimittelrechtlichen und leistungsrechtlichen Status

Der arzneimittelrechtliche Status der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) wurde durch Anfrage beim Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) überprüft. Der leistungsrechtliche Status der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie wurde durch Kontaktaufnahme mit der Geschäftsführung des für die GKV zuständigen Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V, sowie durch Kontaktaufnahme mit dem für die GOÄ zuständigen Gebührenreferat der Bundesärztekammer überprüft.

**Überprüfung des arzneimittelrechtlichen und leistungsrechtlichen Status**

B. Stellungnahmen

Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Bewertung ein.

**Stellungnahmen**

C. Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Embase, Cochrane Library, Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, Großbritannien). Über die Projektdatenbank der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), CCOHTA (Canadian Cooperating Office for Health Technology Assessment), NHS Health Technology Assessment Programme (HTA NCCHTA Programme) bzw. über ECRI im Internet wurde nach HTA-Gutachten gesucht; des weiteren wurde in den ECRI Healthcare Standards nachgeschlagen.

**Recherche in Literaturdatenbanken**

D. Fachgesellschaften

Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. über ECRI, AWMF, National Guideline Clearinghouse, National Electronic Library for Health, Alberta ) wurden gezielt auf Leitlinien durchsucht, die den Stellenwert der Radionuklidtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) darstellen.

**Suche in Publikationen von Fachgesellschaften**

Bezüglich der Risiken erfolgte eine zusätzliche Recherche nach Publikationen von Fachgesellschaften (**Anhang 11.2.3 Fachübergreifende Gesellschaften**).

- E. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur  
Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, die Sichtung der verschiedenen Monographieverzeichnisse im Hinblick auf vorliegende Monographien, wie z.B. Dissertationen, sowie die Auswertung von nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigte Zeitschriften, freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Google und persönliche Anfragen bei Fachleuten.
- F. Folgende Literaturangaben wurden zusätzlich herangezogen:
- Literaturlisten der an die Arbeitsgruppe gerichteten Stellungnahmen
  - Referenzlisten von Veröffentlichungen von Professor Braun (Bochum)

*„Handsuche“ und Internetrecherche*

Die angewendeten Suchroutinen sind im **Anhang 11.2.1 Literaturrecherche** abgebildet. Eine Beschränkung auf bestimmte Publikationstypen (z.B. kontrollierte Studien) war bei diesem Beratungsthema nicht möglich.

Die identifizierte Literatur wurde in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und indiziert. Das Verfahren der Auswahl der Publikationen, die einer strukturierten Auswertung unterzogen wurde, wird in **Abschnitt 4.3 Informationsauswahl und -bewertung** geschildert.

Besondere Berücksichtigung fanden Studien, die in den Stellungnahmen oder der Literatur wiederholt als Beleg angeführt wurden.

## 4.2. Veröffentlichung / Stellungnahmen / Fragenkatalog

Die beabsichtigte Auswertung des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Radionuklidtherapie beim Morbus Bechterew durch die HTA-Arbeitsgruppe wurde am 24. Mai 2002 im Deutschen Ärzteblatt (**s. Anhang 11.12 Veröffentlichung**) veröffentlicht.

**Veröffentlichung**

Mit der Veröffentlichung wurde den wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden sowie einzelnen Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden

**allgemeine Aufforderung zur Stellungnahme**

der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte, -geräte oder Arzneimittel Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Zusätzlich wurden durch die Arbeitsgruppe gezielt Fachgesellschaften, Berufsverbände, Patientenorganisationen etc. angeschrieben, in deren Bereich die Radionuklidtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) nach den vorliegenden Veröffentlichungen Anwendung finden könnte.

Ergänzend wurden einzelne Ärzte bzw. Ärztegruppen befragt, die der Arbeitsgruppe durch ihre Veröffentlichungen bekannt waren. Zur Systematisierung und leichteren Vergleichbarkeit der Stellungnahmen wurde hierzu ein Fragenkatalog versandt, der die Stellungnahmen auf die wichtigsten Aspekte fokussieren sollte (Anhang 11.13 Fragenkatalog).

***zusätzliche Anfrage  
bei Fachgesellschaften und Sachverständigen***

***Fragenkatalog als  
Grundlage für  
Stellungnahmen***

### **Eingegangene Stellungnahmen als Rückläufer auf den Fragenkatalog:**

- Dr. Bergter; Bergter BMI Consulting, Hannover; 04.10.02  
für die Firma Altmann, die das hier verwendete Arzneimittel <sup>224</sup>SpondylAT® herstellt.
- Prof. Dr. Behr; Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Medizinisches Zentrum für Radiologie; 16.07.02 hat eine Stellungnahme für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin abgegeben (angefragt war Prof. Reiners, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Würzburg, dieser hatte den Fragebogen weitergeleitet)
- Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V.; Antwort durch Hr. Hammel vom 01.08.2002, verweist auf die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (s. oben Prof. Dr. Behr) und schließt sich dieser an

### 4.3. Informationsauswahl und -bewertung

Zur Bearbeitung der in **Abschnitt 3 Fragestellung** genannten Fragestellung wurde zunächst die systematisch recherchierte ebenso wie die im Rahmen der Stellungnahmen zugeschickte Literatur durch die Arbeitsgruppe vollständig gesichtet und kommentiert (s. **Anhang 11.2.2 Kommentiertes Literaturverzeichnis**).

*vollständige  
Sichtung und  
Kommentierung*

Sodann wurde in Anlehnung an das von der Cochrane Collaboration praktizierte Verfahren die relevante Literatur durch zwei unabhängige Bewerter aus der Arbeitsgruppe anhand vorab festgelegter Kriterien für die detaillierte methodische und inhaltliche Auswertung ausgewählt.

*Auswahl der relevanten Literatur*

Die Auswertung der einzelnen Primärstudien erfolgte ebenfalls durch je zwei Auswerter der HTA-Arbeitsgruppe mittels eines standardisierten Auswertungsbogens, der vorab durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert worden war (**Anhang 11.5 Konsentierter Auswertungsbogen**).

*standardisierte und systematische Auswertung der wissenschaftlichen Literatur durch gemeinsame Arbeitsgruppe*

Alle einzel ausgewerteten Studien (**s. Anhang 11.7 Einzelauswertung der Primärstudien**) wurden anhand dieser Auswertungsbögen beschrieben und dabei abschließend die methodische und inhaltliche Kritik der Auswerter vermerkt.

Auswertung der Primärliteratur: Die strukturierte Überprüfung der Qualität der ausgewerteten Primärstudien ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen der Validität des Studienergebnisses und der Qualität einer Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind z.B. folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden:

*Berücksichtigung der Studienqualität*

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- Interventions- und Kontrollgruppe sollen aus der gleichen Population kommen.
- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden.
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein.
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung von sowohl  $\alpha$ - wie auch  $\beta$ -Fehler).
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden.
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention

*beispielhaft:  
Qualitätskriterien  
von Studien*

möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.

- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter.
- Drop-Outs sollten weniger als 20% sein.
- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein.
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein.

Die in der Beurteilung angewandte Evidenzhierarchie zur Klassifizierung der vorliegenden Unterlagen wurde von der Arbeitsgruppe aus den Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien)<sup>1</sup> übernommen (s. Anhang 11.6 Auszug aus den BUB-Richtlinien). Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch die Arbeitsgruppe auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, bei der Auswertung berücksichtigt und nicht verworfen. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit der Auswertung detailliert benannt.

**Einordnung der Studien in eine Evidenzscala**

Auswertung der Sekundärliteratur: (Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien): Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurde auch nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten gesucht, um sie in die Auswertung einzubeziehen. Auch Leitlinien zum Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) wurden daraufhin überprüft, ob die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie als Therapie benannt war und ggf. ausgesprochene Empfehlungen durch entsprechende wissenschaftliche Untersuchungen belegt wurden.

**Auswertung von Sekundärliteratur**

Auswertung der Stellungnahmen: Alle Stellungnahmen und Verweise auf wissenschaftliche Veröffentlichungen aus den Stellungnahmen waren neben den eigenrecherchierten Unterlagen Beratungsgrundlage für die Arbeitsgruppe.

**Berücksichtigung der Stellungnahmen**

Dazu wurden in einer synoptischen Gegenüberstellung die Antworten der Stellungnehmenden zu einzelnen Fragen des Fragenkataloges aufbereitet, um die relevanten inhaltlichen Aussagen der Stellungnahmen angemessen in den Beratungsprozess einzubeziehen (s. Anhang 11.8 Synopse der Stellungnahmen).

Alle von den Stellungnehmenden benannten oder beigelegten Publikationen wurden in die Aufbereitung der Literatur einbezogen, geprüft, in das kommentierte Literaturverzeichnis auf-

<sup>1</sup> Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien), veröffentlicht im Bundesanzeiger vom 21.03.2000 sowie im Internet unter [www.kbv.de/hta](http://www.kbv.de/hta)

genommen sowie ggf. einer systematischen Einzelauswertung unterzogen.

Die Studienbewertung stellt nur einen Teilaspekt der Bewertung der *Radionuklidtherapie des Morbus Bechterews (Spondylitis ankylosans)* dar, da Aussagen über den Nutzen, Risiken, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode nur nach einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen möglich sind. Hierbei finden insbesondere die medizinische Problematik (Notwendigkeit der Behandlung) und das Vorhandensein von Therapiealternativen Berücksichtigung.

**medizinische Notwendigkeit und Therapiealternativen sind abzuwägen**

#### 4.4. Peer Review

Dieses Assessment wurde durch folgende wissenschaftliche Sachverständige einem Review unterzogen:

Herrn Prof. Dr. Lehmacher, Direktor des Institutes für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln

Herrn Prof. Dr. Hachenbroch, eremittierter Direktor der Klinik und Poliklinik für Orthopädie der Universität zu Köln, Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer

Die Peer Reviewer bescheinigen dem Assessment eine systematische, methodisch fundierte Vorgehensweise und bestätigen, dass zur Zeit von einer valide belegten positiven Nutzen-Risiko-Bilanz bei der Radiumchloridtherapie des Morbus Bechterew nicht ausgegangen werden kann.

**Peer-Review durch vom wissenschaftlichen Beirat der BÄK benannte Sachverständige**

#### 4.5. Veröffentlichung des HTA-Berichts

Inhalt und Ergebnis der Auswertungen zum gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse über die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) hat die gemeinsame Arbeitsgruppe in dem hier vorliegenden Assessment zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden am 30. Januar 2004 in den Vorständen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Bundesärztekammer vorgetragen. Beide Vorstände haben das Assessment zustimmend zur Kenntnis genommen und zur Veröffentlichung freigegeben.

**Veröffentlichung des Ergebnisses des HTA-Berichtes im Deutschen Ärzteblatt**

## 5. Krankheitsbild Morbus Bechterew

### 5.1. Klinik, Stadieneinteilung, Pathogenese

#### Historische Aspekte

Von Anatomen bereits im 17. Jahrhundert beobachtet [Lind-Albrecht, 1994], erfolgen die entscheidenden Darstellungen des Krankheitsbildes der AS als eigenständige nosologische Entität erst im 19. Jahrhundert. Strümpell beschreibt 1884 die schmerzlose, knöchern aufsteigende Einsteifung der Wirbelsäule, Bechterew (1892) die schmerzhafte entzündliche Wirbelsäulenversteifung in kyphosierter Körperhaltung, Marie (1889) beschreibt schließlich die nicht seltene Miterkrankung der Hüft- und Schultergelenke [Koch 1978]. Wiederum teilweise erst Jahrzehnte später wird die AS als eigenständiges Krankheitsbild wissenschaftlich akzeptiert [Ott, 1982]. Von einigen Autoren wird ausschließlich der Krankheitstyp mit Befall der SIG und der Wirbelsäule als Morbus Bechterew bezeichnet, bei Mitbeteiligung der großen Gelenke wird die Erkrankung traditionell auch als Bechterew-Marie-Strümpell-Krankheit bezeichnet.

*historischer  
Überblick*

Nach heutigem Verständnis zählt die AS zu einer definierten Gruppe von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die unter dem Terminus Spondylarthritiden und Spondylarthropathien zusammengefasst werden. Dieser Gruppe sind neben der AS die reaktive Arthritis / Reiter-Syndrom, die mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) assoziierte Arthritis / Sakroileitis, die Psoriasis-Arthritis, die undifferenzierte Spondylarthritis, sowie die juvenile chronische Arthritis vom AS-Typ zuzuordnen. Gemeinsames Kennzeichen der Spondylarthritiden ist die Assoziation mit HLA-B27- Antigen, die nahezu obligatorische Mitbeteiligung der SIG sowie – seltener – die Mitbeteiligung der peripheren Gelenke und das Auftreten extraartikulärer Manifestationen. Die Pathogenese der Spondylarthritiden ist dabei jeweils noch nicht restlos aufgeklärt [Lind-Albrecht, 1994]. Zum erweiterten Formenkreis der Spondylarthritiden werden außerdem die seronegative Oligoarthritis, die Daktylitis, die Polyarthritis der unteren Extremitäten, Fersenschmerzen auf der Grundlage einer Enthesitis und undifferenzierte Fälle oder Verlaufsformen von Spondylarthritiden gezählt [Braun und Sieper, 2002].

*Spondylarthritiden  
und Spondylarthro-  
pathien*

#### Klinische Manifestation

Erstmanifestation der AS ist in der Regel die Entzündung der SIG, im weiteren Verlauf wird in der Hälfte der Fälle eine zunehmende Beteiligung der Wirbelsäulenabschnitte, bevorzugt am thorakolumbalen Übergang von L2 bis Th8

*Erstmanifestation  
der AS: SIG*

beschrieben. In seltenen Fällen wird ein Cauda equina-Syndrom beobachtet [Ahn et al., 2001]. Die klinische Erstsymptomatik geht dem röntgenologischen Nachweis einer Sakroileitis durchschnittlich drei bis sieben Jahre voraus. Neben der Sakroileitis werden vor allem auch eine Spondylitis und Spondylodiscitis beobachtet, daneben können auch die Intervertebral-, Sternocostal- und Sternoklavikulargelenke befallen sein, sowie Gelenke in der Peripherie. Typisch ist auch das Auftreten von Enthesitiden (Entzündungen der Sehnen- und Sehnenansätze), z. B. des Kalkaneus mit Ausbildung eines Fersenspornes. Unter den Organbeteiligungen kommen Iridozyklitiden (anteriore Uveitis) häufiger vor, Mitbeteiligungen von Niere, Herz und Lunge stellen seltenere extraartikuläre Manifestationen dar [Braun und Sieper, 2002]. Als Erst- und Leitsymptome der AS werden tiefsitzende Rückenschmerzen angegeben [De Blécourt, 1978], die nachts auftreten und länger als drei Monate bestehen sowie Morgensteifigkeit, die sich wie die Rückenschmerzen durch Bewegung bessert. Häufig werden auch flüchtige und wechselnde Schmerzen im Bereich von Sternum, Nacken, Rippen, Gesäß, Knien oder Fersen geschildert, sowie thorakale Schmerzen beim Atmen, Niesen oder Husten; neben den spinalen und artikulären Symptomen zählt auch die Iridozyklitis zu den häufigen Frühmanifestationen [Lemmel, 2003]. In der angelsächsischen Literatur werden neben Rückenschmerzen („Pain“) und Steifigkeit der Wirbelsäule und Gelenke („Stiffness“) insbesondere auch die Müdigkeit („Fatigue“) und der gestörte Schlaf („Poor sleep“) der AS-Patienten hervorgehoben [Ward, 1989].

**Erstsymptomatik:**  
**nächtlicher Rücken-**  
**Schmerz,**  
**Morgensteifigkeit,**  
**Besserung**  
**durch Bewegung**

Eine Manifestation der AS erst im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt ist selten und betrifft weniger als zehn Prozent aller AS-Fälle. Die Krankheitsaktivität ist in diesem Alter von der inflammatorischen Seite zum osteophytären Umbau hin verschoben, es überwiegt der rein syndesmophytäre Verlaufstyp [Schilling, 1981].

**Spätmanifestation:**  
**selten**

### Verlaufsformen und Stadieneinteilung

Symptomatik, Manifestation und Aktivität der Erkrankung können individuell erheblich voneinander differieren, Koch unterscheidet drei Verlaufsformen [Koch, 1978]: Eine schmerzhafteste, rein entzündliche Verlaufsform, eine schmerzarme, rein knöcherne Verlaufsform und in die am häufigsten vorkommende schmerzhafteste Mischform, bei der entzündliche und knöcherne Krankheitsprozesse schubweise und auch nebeneinander an den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten ablaufen. Auf der Basis der klinischen Verlaufsformen sowie der für die AS typischen radiologischen Veränderungen entwickelten Ott und Wurm 1957 folgende Stadieneinteilung

**unterschiedliche**  
**Verlaufsformen**

der AS [Lind-Albrecht, 1994]; [Lemmel, 2003]:

Stadium I = SIG-Befall: Röntgenologisch nachweisbare doppelseitige Sakroileitis, klinisch feststellbare Bewegungseinschränkung im lumbalen Wirbelsäulenabschnitt, anamnestisch Lumbalgien, Thoraxschmerzen etc.

**Stadieneinteilung  
nach Ott und Wurm**

Stadium II = Früher WS-Befall (1 Segment): Kriterien für Stadium I und röntgenologisch nachweisbare Syndesmophyten am thorakolumbalen Übergang und ggf. intervertebrale Gelenkveränderungen, klinisch Bewegungseinschränkungen in mehreren Wirbelsäulenregionen, anamnestisch wie Stadium I plus Cervikalgien, Arthritiden u. a.;

Stadium III = Fortgeschrittener WS-Befall (2 Segmente): Kriterien für Stadium II plus röntgenologisch typische Wirbelsäulenveränderungen in mindestens zwei Abschnitten, röntgenologisch und klinisch progrediente Versteifung der Wirbelsäule einschließlich der kostovertebralen Gelenke;

Stadium IV = Endstadium des WS-Befalls: So genannte Bambusstabwirbelsäule im Röntgenbild, klinisch komplette Versteifung der gesamten Wirbelsäule, Arthritiden, rückläufige Schmerzsymptomatik am Wirbelsäulenskelett.

Abweichend von der klinisch-radiologischen Stadieneinteilung nach Ott und Wurm unterscheidet Schilling in ein röntgen negatives Verdachtsstadium mit entzündlichen Rückenschmerzen, das häufig mit Gliedmaßenarthritiden assoziiert ist, in ein präspöndylitisches Iliosakralstadium (entsprechend Stadium I nach Ott), in ein versteifendes Wirbelsäulenstadium (entsprechend Stadium II und III nach Ott) sowie in ein Spät- und Endstadium mit Selbstinaktivierung bei verbleibender Restentzündung und narbiger Progredienz (entsprechend Stadium IV nach Ott) [Schilling, 1981].

**Stadieneinteilung  
nach Schilling**

### Klassifikation

Da für die AS verschiedene Verlaufsformen einschließlich eines sowohl klinischen als auch röntgenologisch nachweisbaren Symptomenspektrums bekannt sind, und zudem nicht in jedem Krankheitsfall alle Stadien der AS durchlaufen werden [Koch,1978], wurden bereits frühzeitig Klassifikationsschemata zur Diagnosestellung einer AS entwickelt. Nach den modifizierten New York-Kriterien von 1984 (s. Abb. 1), die heute überwiegend angewandt werden, liegt eine AS sicher dann vor, wenn eines der folgenden klinischen Kriterien kombiniert ist mit einem der folgenden radiologischen Kriterien:

**New York-Kriterien  
zur Diagnose-  
sicherung**

- Rückenschmerz und LWS-Steifigkeit für mindestens drei Monate, Besserung durch Bewegung

- limitierte Beweglichkeit der LWS
- limitierte Thoraxexkursion
- bilaterale Sakroileitis Grad 2-4
- unilaterale Sakroileitis Grad 3-4

Die limitierte Atembreite zählt allerdings bereits zu den Spätsymptomen einer AS [Schilling, 1981]. Von mehreren Autoren wird über die New York-Kriterien hinaus auch die Besserung der Beschwerden durch NSAR als zusätzlicher Hinweis auf eine AS gewertet.

<b>Abb. 1 Modifizierte New York-Kriterien, 1984 [Braun und Sieper, 2002]</b>	
Kriterien	
1	tiefsitzender Rückenschmerz und Steifigkeit für mindestens 3 Monate, nicht erleichtert durch Ruhe und verbessert durch Übungen
2	Limitierte Beweglichkeit in der LWS in sagittaler und frontaler Ebene
3	Limitierte Thoraxexkursion nach Adaptation für Alter und Geschlecht
4	Bilaterale Sakroileitis Grad 2-4
5	Unilaterale Sakroileitis Grad 3-4
<b>Sichere Diagnose AS, wenn:</b>	
	Unilaterale Sakroileitis Grad 3-4
	oder bilaterale Sakroileitis Grad 2-4
	mit jedem klinischen Kriterium

Die Klassifikationskriterien der European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) für Spondylarthritiden basieren ausschließlich auf klinischen Kriterien (s. Abb. 2).

**Aktuelle Klassifikationskriterien für die AS**

<b>Abb. 2 Die „European Spondylarthropathy Study Group“ (ESSG)- Klassifikationskriterien für Spondylarthritiden [Braun und Sieper, 2002]</b>	
ESSG-Klassifikationskriterien für Spondylarthropathie	
Entzündlicher Rückenschmerz oder Synovitis (asymmetrisch, vor allem unter Extremitäten) <i>und</i> eines der folgenden 5 Items	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive Familienanamnese</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• chronisch entzündliche Darmerkrankungen</li> <li>• Alternierender Gesäßschmerz</li> <li>• Enthesiopathie</li> </ul>	
Sensivität 77 % / Spezifität 89 % ? wenn zusätzlich (radiographische) Sakroileitis ? Sensivität 86 % / Spezifität 87 %	

## Ätiopathogenese

Wegweisend für die Diagnose einer AS ist heutzutage außerdem der Nachweis von HLA-B27-Antigen. 90 bis 95 % der Patienten mit AS weisen HLA-B27 auf, allerdings handelt es sich hierbei um ein häufig vorkommendes Histokompatibilitätsantigen, schätzungsweise erkrankt von den HLA-B27 positiven Individuen in der deutschen Bevölkerung weniger als jeder zwanzigste an einer AS. Neben der genetischen Disposition werden immunregulatorische Faktoren durch Zytokine sowie eine Mitbeteiligung bakterieller Erreger als auslösendes Moment für die Entstehung einer AS diskutiert, möglicherweise wird im Falle der AS-Patienten eine pathologische Immunantwort durch bakterielle Trigger ausgelöst.

**enge Assoziation der AS mit HLA-B27**

Zytokine sind körpereigene Substanzen (Peptide), die von Zellen des Makrophagen-/Monozytensystems oder von aktivierten T-Zellen im Rahmen der Immunantwort eingesetzt werden und dabei u. a. proinflammatorische oder immunregulatorische Steuerungsfunktionen übernehmen. Für die Entstehung der AS nimmt das Zytokin TNF- $\alpha$  nach heutigen Erkenntnissen eine Schlüsselposition ein, es ist ein zentraler Mediator der systemischen Entzündungs- und Immunreaktion mit Wirkung auf eine Vielzahl von Target-Zellen. An Gewebeproben konnte gezeigt werden, dass im SIG von AS-Patienten TNF- $\alpha$ -Eiweiß vorhanden ist, jedoch kein Bakterien-Eiweiß [Märker-Hermann, 2001].

**Schlüsselpositionen von TNF- $\alpha$  in der Ätiopathogenese**

Im Zusammenhang mit der möglichen Immunpathogenese des Krankheitsbildes der AS werden Interaktionen zwischen HLA-B27-Antigen, CD 8-positiven T-Zellen und bakteriellen Peptiden diskutiert. Im Gegensatz zu den reaktiven Arthritiden ist bei der AS eine durch Bakterien bedingte Pathogenese jedoch nicht bewiesen. Für eine Erregerätiologie der AS spricht aber unter anderem, dass die AS häufig mit urogenitalen Infektionen mit *Clamidia trachomatis* oder - seltener - mit *Ureaplasma urealyticum* einhergeht und Kreuzreaktivitäten zu *Klebsiella pneumoniae* beobachtet werden, sowie, dass im Tierexperiment HLA-B27-transgene Ratten nur dann ein der AS ähnelndes Krankheitsbild entwickeln, wenn diese Ratten nicht keimfrei, sondern in der Gegenwart von Bakterien gehalten werden [Braun und Sieper, 2002]. Möglicherweise führt ein „molekulares Mimikry“ auf Grund der Nicht-Unterscheidbarkeit bakterieller Antigene von eigenen Antigenen zur Autoimmunität und damit zur Krankheitsentstehung der AS [Braun und Sieper, 2002].

**mögliche Erregerätiologie**

## Sonderformen

Neben der „weiblichen Spondylitis ankylosans“ werden weitere Sonderformen der AS unterschieden. Unter Abortivformen der AS werden atypische Manifestationen oder Verlaufsformen zusammengefasst, hierzu zählen die isolierte Ilioskralarthritis und der „Beckentyp“ (Befall von SIG und Hüftgelenken ohne Beteiligung der Wirbelsäule), die am häufigsten bei Frauen beobachtet werden, sowie die gar nicht so selten beobachtete klinisch latente Verlaufsform, die sich durch relative Schmerzarmut bzw. Schmerzlosigkeit auszeichnet u. a. [Schilling, 1981].

### **Sonderformen**

Als Sonderform der AS, die in der Regel mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht, ist die Gruppe der juvenilen Spondylitis ankylopoetica zu erwähnen [Schilling, 1981]. Diese ist nach Schilling in neun von zehn Fällen gekennzeichnet durch ein längeres arthritisches Primärstadium, meist an den Kniegelenken oder an den Hüftgelenken beginnend und zunächst nicht von der juvenilen chronischen Polyarthritis unterscheidbar. Die frühesten, röntgenmorphologisch eindeutigen Ileosakralveränderungen lassen sich bereits im zehnten Lebensjahr nachweisen, je nach Studie lassen sich bei 20 bis 27 Prozent der Patienten eine Mitbeteiligung der Augen (Iridozyklitis) beobachten, zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung von einer rheumatoiden Arthritis ist der Nachweis von HLA-B27-Antigen sowie die Abwesenheit von IgM-Rheumafaktor und antinukleären Antikörpern (ANA) im Serum wegweisend [Burgos-Vargas, 2002]. Differenzialdiagnostisch relevant für die juvenile AS ist auch die Tuberkulose, mit der die jugendliche AS-Coxitis durchaus verwechselt werden kann, da die benachbarte Ileosakralarthritis aufgrund des breiten Umbaufelds mit tiefen Resorptionsherden durchaus an Tuberkulose erinnert [Schilling, 1981].

### **juvenile AS**

Bei ungefähr 85 % der Patienten liegt eine idiopathische AS ohne vorausgehende Krankheitsmanifestationen vor, diese wird auch primäre AS genannt [Braun und Sieper, 2002]. In den übrigen Fällen der AS liegen als Begleiterkrankungen eine Psoriasis, eine reaktive Arthritis, eine Kolitis bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen u. a. vor.

### **Begleiterkrankungen**

## Prognose

Als Faktoren für eine schlechte Prognose der AS gelten eine Beteiligung der Hüftgelenke und der Halswirbelsäule, eine frühe aggressive Verlaufsform, eine Affektion vieler peripherer Gelenke, eine rezidivierende Iridozyklitis, ein konstant erhöhtes

### **Prognose**

CRP u. a. (s. Abschnitt 5.3 Epidemiologie, Mortalität). Insgesamt aber wird die diesbezügliche Datenlage, die eine belastbare Aussage über die Validität dieser Prognosefaktoren erlauben würde, als begrenzt bezeichnet [Braun und Sieper, 2002].

## 5.2. Diagnostik

Die fortgeschrittene AS mit typischer Ankylose der Wirbelsäule und charakteristischem Bewegungsmuster ist auf den ersten Blick zu erkennen, die Diagnose der AS im Frühstadium mitunter jedoch sehr schwierig, insbesondere bei Frauen [Lemmel, 2003]. Zur klinischen Diagnostik bzw. Messung der Krankheitsaktivität und Verlaufs- bzw. -Therapiekontrolle wurden unterschiedliche methodisch standardisierte Kriterienkataloge entwickelt. Nach den Kriterien der ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis) Working Group sollte die Erfassung des Krankheitsbildes in der Primärdiagnostik sowie bei der Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle folgende Parameter umfassen: Körperliche Funktion, Schmerz, globales Patientenurteil der Krankheitsaktivität, Morgensteifigkeit und Mobilität der Wirbelsäule. Daneben werden im Zusammenhang mit der Evaluation antirheumatischer Therapien die Erfassung geschwollener Gelenke und Sehnenansätze sowie die Bestimmung von Akutphase-Parametern (wie CRP und BSG) empfohlen [Braun und Sieper, 2002].

*diagnostische  
Kriterien der ASAS*

Unter den metrologischen Messinstrumenten werden am häufigsten angegeben der (modifizierte) Schober-Test, das Mennell-Zeichen, die Messung der Thoraxexkursion sowie des Hinterkopfwanabstandes.

*Metrologie*

Neben der Funktionseinschränkung der Wirbelsäule durch zunehmende Ankylosierung und intervertebrale Ossifikationsprozesse sind ggf. Einschränkungen der Mobilität in den Hüftgelenken oder peripheren Gelenken (Akromioklavikulargelenke, Humeroskapulargelenke, Sternoklavikulargelenke, Ellenbogen, Handgelenke, MCP-Gelenke, Kniegelenke, Sprunggelenke, MTP-Gelenke u. a.) mit zu berücksichtigen. Auch eine Mitbeteiligung der Sehnenansätze (Enthesien) sollte dokumentiert werden [Braun und Sieper, 2002]. Der Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) kombiniert Informationen über verschiedene Aspekte der Mobilität der Wirbelsäule und der Hüften.

Zur Erfassung der Funktionskapazität haben sich zwei Outcome-Messinstrumente etabliert, der BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) und der DFI (Dougados Functional Index), der BASFI basiert auf einer 11-stufigen Ordinalskala (s. Anhang 11.3 BASFI).

*Messung der  
Funktionskapazität*

Zur Messung der Krankheitsaktivität, die neben dem Schmerz auch die Parameter Morgensteifigkeit (Dauer und Schwere) sowie Müdigkeit erfasst, hat sich insbesondere der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) etabliert, der wie der BASFI ebenfalls auf einer 11-stufigen Ordinalskala basiert (s. Anhang 11.4 BASDAI).

**Messung der Krankheitsaktivität**

Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein sind im Rahmen der AS wie bei anderen inflammatorischen Erkrankungen erhöht. Typisch für die AS ist außerdem eine erhöhte Serumkonzentration von IgA, insbesondere von IgA1 [Schmidt, 2001] Die Verlaufsform der AS mit lang anhaltender hoher, im Serum nachgewiesener Entzündungsaktivität wird auch als „ $\gamma$  Typ“ der AS bezeichnet [Schilling, 1981].

**Entzündungsparameter**

Spezifische histopathologische Veränderungen, die ausschließlich für die AS pathognomonisch sind, existieren nicht. Prädilektionsstelle ist das SIG. Im frühen Stadium imponiert das entzündliche Geschehen an der Gelenkinnenhaut (Synovitis) sowie im subchondralen Knochen und Knochenmark. Im weiteren Verlauf kommt es zu Erosionen des Gelenkknorpels durch das von der Synovialis und dem subchondralen Knochenmark ausgehende Granulationsgewebe, gleichzeitig wird der subchondrale Knochen durch Osteoklasten lysiert. Das subchondrale Knochenmark ist von Entzündungszellen durchsetzt (so genanntes myxoides Knochenmark). Bei Fortschreiten der chronisch-proliferativen Entzündungsvorgänge kommt es zu einer entzündlichen Infiltration der Sehnen und Bänder (Enthesitis), zu einer reaktiven Knorpelneubildung, zur fibrösen Narbenbildung sowie Knochenneubildung und Ankylose.

**histopathologischer Befund**

Zu den reaktiven Veränderungen bzw. Reparaturvorgängen zählen die Narbenbildung durch Fibrose und Ausbildung von Geflechtknochen auf der einen Seite und Knorpelmetaplasie und enchondrale Ossifikation auf der anderen Seite.

Neben der klinischen Diagnostik stellt die Röntgendiagnostik den zweiten Hauptpfeiler der AS-Diagnostik dar. Die Röntgendiagnostik sollte die Darstellung der Sakroiliakgelenke, der Wirbelsäule und der Hüftgelenke umfassen. Nach den New York-Kriterien von 1984 ist das Ausmaß der strukturellen Veränderungen, die in den SIG mittels konventioneller Röntgentechnik dargestellt werden können, ausschlaggebend für die Diagnosestellung der AS [Braun und Sieper, 2002]. Typisch ist eine beidseitige Sakroileitis mit gelenknaher Knochenverdichtung (Sklerosierung) und gleichzeitig vorkommenden perlschnurartig angeordneten Knochenerosionen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer knöchernen Überbrückung des Gelenkspalts (Ankylosierung) [Gräfenstein et al., 1994].

**Schlüsselrolle der Röntgendiagnostik**

Unter den röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen an der Wirbelsäule unterscheidet Schilling einen so genannten „spondylarthritischen Typ“, der insbesondere im Rahmen der juvenilen AS zu beobachten ist, und der durch die röntgenologisch deutlich darstellbaren arthritischen Veränderung an den intervertebralen Gelenken imponiert, von dem vorwiegend vorkommenden syndesmophyteren Typ („Verknöcherungstyp“), der je nach individueller Progredienz in das klassische röntgenologische Vollbild der AS (Bambusstabwirbelsäule) mit kastenartiger Verformung der Wirbelkörper und Bildung von knöchernen Spangen zwischen den Wirbelkörpern (Syndesmophyten) mündet. Differentialdiagnostisch müssen von den AS-typischen Syndesmophyten, die ventral oder lateral lokalisiert sind und entweder vom Anulus fibrosus der Bandscheiben und/oder von den subligamentären Gewebestrukturen ausgehen, andere vertebrales Ossifikationen unterschieden werden, z. B. paraspinale Ossifikationen im Rahmen einer Spondylitis psoriatica oder des Reiter-Syndroms [Schilling, 1981]. Neben der Ankylose sind außerdem häufig zusätzlich Entzündungen der Wirbelkörper (Spondylitis) und/oder der Bandscheiben (Spondylodiszitis) beobachten.

**radiologische Merkmale**

Basierend auf den röntgenologischen Kriterien werden folgende Stadien der AS unterschieden:

**radiologische Stadieneinteilung**

Stadium I: Mindestens Grad 2 einer bilateralen radiologisch nachgewiesenen Sakroileitis, keine Wirbelsäulenveränderungen;

Stadium II: Geringe radiologische Wirbelsäulenveränderung von weniger als einem spinalen Segment bzw. weniger als drei Wirbelkörpern, entsprechend weniger als 15 % der gesamten Wirbelsäule;

Stadium III: Moderate radiologische Wirbelsäulenbeteiligung von nicht mehr als zwei spinalen Segmenten, entsprechend vier bis zwölf Wirbelkörpern bzw. entsprechend 15 bis < 50 % der gesamten Wirbelsäule;

Stadium IV: Radiologische Wirbelsäulenveränderung in mehr als zwei spinalen Segmenten, entsprechend dreizehn bis neunzehn Wirbelkörpern bzw. entsprechend 50 % bis 80 % der Wirbelsäule;

Stadium V: Sehr ausgedehnte Wirbelsäulenveränderung (> 80 % der Wirbelsäule), mit ausgedehnten Wirbelkörperfusionen und Ankylosen, mehr als 20 Wirbelkörper betreffend;

Die radiologische Beurteilung der Wirbelsäulenveränderungen im Rahmen der AS umfasst sowohl Veränderungen am

Wirbelkörper selbst, in den intervertebralen Räumen, am Becken und an den Rändern der Wirbelkörper sowie an den Bändern sowie an den kleinen Wirbelgelenken.

Das röntgenologische Bild der AS ist insgesamt wesentlich komplexer als bei der rheumatoiden Arthritis [Braun und Sieper, 2002].

Zur radiologischen Stadieneinteilung der AS sind unterschiedliche Instrumente entwickelt worden, von denen der Stokes Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) und der Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) zu erwähnen sind. Der BASRI-s (spine-score) berücksichtigt röntgenologisch nachweisbare Veränderung an den Sakroiliakgelenken, der LWS und der HWS, die jeweils auf einer einfachen Skala zwischen 0 bis 4 (von normal bis schwer) beurteilt werden, der BSARI-t (total score) ist um die Bewertung der Hüftgelenke ergänzt. Mithilfe der BASRI konnte u. a. dargestellt werden, dass der Wirbelsäulenbefall der AS bei einer Mitbeteiligung der Hüftgelenke in der Regel schwerer ist als bei fehlender Beteiligung der Hüftgelenke [Calin et al., 1999].

*radiologische  
Scoring-Instrumente*

Zum Nachweis der entzündlichen Aktivität der AS sind die Knochenszintigraphie sowie die Positronen-Emissions-Tomographie geeignet. Die nuklearmedizinische Diagnostik wird ergänzend eingesetzt, im Rahmen der Diagnosesicherung zum Beispiel bei röntgennegativem Befund, aber dringendem klinischen Verdacht auf eine AS. Die für das Initialstadium – „Verdachtsstadium“ nach Schilling [1981] – typischen entzündlichen Veränderungen bzw. deren morphologische Korrelate lassen sich auch durch die Magnetresonanztomographie nachweisen. Hierbei kommt die so genannte STIR-Technik mit starker Fettsättigung bzw. die dynamische Technik mit Kontrastmitteldarstellung (Gadolinium-DTPA) zum Einsatz. Der Nachweis der entzündlichen Aktivität durch MRT wurde zunächst für den Bereich der Sakroiliakgelenke, dann auch für die Wirbelsäule erbracht. Mit Hilfe der MRT ist außerdem eine quantitative Bestimmung der entzündlichen Wirbelsäulenveränderung möglich [Braun und Sieper, 2002]. Für die Basisdiagnostik und Routinediagnostik der AS bleiben derzeit jedoch die klinischen Symptome sowie der radiologische Befund ausschlaggebend.

*weitere bildgebende  
Diagnostik*

### 5.3. Epidemiologie

#### Häufigkeiten

Die Häufigkeitsangaben der AS in der medizinischen Literatur sind von der jeweiligen Falldefinition und der untersuchten Population deutlich abhängig und variieren daher stark [Calin und Fries, 1975], [van der Linden, 1984], [Haibel et al., 2002].

*Inzidenz und Prävalenz*

Nach der jetzigen Datenlage wird die Inzidenz der AS auf der Grundlage finnischer und US-amerikanischer Erhebungen durchschnittlich auf 7 Fälle auf 100.000 pro Jahr geschätzt. Ein zeitlicher Trend ist nicht auszumachen [Silman, 2002].

Zur Abschätzung der Prävalenz stehen mehrere Querschnitterhebungen zur Verfügung. Eine Übersicht findet sich bei Silman [2002]. Für Nordeuropa wird die Prävalenz von AS auf 1.9/1000 für Männer und 0.7/1000 für Frauen geschätzt.

Die Häufigkeit der AS korreliert je nach ethnischer Zugehörigkeit [Hawkins et al., 1981], [van der Linden, 1984] mehr oder weniger streng mit der Häufigkeit von HLA-B27 in der Allgemeinbevölkerung. Bisher sind 23 HLA-B27-Subtypen identifiziert worden [Sieper et al., 2002]. Über 90 % der Personen (weiße Bevölkerung) mit einer gesicherten AS sind auch HLA-B27-positiv. Bei der farbigen Bevölkerung liegt der Anteil etwas niedriger bei 60 %.

*immunogenetische  
Datenlage zur  
Epidemiologie*

### Manifestationsrisiko

Die publizierten Daten der einzelnen epidemiologischen Arbeitsgruppen zum Risiko einer AS bei positivem HLA-B27-Nachweis variieren ebenfalls ausgesprochen in Abhängigkeit der gewählten Falldefinition [Haibel et al., 2002].

*prädiktive Bedeutung  
von HLA-B27*

Das HLA-B27 stellt zwar eine wichtige Voraussetzung zur Entwicklung einer AS dar, es macht jedoch nur ca. 20 % der vererbten Krankheitsprädispositionen aus [Märker-Hermann, 2001]. In Deutschland ist von einer HLA-B27-Prävalenz von 9 % auszugehen, in Europa liegt ein Nord-Südgefälle mit abnehmender Häufigkeit in Südeuropa vor.

*HLA-B27-Screening  
nicht sinnvoll*

Der prädiktive Wert des HLA-B27-Tests eignet sich nicht zur Screening-Methode der AS in der Allgemeinbevölkerung. Eine Geschlechterdifferenz bezüglich Eignung des HLA-B27-Testes ist nicht auszumachen [Hawkins et al., 1981].

Das Hauptmanifestationsalter in den westlichen Ländern liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Bei ca. 90 % der Patienten beginnt die Erkrankung zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr. Das Auftreten der ersten Krankheitszeichen liegt durchschnittlich im Alter von 28,3 Jahren [Sieper et al., 2002]. Bei 4 % der AS-Patienten beginnen die Beschwerden vor dem 15. Lebensjahr. Lediglich bei 6 % der Betroffenen liegt das Manifestationsalter jenseits des 40. Lebensjahres [Haibel et al., 2002].

*Epidemiologie der  
Manifestation*

### Mortalität

Zur Lebenserwartung von Kranken mit AS gibt es wenige bevölkerungsbezogene Untersuchungen. In der Literatur finden sich sowohl epidemiologische Studien, die eine erhöhte Mortalität gegenüber der Normalpopulation zeigen als auch

*Datenlage zur  
Mortalität nicht ein-  
heitlich*

Überlebenszeitanalysen mit Verlaufszeiten bis zu 39 Jahren, die keine signifikant erhöhte Mortalität nachweisen. Eine umfassende Übersicht über die aktuelle Datenlage zur krankheitsspezifischen Lebenserwartung findet sich bei Braun und Pincus [2002].

Eine der bisher größten Studien zur altersstratifizierten Mortalität von AS-Kranken, die keine Strahlentherapie in der Vorgeschichte hatte (n=836), weist eine erhöhte Mortalität auf, wenn die AS vergesellschaftet ist mit Begleiterkrankungen, wie Colitis ulcerosa, Nephritis oder Tuberkulose [Radford et al., 1977]. Ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind Einschränkungen der Brustkorbbeweglichkeit, atlantodentale Dislokation, Sinterungsfrakturen der ankylosierenden bzw. osteoporotischen Wirbelsäule, Organkomplikationen wie Aorteninsuffizienz, Amyloidose oder Lungenfibrose sowie eine früh auftretende Invalidität [Braun und Pincus, 2002].

Muhammad et al. [1981] führte eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan / Meier für eine Kohorte von 56 Patienten durch. Die Arbeitsgruppe fand für die ersten 10 Erkrankungsjahre keine Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Mortalität. Mit zunehmender Krankheitsdauer jedoch stieg die Mortalität in der Beobachtungskohorte an (p=0.063).

Zahlreiche epidemiologische Studien weisen eine erhöhte Mortalität nach durchgeführter externer Strahlentherapie der AS nach [Brown und Doll, 1965], [Smith et al., 1977], [Doll, 1981], [Smith und Doll, 1982], [Darby, 1986], [Darby et al., 1987], [Weiss et al., 1994], [Weiss et al., 1995] (s. hierzu auch Abschnitt 9.2 Strahlentherapie und Radiosynoviorthese).

*erhöhte Mortalität bei Begleiterkrankungen*

*erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf*

*erhöhte Mortalität nach Strahlentherapie*

### Epidemiologische Datenlage zur Geschlechtsverteilung

Die Angaben zur Geschlechtsverteilung der AS umfassen ein Spektrum in der Literatur zwischen 10:1 bis 2:1 zugunsten des männlichen Geschlechts [Mach, 1974], [Calin, 1975], [Gran et al., 1998]. Nach aktueller Datenlage überwiegt eine Verhältnisangabe von Frauen: Männer von 1 : 1,8 bis 1: 2,6.

Als mögliche Ursache für die große Varianz der geschlechtsbezogenen Häufigkeitsangaben kann eine Unterdiagnostizierung der AS bei der Frau diskutiert werden. Eine weitere Schwierigkeit der epidemiologischen Falldefinition ergibt sich auf Grund geschlechtsbezogener Unterschiede in Krankheitsverlauf und Manifestation [Calin et al., 1975] [Mach, 1974].

*Geschlechtsverteilung im Wandel*

## 5.4. Versorgungsaspekte

Die aktuelle Versorgungsforschung der AS thematisiert Probleme und Fragestellungen im Zusammenhang mit Prozessen und Ergebnissen der krankheitsbezogenen Gesamtbetreuung. Daten zur Versorgungssituation der AS in der Bundesrepublik entstammen in erster Linie der rheumato-

*Stand der Versorgungsforschung*

logischen Kerndokumentation.

Die Kerndokumentation wird seit 1993 in rund 100 rheumatologischen Einrichtungen der Bundesrepublik durchgeführt, die in 24 regionalen kooperativen Rheumazentren zusammenarbeiten. Die Dokumentation ermöglicht, Krankheitslast und Folgen der AS für zumeist schwerere Verläufe einzuschätzen.

Diese erhobene rheumatologische Datenbasis zeigt, dass – bezogen auf die Gruppe der rheumatologisch betreuten Patienten die Krankheitslast bei ankylosierender Spondylitis im Hinblick auf die Schmerzbelastung und den allgemeinen Gesundheitszustand durchaus mit derjenigen der Rheumatoiden Arthritis vergleichbar ist [Zink et al. 2001]

Lediglich der Anteil der schwer funktionsbeeinträchtigten Patienten ist mit 17 % bei der AS niedriger. Allerdings handelt es sich bei der Kerndokumentation nicht um eine bevölkerungsbezogene Erhebung, sondern um ein selektiertes Patientengut. Zur Einschätzung der Krankheitslast werden u.a. sozioökonomische Folgen wie Arbeitsplatzumsetzungen, Arbeitsunfähigkeitszeiten, Einschränkung der Erwerbsfähigkeit, krankheitsbedingter Arbeitsplatzverlust, vorzeitige Berentung sowie Einbußen in der Lebensqualität herangezogen [Ward, 1998].

Zur Verbesserung der bundesdeutschen Versorgungssituation der AS-Patienten haben sowohl die Etablierung rheumatologischer Schwerpunktzentren, die Festigung der organisierten Selbsthilfe als auch die Entwicklung des Kompetenznetzes Rheuma beigetragen [Zink et al., 2002], [Zink et al., 2003]. Hinsichtlich der Therapieoptionen wurde die seit etwa 1920 eingesetzte Strahlentherapie vollständig verlassen und durch physio- und balneotherapeutische Behandlung ersetzt [De Blécourt, 1973]. Die patientenzentrierte Sichtweise zum Bedarf der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie wurde im vorliegenden Assessment abgefragt und wird im **Anhang 11.8 Synopse der Stellungnahmen** unter „ergänzende Aspekte“ wiedergegeben.

*Indikatoren der Krankheitslast*

*Versorgungssituation*

*Patientenzentrierte Sicht*

## 5.5. Gesundheitsökonomie

Im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis existieren zur AS wenige Studien mit gesundheitsökonomischem Ansatz. Die überwiegende Zahl der publizierten Arbeiten stützen sich hauptsächlich auf Patientenkollektive klinischer Studien und geben daher keine zuverlässigen Angaben über die „real-life-costs“ der AS. Patientenselektion und durch das Studienprotokoll festgelegte Kosten sind hier wesentliche Einflussfaktoren. Bezüglich der häufig genutzten Therapieformen bei der AS finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten, die die Evaluationsverfahren der Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis) und Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility-analysis) überhaupt verwenden [Bakker et al., 1994], [van Tubergen et al., 2002].

*unbefriedigende gesundheitsökonomische Datenlage*

Die besonders kostenbestimmenden Dimensionen der AS ergeben sich durch die relativ frühe Manifestation im Vergleich zu den anderen häufigen rheumatischen Erkrankungen und durch die lange Krankheitsdauer [Zink et al., 2001]. Häufig verwendete Ansätze der Kostenerhebung sind medizinische pro Kopf-Kosten, Produktivitätsverluste (human capital approach), Kohortenkosten und direkte oder indirekte Kosten für den Sozialversicherungsträger [Boonen et al., 2002].

***kostenbestimmende Dimensionen***

### Produktivitätsverluste

Vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben durch Arbeitslosigkeit ist eine wesentliche Dimension negativer Krankheitsfolgen der AS. Aus einer niederländischen Untersuchung von Boonen et al. [2002] ist bekannt, dass Patienten mit AS häufiger ohne Arbeit sind als die alters- und geschlechtsadjustierte Normalbevölkerung.

***höhere Arbeitslosigkeit***

Angaben zur krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit der erwerbstätigen AS-Patienten variieren stark im Systemvergleich und schwanken in verschiedenen Studien zwischen 12 und 46 Tagen pro Jahr bei berufstätigen Personen mit AS. Die jährliche durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit der AS beträgt in den USA 10 Tage, in den Niederlanden 22 Tage und in Deutschland 44 Tage [Boonen et al., 2002]. Charakteristisch bei der AS ist eine relativ lange Zeit mit Erhalt der Arbeitsfähigkeit in den früheren Phasen der Erkrankung. Nach einer Untersuchung bei einer allerdings kleinen Kohorte (n=76) arbeiteten nach 30 Jahren 53% der Befragten mit AS in Vollzeit [Lehtinen, 1981].

***krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit bei der AS***

Zu den wichtigsten volkswirtschaftlichen Folgen rheumatischer Erkrankungen zählt die vorzeitige Berentung.

***vorzeitige Berentung***

Die Differenz des Ausmaßes der Erwerbsfähigkeit beträgt auf der Basis der Kerndokumentation 4 % für Frauen und 11 % für Männer im Vergleich zur Normalbevölkerung auf der Basis des Mikrozensus von 1998 [Zink et al., 2000] [Braun und Sieper, 2002]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine hochselektierte Gruppe überwiegend schwerer betroffener AS-Patienten.

### Ökonomische Evaluation der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie

Zur [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie liegen zum Zeitpunkt des durchgeführten Assessments keine gesundheitsökonomischen Evaluationen vor. Die entscheidenden Medikationskosten entstehen durch das Radiopharmakon selbst. Nach Herstellerangaben betrug der Gesamtpreis (10 Injektionen) zzgl. 16,00 % USt 4.218,22 € (Stand 24.07.2002). Die darüber hinausgehenden Kosten im Zuge der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie der AS erstrecken sich u.a. auf die Arztkosten im Rahmen der wöchentlichen Injektionen sowie für die klinische Unter-

***ökonomische Evaluation [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie fehlt***

suchung. Aufgrund der mit der Zulassung verbundenen Auflagen kommen die Laborkosten bis maximal 25 Jahren nach durchgeführter [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie hinzu [BfArM, 23.10.2000].

Ein Trend der Inanspruchnahme von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid bei der AS ist aus der verfügbaren Datenlage nicht ausreichend sicher belegbar.

Zum behaupteten Einsparungspotential der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie durch eine Mindereinnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) als Therapieeffekt liegt lediglich ein Review auf der Basis von 29 Studien (1955-1983) von Glöbel [1985] vor. Auf Grund der ausgesprochen starken Aggregation der Studiendaten und fehlendem gesundheitsökonomischen Ansatz ist die Arbeit jedoch nicht aussagekräftig. Ob es durch eine breitere Anwendung der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie tatsächlich zu einer kosteneffektiven Abnahme der NSAR- und der Analgetikaeinnahme kommt [Schmitt, 1978], [Redeker et al., 1982] [Schmitt, 1983], bedarf einer zukünftigen gesundheitsökonomischen Analyse.

*Einsparungspotential wissenschaftlich nicht bewiesen*

## 5.6. Therapieansätze

Zur Behandlung der AS stehen im wesentlichen folgende Behandlungsformen zur Verfügung:

*unterschiedliche Behandlungsoptionen*

1. Medikamentöse Therapieoptionen (einschließlich intraartikulärer Applikation)
2. Strahlen- bzw. Radionuklidbehandlung
3. Chirurgische Therapie
4. Physikalische Behandlungsverfahren wie z.B. Krankengymnastik und Physiotherapie
5. Rehabilitations- und Kurbehandlungsverfahren

Auf Hilfsmittel soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

In der Versorgungspraxis werden in Deutschland bei AS-Patienten – abhängig von der Schmerzsymptomatik – in der Regel nichtsteroidale Antiphlogistika verabreicht (bei ca. 68% der Patienten, bei 40% regelmäßige Einnahme), darüber hinaus auch Corticosteroide (bei ca. 12% der Patienten; die Angabe umfasst sowohl systemische Gabe als auch intraartikuläre Injektion in betroffene Gelenke). Zur sog. "Basis-therapie" wird derzeit noch zumeist Sulfasalazin (bei ca. 8%), seltener Methotrexat (bei ca. 2% der Patienten) herangezogen; zukünftig könnten hier TNF $\alpha$ -Antagonisten eine maßgebliche Rolle spielen. Als ein essentieller Therapiebaustein gilt eine regelmäßige Krankengymnastik (Einzel- oder Gruppengymnastik im Trockenen oder im Wasser bei 3 bis 34% der

*Versorgungs-epidemiologie*

Patienten), zudem kommen physiotherapeutische Maßnahmen zur Anwendung (Massage bei ca. 20%, Fango bei ca. 11% der Patienten) [Feldtkeller und Lemmel, 2000].

Folgende Substanzen bzw. Substanzgruppen werden angewandt bzw. in der wissenschaftlichen Literatur erwähnt:

*medikamentöse  
Therapieoptionen*

- a) nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID):  
Indometacin, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Meloxicam etc.
- b) Basistherapeutika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD):  
Sulfasalazin (Sulfapyridin / Mesalazin), Methotrexat, Goldsalze, D-Penicillamin, (Hydroxy)-Chloroquin etc.
- c) Corticosteroide (systemisch oder lokal); ACTH:  
Prednisolon, Methylprednisolon oder Triamcinolon
- d) Immunsuppressiva:  
Azathioprin oder Ciclosporin A
- e) Zytostatika:  
Cyclophosphamid
- f) Tumornekrose-Faktor- $\alpha$ -Antagonisten (TNF $\alpha$ -Antagonisten):  
Infliximab, Etanercept oder Thalidomid
- g) Biphosphonate:  
Pamidronat
- h) andere analgetisch wirksame Substanzen  
wie z.B. Opiate oder Antidepressiva (Amitriptylin).

Die angeführten Substanzen sind nur teilweise arzneimittelrechtlich zur Behandlung der AS zugelassen. Eine ausführliche Diskussion und Bewertung dieser Therapieoptionen erfolgt in einer vergleichenden Darstellung in **Abschnitt 9 Diskussion**.

## 6. [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie

### 6.1. Verfahrensbeschreibung

Seit Ende 2000 ist [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid als Fertigarzneimittel in Deutschland wieder zugelassen (s. Abschnitt 6.3 Arzneimittelrechtliche Zulassung). Die Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid umfasst zehn intravenös -in der Regel in eine Armvene- verabreichte Injektionen, die über zehn Wochen verteilt werden. Ein Milliliter der Injektionslösung enthält zum Kalibrierzeitpunkt als arzneilich wirksamen Bestandteil 1 MBq [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid (s. Anhang 11.10 Zulassungsbescheid des BfArM). [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Komponenten gemischt oder zusammen appliziert werden.

Vor und während der Therapie sind Kontrollen des Blutbildes erforderlich (s. Abschnitt 8.4.3 Sicherheitsempfehlungen)

Die Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid erfordert eine enge Zusammenarbeit von Rheumatologen und Nuklearmedizinern. Die Therapie kann ambulant durchgeführt werden [StrlSchV, 22.04.2002], von Seiten des Patienten ist dabei wegen der Zerfallsaktivität des Radiopharmakons eine exakte Einhaltung der vereinbarten Behandlungstermine zu gewährleisten.

### 6.2. Postuliertes Wirkprinzip, Pharmakokinetik

[<sup>224</sup>Ra]Radium ist ein Zerfallsprodukt von [<sup>232</sup>Th]Thorium (deshalb auch die Bezeichnung als Thorium-X) mit einer physikalischen Halbwertszeit von 3,64 Tagen. Es zerfällt unter Emission von α-Teilchen über mehrere Zwischenstufen ([<sup>220</sup>Rn]Radon, [<sup>216</sup>Po]Polonium, [<sup>212</sup>Pb]Blei, [<sup>212</sup>Bi]Wismut, [<sup>212</sup>Po]Polonium, [<sup>208</sup>Tl]Thallium) mit Aussendung von weiteren α-Teilchen sowie β- und γ-Strahlung zu stabilen [<sup>208</sup>Pb]Blei [Monographie [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid]. Die mittleren Reichweiten im Gewebe betragen für die α-Teilchen 50 µm und für die β-Strahlung 8 mm.

Zum postulierten Wirkprinzip von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wird in der Zulassungsmonographie vorgetragen, dass sich [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid als Calciumhomolog fast ausschließlich im Skelett sowie in frischen Gewebsverkalkungen einlagere. In Tierversuchen an Beagles wurde festgestellt, dass durchschnittlich 48 Prozent der applizierten Aktivität im Skelett gebunden werden. Bei weiteren Tierversuchen (Kaninchen) wurde darüber hinaus beobachtet, dass das im Knochen entstehende [<sup>212</sup>Pb]Blei zum Teil wieder freigesetzt und an Erythrozyten sowie in Leber und Milz gebunden wird. Sondenmessungen sowie Aktivitätsbestimmungen im Blut und Urin bei Patienten weisen auf eine

**Behandlungsserie  
von 10 i.v.-  
Injektionen**

**ambulante Therapie  
möglich**

**Reichweite der  
α-Strahlung: 50 µm**

**postuliertes  
Wirkprinzip:  
„Selektive“  
Einlagerung von  
[<sup>224</sup>Ra] Radium-  
chlorid in Knochen,  
antiosteoblastische  
Wirkung der α-  
Strahlung**

Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen hin. Beim Erwachsenen konzentrierte sich die Bindung des Nuklids im oberflächlichen Bereich des Knochens unter dem Endost und Periost, die Anreicherung korrelierte mit der Intensität des Calciumstoffwechsels. Die antiosteoblastische Wirkung der  $\alpha$ -Strahlung soll zu einer Verlangsamung der einsetzenden Synostose führen. Bei Patienten im Wachstumsalter könne die Therapie mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid zu Störungen der enchondralen Ossifikation führen [Monographie [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid]. 40 % der inkorporierten Aktivität werden in den ersten drei Tagen hauptsächlich mit den Faeces ausgeschieden (95 %), die effektive Halbwertszeit von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wird mit 1,8 bis 2,3 Tagen angegeben [Monographie [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid].

Unter Zugrundelegung der kumulativen Gesamtaktivität von zehn Injektionen mit jeweils 1 MBq [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wird die Gesamtstrahlenexposition des Skelettes eines Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg mit 0,6 Gy (0,054 Gy/MBq) angegeben. Berücksichtigt man für die Berechnung der Strahlenexposition zusätzlich die nachfolgenden Zerfallsprodukte, so lassen sich auf der Grundlage des Tiermodells (Beagle) bei einer Aktivität von 37 KBq/kg Körpergewicht folgende durchschnittliche Strahlenexpositionen errechnen: 0,40 Gy für das Skelett, 0,13 Gy für die Nieren, 0,08 Gy für die Leber und 0,008 Gy für die Testes und Ovarien [Monographie [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid].

**Gesamtstrahlendosis  
des Skeletts: 0,6 Gy**

Während [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid heutzutage ausschließlich als Monosubstanz eingesetzt wird, kam zwischen 1943 und 1956 in Deutschland eine aus [<sup>224</sup>Ra]Radium (Thorium-X) und Platinosol und Eosin (Peteos®) kombinierte Mischlösung namens Peteosthor zur Anwendung [Spiess, 2001]. Hauptindikation für den Einsatz von Peteosthor war die Knochen-Tuberkulose, daneben wurde es auch bei Patienten mit AS und – selten – anderen Erkrankungen (auch Neoplasien) angewandt. Die Beimischung des kolloidalen Platins und Eosins erfolgte unter der Vorstellung, dass hiermit die Anreicherung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid in die inflammatorischen Zonen der Knochen und Gelenke gefördert werden könnte [Troch, 1942], [Troch, 1943], [Troch, 1949]; schon bereits in den fünfziger Jahren konnte jedoch experimentell nachgewiesen werden, dass die vom Protagonisten der Peteosthor-Therapie, Troch, aufgestellte Hypothese nicht zutrifft, sondern dass das kolloidale Platin und Eosin überwiegend in Leber und Milz, nicht jedoch im Knochen gespeichert wird. Die Injektion von Peteosthor zeigte im Tierexperiment keine höhere Aufnahme von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid im Knochen als nach Injektion von reinem [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid. Spiess und Mays weisen außerdem

**historische Sonder-  
form der [<sup>224</sup>Ra]  
Radiumchlorid-  
therapie: Peteosthor**

daraufhin, dass historisch bzw. Technologie bedingt unterschiedliche Reinheitsgrade der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Zubereitung bzw. höhere [<sup>228</sup>Th]Thorium-Kontaminationen in der Anfangsphase der Peteosthor-Therapie zu berücksichtigen sind [Spiess und Mays, 1970].

### 6.3. Arzneimittelrechtliche Zulassung und zugelassene Indikation

Die Produktion von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wurde 1988 eingestellt. Um den gegenwärtigen arzneimittelrechtlichen Status der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) festzustellen, wurde durch die HTA-Arbeitsgruppe das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) schriftlich um Auskunft gebeten, ob und welche Radionuklide zur Therapie des Morbus Bechterew gegenwärtig zugelassen sind und welche Anwendungsindikationen, Indikationseinschränkungen oder Zulassungsaufgaben bestehen.

Mit Schreiben vom 20.02.2003 (s. Anhang 11.9 Auskunft des BfArM) hat das BfArM Stellung genommen und mitgeteilt, dass es derzeit nur ein zugelassenes Arzneimittel zur Radionuklidtherapie des Morbus Bechterew gibt.

Es wurde am 23.10.2000 auf Antrag des Herstellers vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter der Bezeichnung <sup>224</sup>SpondylAT® erneut zugelassen, allerdings unter speziellen Auflagen (s. Abschnitt 8.4.3 Sicherheitsempfehlungen).

Ein Milliliter Injektionslösung von <sup>224</sup>SpondylAT® enthält zum Kalibrierzeitpunkt als arzneilich wirksamer Bestandteil 1 ml MBq [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid sowie als sonstige Bestandteile 11,4 mg Calciumchlorid und 985 mg Wasser für Injektionszwecke (s. Anhang 11.10 Zulassungsbescheid des BfArM).

Laut Schreiben des BfArM vom 20.02.2003 lautet das zugelassene Anwendungsgebiet:

*„<sup>224</sup>SpondylAT® kann angewendet werden zur Behandlung starker Schmerzen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und nachgewiesenen Ossifikationsprozessen am Achsenskelett (Stadium II und III nach der klinisch-röntgenologischen Klassifizierung), bei denen eine konsequente und adäquate Schmerztherapie erfolglos war oder die Gabe von Analgetika und Antiphlogistika kontraindiziert ist.“*

Das BfArM erläutert:

**Neuzulassung am  
23.10.2000**

**zugelassene  
Anwendungsindika-  
tionen**

*„<sup>224</sup>SpondylAT® wurde also ausschliesslich für die Behandlung starker Schmerzen als Palliativmedizin beim Vorliegen der Stadien II und III des Morbus Bechterew zugelassen“.*

Da bislang keine Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG (Klinische Studie Phase III zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) vorgelegt wurden, erfolgte die Zulassung des BfArM unter der Auflage, diese innerhalb von fünf Jahren nach Erteilung der Zulassung vorzulegen, sowie bei allen nach Erteilung der Zulassung behandelten Patienten Anwendungsbeobachtungen über zehn Jahre hinweg durchzuführen. Um mögliche unerwünschte Langzeitwirkungen zu erkennen, müssen die Patienten darüber hinaus langfristig überwacht werden und regelmäßige Blutbildkontrollen einschliesslich eines Differenzialblutbildes in Abständen von drei Monaten, sechs Monaten, ein Jahr nach Therapieende und danach für 25 Jahre in jährlichen Abständen erhalten. (s. **Abschnitt 8.4.3 Sicherheitsempfehlungen**)

**Zulassungsaufgaben  
des BfArM**

Laut Schreiben des BfArM vom 20.02.2003 schliessen folgende Gegenanzeigen eine Anwendung von <sup>224</sup>SpondylAT® aus:

**Kontraindikationen**

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 20 Jahren oder nicht abgeschlossenem Knochenwachstum
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- frische Frakturen (Einschränkung der Kallus-Bildung)
- schwere Lebererkrankungen
- akute Infekte

Ausserdem dürfe <sup>224</sup>SpondylAT® aufgrund der möglichen Verstärkung der toxischen Effekte auf das Knochenmark nicht bei Patienten verabreicht werden, bei denen zuvor eine das Knochenmark schädigende Behandlung durchgeführt werden. Das BfArM weist ausserdem daraufhin, dass <sup>224</sup>SpondylAT® nur für die einmalige Anwendung zugelassen wurde, da keine ausreichenden Erkenntnisse über mögliche Spätschäden vorliegen.

Als Nebenwirkungen der Therapie mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid werden in der Monographie des BGA eine initiale Schmerzverstärkung, das gelegentliche Auftreten einer Iridozyklitis, wobei differenzialdiagnostisch an eine Manifestation im Rahmen der Grunderkrankung gedacht werden müsste, selten Veränderungen des peripheren Blutbildes sowie ebenso selten Hypersensibilitätsreaktionen wie Urtikaria etc. aufgelistet. Ebenfalls in Einzelfällen wurden Schädigungen des Leberparenchyms beobachtet. Einzelne

**Nebenwirkungen**

Todesfälle durch Myelopathien nach [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie werden erwähnt [Banz-Nr. 219, ATC-Code: V89] **§. Abschnitt 8.2 Unerwünschte Strahleneffekte).**

In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie wird ergänzend auf eine mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer gleichzeitigen osteoporosewirksamen Therapie mit Calcium, Phosphaten und Phosphonaten hingewiesen. Ein Absetzen einer entsprechenden Osteoporosetherapie für die Dauer der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridbehandlung (> 10 Wochen) wird empfohlen.

Keine gesicherten Erkenntnisse würden beim Vorliegen einer Erkrankung des oberen Dickdarms bestehen. Hier sei die theoretische Annahme einer verminderten Ausscheidung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid mit einer höheren Restkörperexposition denkbar [Reiners, 2002].

**keine Erkenntnisse  
bei Zulassung**

#### 6.4. Leistungrechtlicher Status

##### GOÄ

Eine privatärztliche Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid ist auf Grundlage der GOÄ abzurechnen. Die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie der AS ist jedoch nicht als definierte Einzelleistung im Leistungsverzeichnis der GOÄ aufgeführt, sondern muss unter Beachtung von § 6 Abs. 2 GOÄ analog berechnet werden, die Materialkosten für das mit der einmaligen Anwendung am Patienten verbrauchte [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid sind gesondert berechnungsfähig.

##### GKV

Wie alle anderen vom Bundesinstitut für Arzneimittel zugelassenen Fertigarzneimittel kann <sup>224</sup>SpondylAT® unter Beachtung der mit der Zulassung verbundenen Anwendungsbegrenzungen auch bei GKV-Patienten angewendet werden. In der vertragsärztlichen Gebührenordnung, die die abrechnungsfähigen ärztlichen Leistungen für die ambulant und belegärztlich tätigen Vertragsärzte beschreibt, ist bisher jedoch keine eigenständige Leistungsposition für diese Therapie enthalten. Nach Auskunft des für die Gebührenordnung zuständigen Bewertungsausschusses gem. § 87 Abs. 3 SGB V handelt es sich bei der Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid um eine Behandlungsmethode, die zunächst im Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen gem. § 135 Abs. 1 SGB V hinsichtlich ihres Nutzens, ihrer medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit überprüft werden muss, bevor ggf. eine

Aufnahme in den vertragsärztlichen Leistungskatalog (EBM) erfolgen kann.

Stationäre Behandlungen an Krankenhäusern, so auch mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid, unterliegen nicht den oben angeführten rechtlichen Einschränkungen. Der Arbeitsgruppe liegen zum Zeitpunkt der Abfassung dieses HTA-Berichtes jedoch keine verallgemeinerungsfähigen Informationen darüber vor, ob und unter welchen konkreten Bestimmungen stationäre [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Behandlungen am Krankenhaus von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden.

## 6.5. Ergänzende Kurzdarstellung der Radon-Therapie

### Hintergrund

Radon ist ein natürlich vorkommendes radioaktives Edelgas. Es entsteht in den Zerfallsreihen von [<sup>238</sup>U]Uran zu [<sup>222</sup>Rn]Radon (Halbwertszeit/HWZ 3,82 Tage), [<sup>235</sup>U]Uran zu [<sup>222</sup>Rn]Radon (HWZ 3,96 sec) und [<sup>232</sup>Th]Thorium zu [<sup>222</sup>Rn]Radon (HWZ 55,6 sec). [<sup>222</sup>Rn]Radon zerfällt unter Aussendung von  $\gamma$ -Strahlung und  $\alpha$ -Teilchen über kurzlebige Folgeprodukte in [<sup>210</sup>Pb]Blei ( $\beta$ -Strahler, HWZ 22,3 Jahre). Die Hauptmenge des Radon kommt aus dem Boden, überall dort, wo Radium in Gestein oder Erdreich vorhanden ist.

Radon ist als Edelgas sehr reaktionsträge. Es ist im Wasser gut und in Lipoiden sehr gut löslich.

- Es wird in relativ hohen Konzentrationen im Blut gelöst und gelangt über den Blutstrom in alle Teile des Organismus. Relativ zur Luftvolumenkonzentration finden sich im fettarmen Weichteilgewebe ein Drittel und im Körperfett sechsmal so hohe Konzentrationen.
- Als Edelgas geht es im Organismus keine chemischen Verbindungen ein. Die biologische Halbwertszeit beträgt etwas 30 Min.
- Als  $\alpha$ -Strahler hat es einen ionisierenden Effekt. Wegen ihrer dichteren Energiedeposition verursacht  $\alpha$ -Strahlung bei gleicher Energiedosis eine wesentlich höhere biologische Wirkung (Qualitätsfaktor 20) als z.B.  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Strahlung (Qualitätsfaktor 1).

Zur Begrenzung der Lungendosis durch Radon und seine Zerfallsprodukte haben sowohl die internationale als auch die deutsche Strahlenschutzkommission (ICRP, SSK) aus Gründen der Vorsorge Empfehlungen zur Begrenzung der Radon-Exposition ausgesprochen [Jacobi, 1979], [Hoffmann, 1999].

### Therapieverfahren (Radon-Balneo-Therapie)

*„Die ortsgebundenen Heilmittel sehen sich in den vergangenen Jahren mit einer zunehmend kritischen Diskussion über Nutzen und Risiken der therapeutischen Anwendung konfrontiert. Kein anderes natürliches Heilmittel wird ähnlich kontrovers diskutiert, wie das Edelgas Radon. Widersprüchliche Meinungen finden sich nicht allein in den Medien, sondern auch unter Epidemiologen, Strahlenbiologen und Medizinern. ... Die klinischen Erfahrungen mit der Radon-Balneologie reichen in verschiedenen Kurorten zum Teil mehrere Jahrhunderte zurück. ... Eine besondere Form der Radontherapie ist die inhalative Radonbehandlung... Als wichtigste Indikation hat sich über Jahrzehnte der Morbus Bechterew entwickelt.“ [Falkenbach et al., 1999].*

Die Radon-Therapie wird als eine spezielle Form der Strahlentherapie mit niedrigen Dosen zur Behandlung verschiedener Erkrankungen angesehen. Anwendungsformen von [<sup>222</sup>Rn]Radon sind neben der

- Inhalationskur (Radon-Stollen) die
- Radontherapie im Thermalbad und
- Trinkkur.

Als Indikationen werden z.B. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Spondylitis ankylosans, Rheumatoide Arthritis, degenerative Erkrankungen der Gliedmaßgelenke und der Wirbelsäule, bestimmte Formen des Weichteilrheumatismus) oder Hautkrankheiten (Psoriasis, Sklerodermie in ihrer generalisierten Form) diskutiert [Franke et al., 2000].

Im Jahresbericht 1995 des Bundesamtes für Strahlenschutz werden die strahlenbiologischen und medizinischen Aspekte von Radon als Heilmittel zusammengefasst. Unter Bezugnahme auf experimentelle Untersuchungen werden folgende Wirkungsmechanismen angegeben [Günther et al., 1979]:

- Entzündungshemmung
- Schmerzlinderung
- Immunmodulation (Beeinflussung der körpereigenen Abwehrkräfte)
- Steigerung der zellulären Reparaturmechanismen
- Hemmung der Zellteilung.

Ein eindeutiger Beweis, dass Radon für die berichteten günstigen Wirkungen verantwortlich sei, könne derzeit jedoch nicht erbracht werden [Burkart, 1994], [Streffler und Woicik, 1998]. Das Risiko der Strahlenexposition ist daher gegen den therapeutischen Nutzen der Radon-Bädertherapie abzuwägen [Hoffmann, 1991].

Die für eine Radon-Therapie geforderten Mindestkonzentrationen von 37 kBq/m<sup>3</sup> in der Luft und 670 Bq/l im Wasser stellen ein potentiellies Strahlenrisiko dar.

## 6.6. Ergänzende Kurzdarstellung der Radiosynoviorthese

### Hintergrund

Zur lokalen Behandlung der Synovitis im Rahmen chronischer Gelenkerkrankungen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Neben den zeitlich begrenzten Effekten einer medikamentösen Therapie z.B. mit Kortikosteroiden oder Zytostatika, einer Entfernung der Synovia durch eine chirurgische Synovektomie wird als therapeutische Alternative auch die Radiosynoviorthese angewendet, bei der radioaktive Substanzen in das Gelenk injiziert werden. Die dabei in das Gelenk eingebrachten Substanzen senden  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen aus und führen so zu einer teilweisen Zerstörung der Gelenkhaut. Diese wiederum soll zu einer deutlichen Reduktion von Schmerzen und Ergussneigung führen.

Als Wirkprinzip wird angeführt, dass durch die intraartikuläre Injektion des Radionuklids die entzündliche Synovialis bestrahlt und oberflächlich hypertrophierte Schichten zerstört wird, ohne dass Knorpelgewebe geschädigt werde. Die Bestrahlung bleibe überwiegend auf die Synovialis beschränkt, da die verwendeten Radionuklide Strahlung emittieren, die eine maximale Reichweite von wenigen Millimetern aufweise. Das in kolloidaler Form applizierte Radionuklid werde von den oberflächlichen Synovialzellen phagozytiert und führe dort zu einer Strahlenreaktion mit Nekrosen und im weiteren Verlauf zu einer Fibrosierung und Sklerosierung der Synovialis mit Rückgang der Proliferation und der Entzündung der Gelenkinnenhaut. Die in der Synovialis erzielte Herddosis sei abhängig von der applizierten Aktivität, Energie und der Halbwertszeit der verwendeten  $\beta$ -Strahler. Um eine adäquate Dosis in Abhängigkeit von der Dicke der Synovialis zu erreichen, werden unterschiedliche Radionuklide eingesetzt (z.B. [<sup>90</sup>Y]Yttrium, [<sup>186</sup>Re]Rhenium, [<sup>169</sup>Er]Erbium). Die Höhe der Aktivität des radioaktiven Arzneimittels bei intraartikulärer Injektion richte sich nach der Größe des Gelenkes und dem Ausmaß der entzündlichen Aktivität, die klinisch und ggf. mit ergänzenden Verfahren zu beurteilen sei. [Farahati et al.,

Leitlinie für die Radiosynoviorthese, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin 1999].

### Indikationen

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin von 1999 nennt folgende Indikationen:

Chronische Synovialitis mit rezidivierenden Gelenkergüssen bei

- 1) Rheumatoider Arthritis
- 2) Seronegativer Spondylarthropathie
- 3) Aktivierte Arthrose
- 4) Kristallarthropathie
- 5) Villonodulärer Synovitis
- 6) Arthropathie bei Hämophilie
- 7) Nach arthroskopischer Synovektomie

### Therapie

Dabei wird in der Leitlinie gefordert, dass die Diagnose und die Indikationsstellung im Rahmen einer interdisziplinär getragenen Therapiestrategie in Zusammenarbeit mit einem rheumatologisch versierten Arzt gestellt werden müsse. Bei entzündlich traumatischen Erkrankungen solle eine sechsmonatige konservative Therapie der Radiosynoviorthese vorausgehen. Die Injektion des Nuklids erfolgt nach Sicherstellung der intraartikulären Lage der Nadel (in der Regel unter Durchleuchtung) unter gleichzeitiger Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung oder Kortikosteroiden. Nach Applikation soll mit einer  $\gamma$ -Kamera die regelrechte intraartikuläre Nuklidverteilung dokumentiert und eine extraartikuläre Nuklidverteilung ausgeschlossen werden. Das behandelte Gelenk soll anschließend für mindestens 48 Stunden immobilisiert werden, damit ein vorzeitiger Abfluss (leakage) in die Lymphknoten, Leber und Keimdrüsen verhindert wird [Stevenson et al., 1973], [Topp, 1975], [Sledge, 1984].

In der Leitlinie wird angegeben, dass eine genaue Dosimetrie nicht möglich sei. Die absorbierte Dosis sei nicht nur abhängig von dem verwendeten Radionuklid und der applizierten Aktivität, sondern auch von der intraartikulären Nuklidverteilung und der Synovialisdicke. Die adäquate Aktivität für die Radiosynoviorthese verschiedener Gelenke werde daher empirisch ermittelt.

### Klinische Ergebnisse

Zu den Ergebnissen wird angegeben, dass wegen der

protrahierten Wirkung der Radiosynoviorthese ein Therapieerfolg erst nach Monaten beurteilt werden könne. Eine homogene Nuklidverteilung vorausgesetzt, sei die Erfolgsquote hoch, während bei fortgeschrittenen Gelenkveränderungen die eine inhomogene Nuklidverteilung verursachen, die Erfolgsrate reduziert sein könne. Je nach Gelenkzustand sei nach der Radiosynoviorthese bei 40-80% der Patienten innerhalb von 3-4 Monaten eine subjektive Verbesserung der entzündlichen Symptome zu erwarten. Als mögliche Nebenwirkungen der intraartikulären Radionuklidtherapie werden in bis zu 10% der Fälle über Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Temperaturerhöhungen berichtet [Bahous, 1978]. Darüber hinaus werden Strahlensynovialitis, fieberhafte Reaktionen, Lymphödem der behandelten Extremität, sowie periartikuläre Nekrosen bei Fehlinjektionen angegeben [Topp et al., 1975], [Alfes, 1979]. Zu prinzipiell denkbaren Spätfolgen, wie der frühzeitigen Entwicklung von Arthrosen oder Induktion von genetischen Schäden mit entsprechenden Folgen könne bislang kein Zusammenhang hergestellt werden [Savaser et al., 1999]. Allerdings werden nach durchgeführter Radiosynoviorthese Chromosomenschäden beschrieben [Stevenson et al., 1973]

## 7. Auswertung der Unterlagen zum therapeutischen Nutzen der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie

### 7.1. Leitlinien, Konsensuspapiere, HTA-Berichte

HTA-Berichte zu Behandlungsverfahren bei AS konnten weder im deutschsprachigen noch im internationalen Schrifttum detektiert werden.

Weder für den deutschsprachigen Raum noch international konnten evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, in welchen Prinzipien und Durchführung einer Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei AS dargestellt wurden.

*keine HTA-Berichte und keine evidenzbasierten Leitlinien zur [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridbehandlung*

In einer Leitlinie aus Großbritannien "Prodigy Guidance – Ankylosing Spondylitis" aus dem Jahr 1999, zuletzt überarbeitet im April 2002 und Januar 2003, wird die Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid nicht erwähnt.

Folgende Konsensuspapiere bzw. Behandlungsempfehlungen konnten zur Beratungsthematik recherchiert und in die Auswertung einbezogen werden:

*deutsche Konsensuspapiere und Behandlungsempfehlungen:*

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission Pharmakotherapie: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit Radiumchlorid (<sup>224</sup>SpondylAT®). Zeitschrift für Rheumatologie 60:84-87 (2001)

*Dt. Gesellschaft für Rheumatologie 2001: Erläuterungen zur Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid*

In dieser Stellungnahme werden die Therapiebedingungen für [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid erläutert und Durchführungsempfehlungen ausgesprochen.

- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission für Qualitätssicherung: Kapitel 5.5.4: Spondylitis Ankylosans (ICD-Nr. M45). In: Qualitätssicherung in der Rheumatologie, Steinkopff Verlag, Darmstadt (2000).

*Dt. Gesellschaft für Rheumatologie 2000: „ThoriumX obsolet“*

In diesem Kapitel wird die ThoriumX-Anwendung als "obsoleter Maßnahme" angesehen.

International konnten keine Konsensuspapiere oder Behandlungsempfehlungen zur Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei AS gefunden werden.

## 7.2. Stellungnahmen

Die aufgrund der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen von wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Interessenverbänden, Patientengruppierungen und der Herstellerfirma wurden systematisch ausgewertet und in einer Tabelle zusammengestellt (s. Anhang 11.8 Synopse der Stellungnahmen).

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid waren die folgenden Frageschwerpunkte des Fragenkatalogs relevant:

*relevante  
Frageschwerpunkte*

- Nr. 4:            Therapeutische Zielsetzung
- Nr. 5:            Ein- und Ausschlusskriterien
- Nr. 6:            Belegte Wirksamkeit
- Nr. 7:            Zielgrößen zur Wirksamkeitsbeurteilung
- Nr. 11:           Wirksamkeit im Vergleich zu etablierten Behandlungsmethoden,
- Nr. 14:           Therapieschema, definierte Standards,
- ggf. Nr. 21:      ergänzende Aspekte

Zusammenfassend kann aus den Stellungnahmen entnommen werden, dass [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei AS-Patienten empfohlen wird, um antiphlogistische und analgetische Wirkungen zu erzielen und eine Einsteifung zu verhindern bzw. hinauszuzögern. Zur Festlegung der Indikation für [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wurden als Kriterien starke Schmerzen sowie ein Stadium III nach klinisch-röntgenologischer Klassifizierung und ein Therapieversagen bzw. Kontraindikationen gegen Analgetika oder Antiphlogistika herangezogen. Als Wirksamkeitsbelege werden verschiedene Literaturreferenzen aufgeführt (s. hierzu Abschnitt 7.5 Bewertung der Studien zum therapeutischen Nutzen). Als Zielgrößen zur Wirksamkeitsbeurteilung werden unterschiedliche klinische und radiologische Parameter ohne Reliabilitäts- oder Validitätsangaben genannt. Hinsichtlich eines Vergleichs mit etablierten Behandlungsmethoden wird festgestellt, dass hierzu keine Vergleichsuntersuchungen vorliegen. Als Therapieschema für [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wird das gängige Applikationsprocedere mit 10 Injektionen im wöchentlichen Abstand genannt. Aussagen zur Wirksamkeit unter Berücksichtigung möglicher Begleittherapien oder einer erneuten [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Anwendung fehlen. Hinsichtlich ergänzender Aspekte wird von einer Patientenselbsthilfegruppe eine patientenzentrierte Sichtweise mit Verweis auf den hohen Leidensdruck der unter chronischen Schmerzen leidenden Patienten in den Vordergrund gestellt.

### 7.3. Zulassungsbescheid des BfArM

Der Zulassungsbescheid des BfArM ist im **Anhang unter 11.10** angefügt.

[<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte am 23.10.2000 unter dem Handelsnamen <sup>224</sup>SpondylAT<sup>®</sup> zugelassen. Als zugelassenes Anwendungsgebiet wurde festgelegt:

"<sup>224</sup>SpondylAT kann angewendet werden zur Behandlung starker Schmerzen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und nachgewiesenen Ossifikationsprozessen am Achsenskelett (Stadium II und III nach der klinisch-röntgenologischen Klassifizierung), bei denen eine konsequente und adäquate Schmerztherapie erfolglos war oder die Gabe von Analgetika und Antiphlogistika kontraindiziert ist."

**zugelassenes  
Anwendungsgebiet**

Es wurden im Zulassungsprozess keine Ergebnisse von klinischen oder sonstigen ärztlichen, zahnärztlichen oder tierärztlichen Erprobungen (klinische Prüfung) nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG vorgelegt. Laut § 22 Abs. 3 AMG kann jedoch auch "anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial" zur Begründung des Antrags auf Zulassung vorgelegt werden, und zwar

- "1. bei einem Arzneimittel, dessen Wirkungen und Nebenwirkungen bereits bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind,
2. bei einem Arzneimittel, das in seiner Zusammensetzung bereits einem Arzneimittel nach Nr. 1 vergleichbar ist,
3. bei einem Arzneimittel, das eine neue Kombination bekannter Bestandteile ist, für diese Bestandteile; ...."

Die Zulassung von <sup>224</sup>SpondylAT<sup>®</sup> erfolgte mit Auflagen gem. § 28 Abs. 3 AMG:

- "1. Es sind Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG (klinische Studie Phase 3 zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) innerhalb von fünf Jahren nach Erteilung der Zulassung vorzulegen.
2. Es sind bei allen nach Erteilung der Zulassung behandelten Patienten Anwendungsbeobachtungen über zehn Jahre durchzuführen, deren Ergebnisse systematisch gesammelt, dokumentiert, ausgewertet und dem BfArM alle zwei Jahre vorzulegen sind. ...."

Als Begründung, weshalb <sup>224</sup>SpondylAT<sup>®</sup> trotz des Fehlens von einer Wirksamkeit ("efficacy") begründenden Ergebnissen aus klinischen Prüfungen (wie nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG

**Zulassungs-  
begründung**

gefordert) zugelassen wurde, wird festgehalten, dass ein "fundiertes Urteil und eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich" sei. Anschließend wird festgestellt: "andererseits liegen hinreichende Anhaltspunkte vor, dass <sup>224</sup>SpondylAT<sup>®</sup> einen hohen therapeutischen Wert besitzt, vor allem als Reservetherapeutikum bei Patienten, bei denen eine adäquate analgetische und antiphlogistische Behandlung nicht wirksam oder kontraindiziert ist."

Der Zulassung von <sup>224</sup>SpondylAT<sup>®</sup> lagen als Sachverständigengutachten Stellungnahmen von Prof. Dr. E.-M. Lemmel, Prof. Dr. Chr. Reiners und Dr. D. Janssen zugrunde. Diese Sachverständigengutachten wurden in der Stellungnahme des BfArM als vertraulich bezeichnet. Von Prof. Dr. Chr. Reiners wurden dessen gutachterliche Stellungnahmen zu [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid über "Pharmakokinetik / Strahlenexposition" und "Wirksamkeit / Nebenwirkungen" der Arbeitsgruppe freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Zur weiteren Diskussion der Zulassung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid durch das BfArM sei auf **Abschnitt 9.8 Nutzen-Risiko-Betrachtung** verwiesen.

#### 7.4. Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen

Die Bewertung einzelner Primärstudien erfolgte an Hand eines standardisierten Auswertungsbogens, der durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe zusammengestellt und konsentiert wurde. Dieser Extraktionsbogen ist unter **11.5 im Anhang Konsentierter Auswertungsbogen** aufgeführt. Die strukturierte Überprüfung der Qualitätsmerkmale der ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens soll die Prüfmethode und die Datenlage transparent machen und die sich aus der Methodik und Ergebnissen der Studie folgender Konsequenzen für die interne und externe Validität der Untersuchung aufzeigen. Als Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie zum Wirksamkeitsnachweis gelten:

- möglichst detaillierte Charakterisierung der Studienpopulation
- Strukturhomogenität von Verum- und Kontrollgruppe, beide sollen möglichst aus der gleichen Population kommen
- Vermeidung von Bias und Confounding bei Rekrutierung der Teilnehmer
- explizite Definition von Ein- und Ausschlusskriterien

**Qualitätskriterien für  
Therapie-  
evaluationsstudien**

- Minimierung des Fehlers I. und II. Art durch hinreichende Stichprobenumfänge der Untersuchungskollektive bei möglichst hoher Teststärke
- Randomisierung und Art der Randomisation soll beschrieben sein
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.
- Auswahl angemessener Zielparameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Endpunkte
- Studienabbruchraten sollten niedriger als 20% sein
- angemessene statistische Auswertung
- möglichst Durchführung einer Intention-to-treat-Analyse sowie – falls erforderlich – Stratifikation.

Zur Bewertung der Wirksamkeit einer medizinischen Behandlungsmethode wird möglichst auf prospektive, randomisierte, kontrollierte Prüfuntersuchungen mit einer parallel geführten adäquaten Vergleichsgruppe bei verblindeter Studierendurchführung und Datenerhebung zurückgegriffen. Falls solche Unterlagen hoher Evidenz nicht vorliegen oder aufgrund des zu behandelnden Krankheitsbildes bzw. des Therapieverfahrens nicht durchgeführt werden können, werden im Sinne einer umfassenden Auswertung auch Unterlagen geringerer Aussagekraft bzw. mit methodischen Mängeln zur Beurteilung herangezogen. Die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse wurde im Fazit des Auswerters jeweils detailliert benannt. Für jede Studie wurde eine formale Evidenzbewertung gemäß der BUB-Richtlinien vorgenommen.

**Auswahl der Publikationen für Bewertung nach dem Prinzip der „best evidence“**

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und der eigenen, umfangreichen Literaturrecherche hat die Arbeitsgruppe alle erreichbaren Unterlagen gesichtet und in Bezug auf den therapeutischen Nutzen sowie mögliche Behandlungsrisiken ausgewertet. Die Bewertung der Methode fand somit auf der Grundlage der besten verfügbaren Evidenz statt.

Es wurden ca. 200 themenrelevante Publikationen als potentiell für die Informationsgewinnung zum therapeutischen Nutzen für geeignet eingestuft und einem Sichtungs- und Bewertungsprozess unterworfen. Der Literatursichtungs- und -bewertungsprozess folgte a priori definierten Kriterien.

Von den Dokumenten zu Wirksamkeitsaspekten wurden schließlich 32 Publikationen strukturiert gemäß dem unter **Anhang 11.5 Konsentierter Auswertungsbogen** wiedergegebenem Datenextraktionsbogen ausgewertet und der im

Anhang 11.6 Auszug aus den BUB-Richtlinien aufgelisteten Evidenzhierarchie zugeordnet.

Die ausgewerteten Publikationen zum therapeutischen Nutzen werden im folgenden aufgelistet; die jeweiligen Einzelauswertungen sind im Anhang unter 11.7 Einzelauswertung der Primärstudien in alphabetischer Ordnung aufgeführt.

*Auflistung der für eine Einzelauswertung ausgewählten Publikationen*

- (1) Bertrand A, Legras B, Martin J. Use of radium-224 in the treatment of ankylosing spondylitis and rheumatoid synovitis. Health Phys 1978; 35(1):57-60.
- (2) Biskop M, Arnold W, Weber C, Reinwald AK, Reinwald H. Kann durch Radium-224 die Progredienz der Bechterew'schen Erkrankung beeinflusst werden? [Can radium 224 (thorium X) effect the progression of Bechterew's disease?]. Beitr Orthop Traumatol 1983; 30(7):374-381.
- (3) Braun J, Kress A, Brandt J, Reiners C, Sieper J. Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit 224SpondylAT ([224Ra]Radiumchlorid). Zwischenergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. 2002.
- (4) Glöbel B. RA-224 zur internen Strahlentherapie der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Eine Alternative zur Chemotherapie?; Ra-224 for internal radiation therapy of spondylitis ankylosans (Bechterew's disease). An alternative for chemotherapy? NUC Compact 1985; 16(5):272-277.
- (5) Haike H, Steltner D, Schulze H. Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung der Spondylitis ankylopoetica mit Thorium X und Peteosthor.; On the question of remote sequelae following treatment of ankylosing spondylitis with thorium X and peteosthor. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1967; 102(3):372-380.
- (6) Kellermann P. Erfolge und Gefahren bei der Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium X Berlin, Humboldt-U., Med. Fak., Diss. vom 9. Dez. 1968 ed. Berlin: 1968.
- (7) Knop J, Stritzke P, Heller M, Redeker S, Crone-Munzebrock W. Ergebnisse einer Radium224-Therapie der ankylosierenden Spondylitis (M.Strümpell-Marie-Bechterew) [Results of radium 224 therapy in ankylosing spondylitis (Strumpell-Marie-Bechterew disease)]. Z Rheumatol 1982; 41(6):272-275.
- (8) Koch W, Reske W. Die Ergebnisse der intravenösen Thorium X Behandlung bei der Spondylarthritis ankylopoetica (M.Bechterew). Strahlentherapie 1952;(87):439-457.
- (9) Koch W. Neuere Ergebnisse der Radioisotopen-Anwendung in der Orthopädie. Verh Dtsch Orthopädischen Ges 1954;320-326.
- (10) Koch W. Ergebnisse einer zwanzigjährigen parenteralen Thorium-X-Therapie der knöchern-entzündlichen Wirbelsäulenversteifung (Morbus Bechterew) ankylosierende Spondylitis [Results of a 20-year-long parenteral thorium-X treatment of osseous inflammatory ankylosis of the spine (Bechterew's disease)]. Verh Dtsch Ges Rheumatol 1969; 1:132-140.
- (11) Koch W. Indikationsstellung und Ergebnisse einer Radium-224-(ThoriumX-)Therapie der Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.) [Indications and results of radium 224 (thorium X) therapy of ankylosing spondylitis]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1978; 116(4):608-616.
- (12) Kutz G. Zur Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium-X. Frankfurt, Med. Fak., Diss. vom 25. Okt. 1957 ed.

Oberursel/Taunus: 1957.

- (13) Kutz G. Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung mit Th-X. *Z Orthop* 1963; 97:474-482.
- (14) Laschner W. Ergebnisse und Komplikationen der Thorium-X-Behandlung bei Morbus Bechterew [Results and complications of the treatment of Bechterew's disease with Thorium X (author's transl)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1973; 111(5):743-748.
- (15) Liprandi D. Le traitement de la Spondylarthrite Ankylosante par le Thorium X (Ra-224). Medizinische Fakultät der Universität Marseille, Dissertation ed. 1976.
- (16) Liska G. Die Spondylarthritis ankylopoetica und ihre Behandlung mit Thorium-X; Nachuntersuchungen an Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik Würzburg. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, Dissertation ed. 1980.
- (17) Mays CW, Spiess H. Bone sarcoma risks to man from 224-Ra, 226-Ra und 239-Pu. In: Müller WA, Ebert HG, editors. *Biological Effects of 224-Ra*. The Hague/Boston: Martinus Nijhoff Medical Division The Hague/Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 168-181.
- (18) Müller D. Die 5jährige Verlaufskontrolle der Radium-Behandlung (224 Ra) bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetika unter besonderer Berücksichtigung der Szintigrafie. Leipzig, Univ., Dissertation ed. 1993.
- (19) Recordier AM, Roux H. Le traitement de la spondylarthrite ankylosante par l'ixthor; Treatment of ankylosing spondylitis with thorium X. *Rheumatologie* 1977; 29(10):361-363.
- (20) Redeker S, Crone-Munzebrock W, Weh L, Montz R. Szintigraphische, radiologische und klinische Ergebnisse nach erfolgter Radium 224-Therapie bei 53 Patienten mit Spondylitis ancylosans [Scintigraphic, radiologic and clinical results after radium 224 therapy in 53 patients with ankylosing spondylitis]. *Beitr Orthop Traumatol* 1982; 29(4):218-223.
- (21) Reinwald, A.K.; Reinwald, H.: Ergebnisse in der Behandlung des Morbus Bechterew nach einmaliger Thorium-X-Therapie, Diplomarbeit der Med. Fakultät der Karl-Marx-Universität Leipzig, 1980
- (22) Rudolph F, Salewski H. Spätergebnisse bei der Thorium-X-Behandlung des Morbus Bechterew unter besonderer Berücksichtigung der Ossifikation und Tumorzahligkeit. Halle, Univ. Med. Fak., Dissertation A, 1980 ed. Halle: 1979.
- (23) Rudolph F, Salewski H, Franke J. Spätergebnisse nach Thorium X-Behandlung des Morbus Bechterew (eine 15-Jahres-Studie) [Late results of thorium-X treatment in Bechterew's disease (a 15-year study)]. *Beitr Orthop Traumatol* 1980; 27(1):29-37.
- (24) Rütt A. Zur Therapie des Morbus Bechterew. *Dtsch Med Wochenschr* 1952; 77:649-652.
- (25) Schickentanz de Balmaceda M. Einfluss von Thorium X auf die Laboratoriumsbefunde bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew). Münster (Westfalen), Univ., Med. Fak., Diss. 1974 ed. Münster: 1974.
- (26) Schmitt E. Eine Langzeitstudie zum therapeutischen Effekt des Radium-224 bei Morbus Bechterew [Long-term study on the therapeutic effect of radium 224 in Bechterew's disease]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1978; 116(4):621-624.
- (27) Schmitt E, Ruckbeil C, Wick RR. Long-term clinical investigation of

- patients with ankylosing spondylitis treated with <sup>224</sup>Ra. Health Phys 1983; 44 Suppl 1:197-202.
- (28) Schneller H. Erfahrungen mit Peteosthor-Behandlung bei Morbus Bechterew. Medizinische Klinik 1951; 5:142-144
- (29) Seyfarrth H. Erfahrungen mit der Therapie der Spondylitis ankylosans in der DDR unter Berücksichtigung der Radium-224-Therapie. Akt Rheumatol 1987; 12(Suppl.1):26-29.
- (30) Tiepolt C, Gruning T, Franke WG. Renaissance of <sup>224</sup>Ra for the treatment of ankylosing spondylitis: clinical experiences. Nucl Med Commun 2002; 23(1):61-66.
- (31) Tunn P-U. Die Radium-224-Therapie der Spondylitis ankylosans (M[orbus] Bechterew); eine retrospektive klinische Studie und pathophysiologische Diskussion. Berlin, Humboldt-Univ., Diss. A ed. 1990.
- (32) Uibe P. Die Behandlung des Bechterew mit Thorium-X. Beitr Orthop 1958;(5):272-275.
- (33) Unverhau B. Über Strahlenschäden nach innerlicher Anwendung von Thorium X beim Morbus Bechterew: Nachuntersuchungen an 22 Patienten aus Schleswig-Holstein. Kiel, Med. Fak., Diss. vom 21. Jan. 1965 ed. Kiel: 1965.
- (34) Wesiger G. Über die Spondylarthritis ankylopoetica unter besonderer Berücksichtigung der Verlaufsform, der Thorium X-Therapie und der erblichen Disposition: Eine Studie anhand von 202 Bechterew-Patienten der Leipziger Orthopäd. Universitätsklinik. Leipzig, Med. Fak., Diss. vom 3. Okt. 1967 ed. Leipzig: 1967.

Die übrigen Publikationen zu Behandlungsaspekten wurden aus verschiedenen formalen und inhaltlichen Gründen (z.B. Doppelpublikationen bzw. Patientendaten schon in einer anderen Publikation mitgeteilt, Therapiedaten nicht zuverlässig extrahierbar bzw. zuordenbar, etc.) nicht einer Einzelauswertung unterzogen; sie wurden im Literaturverzeichnis jeweils mit einem entsprechenden Kommentar versehen.

## 7.5. Bewertung der Studien zum therapeutischen Nutzen

Die einzelnen im Unterkapitel 7.4 aufgeführten 34 Studien mit Wirksamkeitsdaten zu [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid sollen im folgenden zusammenfassend dargestellt werden. Im Zusammenhang mit der Darstellung der Ergebnisse erfolgt eine Bewertung der methodischen Qualität der Studien, um die Wirksamkeitsdaten hinsichtlich ihrer Validität angemessen beurteilen zu können.

Soweit aus den jeweiligen Angaben in den klinischen Studien eindeutig zu entnehmen, wurden insgesamt 3.782 Patienten mit [<sup>224</sup>Ra]Radium behandelt; die in den Einzelauswertungen geschilderten Therapieverläufe betreffen 3.600 Patienten. Einschränkung ist hierzu jedoch anzumerken, dass aufgrund der Struktur der Angaben zu Patientenzahlen und der Ergebnismitteilungen mögliche Mehrfachzählungen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden können.

**Patientenanzahl**

Hinsichtlich der Festlegung des Studientyps und der Evidenzkategorie fanden sich unter den recherchierten klinischen Studien zu [<sup>224</sup>Ra]Radium bei AS überwiegend retrospektive Erhebungen im Sinne extendierter Fallserien sowie Kasuistiken. Ein prospektiver Prüfplan ging – bis auf eine Anwendungsbeobachtung, aus der jedoch kein Wirksamkeitsnachweis ableitbar ist - aus den Angaben zur Studienmethodik bei keiner der begutachteten Studien hervor; nicht selten fehlen Details zum Prüfplan völlig, sodass der prospektive Charakter der Untersuchung nicht zweifelsfrei belegt werden kann. Teilweise war der Studientyp wegen unvollständiger Angaben auch nicht eindeutig zuzuordnen im Hinblick auf eine Evidenzkategorie gemäß der BUB-Richtlinien. In der ganz überwiegenden Mehrzahl handelte es sich um Therapiestudien ohne Vergleichsgruppen, wobei Befunde vor Durchführung einer Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radium mit danach erhobenen Verlaufsdaten verglichen wurden. Bei den wenigen Therapiestudien mit einer Vergleichsbedingung wurden historische Vergleichsgruppen herangezogen. Eine parallele Kontrollbedingung i.e.S. wurde in keiner der Studien realisiert. In keiner der Veröffentlichungen wurde die [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie mit einem etablierten Verfahren als Referenz oder mit einer Placebo-Bedingung verglichen.

**Studientyp**

Aufgrund dieser methodischen Schwächen oder Mängel konnten die vorliegenden Studien ausschließlich in die niedrigen Evidenzkategorien III oder (selten) IIc eingestuft werden, wobei zwischen diesen beiden Kategorien ein gewisser Unschärfe- und Überlappungsbereich besteht.

**es liegen nur Studien nachrangiger Evidenz vor**

Therapiestudien mit einer randomisierten Vergleichsgruppe fanden sich nicht. Auch eine Verblindung wurde in keinem Fall durchgeführt. In keiner der Arbeiten finden sich Ausführungen zu einer Fallzahlplanung. Die Angaben zur Durchführung der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Behandlung lassen häufig nur mit Einschränkungen eine Beurteilung der Vergleichbarkeit des Behandlungsprocedures in den einzelnen Untersuchungen zu. Dies gilt insbesondere hinsichtlich möglicher Zusatzbehandlungen wie z.B. NSAID und/oder Physiotherapie.

**keine Randomisierung, keine Verblindung**

Soweit aufgrund der mitgeteilten Daten ersichtlich, kann in Bezug auf die gewählten historischen Kontrollen nicht von einer Strukturhomogenität mit der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Behandlungsbedingung ausgegangen werden kann. Ein Matching der historischen Kontrollen erfolgte lediglich in einer Untersuchung und dort auch nur bezüglich des Alters. Eine Stratifikation nach möglicherweise prognostisch relevanten Variablen wurde in keinem Fall durchgeführt.

**häufig mangelnde Angaben zur Vergleichbarkeit von Behandlungsgruppen**

Als Indikation für eine Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid

**Indikations-einengung und**

diente die Diagnose einer Spondylitis ankylosans bzw. eines Morbus Bechterew. Explizite oder operationalisierte Diagnosekriterien einschl. Stadieneinteilung sowie eine Datenerhebung mittels validierter Beurteilungsinstrumente und eine Dokumentation der Begleittherapien wurden – soweit erkennbar – nur in einer der berichteten klinischen Studien, einer Anwendungsbeobachtung aus dem Jahr 2002, angewandt. Bei der Mehrzahl der Studien finden sich hinsichtlich soziodemographischer Patientencharakteristika keine Angaben zur Alters- oder Geschlechterverteilung, ebenso fehlen zumeist Informationen zu Krankheitsstadien oder zur Krankheitsdauer. Auch möglicherweise relevante prognostische Merkmale werden nicht näher aufgeschlüsselt.

**Stadieneinteilung**

Während die Dauer der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Anwendung den Publikationen in der Regel eindeutig zu entnehmen ist, scheint die Dauer der Katamnese und die Anzahl der nachbeobachteten Patienten in den klinischen Studien nicht prospektiv festgelegt worden zu sein und vielfältigen Einflüssen – darunter auch Selektionseffekten – zu unterliegen. Daraus resultieren in den einzelnen Untersuchungen uneinheitliche Katamnesezeiträume, wodurch i.S.e. "differential drop-out" und vor dem Hintergrund einer nicht erfolgten Intent-to-treat-Analyse Ergebnisparameter möglicherweise systematisch verzerrt worden sein könnten.

**uneinheitliche  
Katamnesezeiträume**

Hinsichtlich der Zielkriterien wird eine explizite Unterteilung zwischen primären und sekundären Zielkriterien nicht vorgenommen. Die Zielkriterien sind hinsichtlich der Parameter Schmerzen, Steifigkeit, Beweglichkeit, etc. zwar zumeist als patientennah und klinisch relevant einzustufen. Anhand der Erhebungsinstrumente sind jedoch zumeist nur Globalbewertungen ersichtlich; Angaben zum Reliabilitätsstatus derartiger Globalkriterien werden nicht gemacht. Darüber hinaus wurden in einigen Studien auch objektive Beweglichkeitsparameter wie z.B. Schober-Index oder Finger-Boden-Abstand angewandt. In einigen wenigen Untersuchungen finden sich schließlich auch skelettszintigraphische und röntgenologische und laborchemische Surrogatparameter.

**Zielparameter**

A priori-Hypothesen wurden in keiner Studie definiert, primäre Zielparameter für Wirksamkeitsdaten nur in seltenen Ausnahmefällen. Eine konfirmatorische statistische Analyse fand nur vereinzelt im Hinblick auf prä-post-Vergleiche statt; dann wurden meist multiple Tests hinsichtlich einer Vielzahl von Ergebnisparametern gerechnet, ohne dass hierfür das Signifikanzniveau in geeigneter Weise adjustiert oder eine Stufung der Tests vorgenommen worden wären. Eine Intention-to-treat-Auswertung wurde in den Studien nicht

**keine Intention-To-Treat-Analyse**

durchgeführt, obwohl die Raten von Studienabbrüchen teils als substantiell eingestuft werden müssen. Wenn statistische Auswertungen durchgeführt wurden, dann handelte es sich um deskriptive Analysen, mit denen allerdings ein konfirmatorischer Anspruch verbunden wurde.

Die möglichen Wirkungen von Begleittherapien wurden nur in wenigen Studien thematisiert, in keiner jedoch hinreichend kontrolliert. Auch retrospektiv kann wegen der unzulänglichen Darstellung von Begleittherapien keine abgrenzende Einschätzung hinsichtlich überlagernder Effekte vorgenommen werden.

**keine hinreichende Berücksichtigung von Begleittherapie-Wirkungen**

Die Erhebung der Zielparameter erfolgte bei der Mehrzahl der Studien nicht standardisiert; insbesondere Nebenwirkungen wurden vorwiegend unsystematisch erhoben. Selbst in Untersuchungen mit Vergleichsgruppen finden sich zwischen der Prüfbedingung und der Vergleichsgruppe unterschiedliche Skalierungen von Zielparametern.

Insgesamt muss die methodische Qualität der Studien als insuffizient angesehen werden. Mögliche Ergebnisverzerrungen oder gar -verfälschungen durch verschiedene Arten von Bias (z.B. hinsichtlich Patientenselektion, -allokation, Wirksamkeitserwartung, Datenerhebung, Attrition etc.) konnten aufgrund methodischer Mängel nicht in ausreichendem Maß kontrolliert werden. Die Aussagekraft der Studienergebnisse wird durch diese methodischen Schwächen hochgradig eingeschränkt.

**multiple Arten von Bias**

Die beschriebenen methodischen Mängel der berichteten Studien stehen möglicherweise in Zusammenhang mit der Tatsache, dass diese schon vor vielen Jahren, bei einigen Untersuchungen schon vor Jahrzehnten, durchgeführt und publiziert wurden, und schon allein deshalb heutigen Anforderungen an einen Wirksamkeitsnachweis nicht mehr entsprechen.

In der nachfolgenden Zusammenstellung soll über die hinsichtlich subjektiver Ergebnisdaten relevanten klinischen Studien ein tabellarischer Überblick gegeben werden.

<b>Autor</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Katamnesedauer</b>	<b>Ergebnisse bezüglich Schmerzlinderung bzw. Globaleinschätzungen der Besserung</b>
Bertrand et al., 1978	60	Bis max. 10 Jahre	Globalbewertung von 43 Pat.: Bei 65% gutes Ergebnis, bei 25% vorübergehende Besserung, bei 10% ohne Erfolg
Biskop et al., 1983	100; Vgl.: 39	≥ 10 Jahre	[ <sup>224</sup> Ra]Radium: Bei 90% Schmerzzunahme, bei 7% keine Wirkung, bei 3% Schmerzverstärkung; bei 79% Gesamtbefinden verbessert, bei 14% gleichbleibend, bei 7% verschlechtert Vgl.: Keine Angaben zu Besserung von Schmerz oder Beweglichkeit
Braun et al., 2002d	156	Bis 34 Wochen	Mittelwerte: BASDAI: Vorher : 6,1 ; Nachher: 4,4; BASFI: Vorher: 5,3; Nachher: 3,9
Glöbel, 1985	8790 Vgl: 139.372	Keine Angaben	von 2276 Pat. Besserung unter [ <sup>224</sup> Ra]Radium bei 65 - 97% der Pat. Medikamentöse Behandlung: Bei 70 - 95% der Pat. Besserung
Haike et al., 1967	60	Mind. 10 Jahre	Von 25 Pat. 8 Pat. dauerhaft gebessert, 7 Pat. nahezu unverändert, 11 Pat. verschlechtert
Kellermann, 1968	157	Max. 7 Jahre	Von 157 Pat. 13% beschwerdefrei, 49% wesentlich gebessert, 29% gebessert, 8% keine Besserung, 1% Verschlechterung
Knop et al., 1982	53	9 Monate bis 11 Jahre	Von 15 Pat.: 13% dauerhaft keine Schmerzen, 13% schmerzfreies Intervall von 3 bis 8 Jahren, 20% wesentliche Schmerzbesserung, 40% unverändert Schmerzen, 13% Schmerzverschlimmerung
Koch und Reske, 1952	120	Um ca. 1 Jahr	Von 80 Pat. bei 60 Pat. Beschwerdefreiheit, bei 18 Pat. wesentliche Besserung, bei 2 Pat. keine Besserung
Koch, 1954	297	Bis zu 5 Jahren	Von 104 Pat.: 57,6% schmerzfrei, 36,6% gebessert, 5,8% ohne Erfolg
Koch, 1969	695 Vgl.: 375	Bis zu 19 Jahren	[ <sup>224</sup> Ra]Radium: bei Nachuntersuchung von 71 Pat.: 63% beschwerdefrei, 32% gebessert, 4% ohne Erfolg; bei Fragebogenerhebung von 132 Pat. 65% beschwerdefrei; Vergleichsgruppe: von 73 Pat. bei 60% Verschlimmerung
Kutz, 1957	28	Ca. 1 Jahr bis 5 Jahre	Von 11 Pat.: 8 Pat. schmerzfrei, 1 Pat. mäßig, 2 Pat. nicht gebessert
Kutz, 1963	192	2 bis 5 Jahre	Von 92 Pat.: 55 schmerzfrei, 31 gebessert, 6 keine Besserung
Laschner, 1973	109	3 bis 12 Jahre	Von 81 Pat.: 51 wesentliche Schmerzlinderung, 24 geringe Schmerzlinderung, 6 keine Behandlungserfolg
Liprandi, 1976	30	3 bis 18 Monate	Von 30 Pat.: 26 gebessert, 4 ohne Veränderung
Liska, 1980	19	6 Monate bis 17 Jahre	Von 16 Pat.: 9 schmerzfrei, 5 gebessert, 2 ohne Behandlungserfolg

<b>Autor</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Katamnesedauer</b>	<b>Ergebnisse bezüglich Schmerzlinderung bzw. Globaleinschätzungen der Besserung</b>
Müller, 1993	26 Vgl.: 20	6 Monate bis 5 Jahre	$[^{224}\text{Ra}]$ Radium: Erfolgreiche Schmerzbeeinflussung bei 22 Pat., Misserfolg bei 4 Pat., Vergleichsgruppe: bei 5 Pat. erfolgreiche Schmerzbeeinflussung, Misserfolg bei 15 Pat.
Recordier und Roux, 1977	39	Keine Angaben	1000 $\mu\text{Ci}$ -Dosis: Von 17 Pat.: 10 sehr gute Schmerzbesserung, 2 gute Schmerzbesserung, 1 Pat. befriedigende, 3 Pat. keine Schmerzbesserung 500 $\mu\text{Ci}$ -Dosis: Von 22 Pat.: 9 sehr gute Schmerzbesserung, 6 gute, 2 befriedigende, 3 keine Schmerzbesserung
Redeker et al., 1982	53	Durchschnittl. 7,1 Jahre	Von 53 Pat.: 19 beschwerdefrei, 25 gebessert, 9 unverändert
Rudolph und Salewski, 1980	181 Vgl.: 122	5 bis 15 Jahre	$[^{224}\text{Ra}]$ Radium: Von 155 Pat.: Bei 34 dauernde Besserung, 87 zeitweise Besserung, 19 konstante Beschwerden, 15 Verschlechterung; Vergleichsgruppe: Keine Angaben zu subjektiver Beschwerdebesserung
Rütt, 1952	26	Bis zu 2 Jahren	Von 26 Pat.: Bei 13 sehr guter Erfolg, bei 4 guter Erfolg, bei 1 kein Erfolg, bei 2 Pat. schwere Komplikationen
Schickentanz de Balmaceda, 1974	104	Bis zu 8 Jahren	Von 104 Pat.: Bei 91,3% Besserung der Wirbelsäulenbeschwerden; von 74 Pat. bei 60,8% Besserung der Beschwerden der proximalen Gelenke
Schmitt, 1978	200 Vgl.: 70	$\geq 20$ Jahre	$[^{224}\text{Ra}]$ Radium: Von 129 Pat. langanhaltende Besserung bei 52%, vorübergehende Besserung bei 21,7%, keine Besserung bei 17,8%; Vergleichsgruppe: Von 70 Pat. bei 14 Pat. Besserung, bei 51 Pat. gleichbleibend, bei 5 Pat. Verschlechterung
Tiepholt et al., 2002	20	Bis 6 Monate	Von 20 Pat. 11 Responder nach 6-monatiger Beobachtung
Tunn, 1990	128 Vgl.: 144	Bis zu 36 Jahre	$[^{224}\text{Ra}]$ Radium : zeitweilige Beschwerdelinderung bei 79 von 108 Pat. Vergleichsgruppen: Physiotherapie: zeitweilige Beschwerdelinderung bei 109 von 128 Pat.; medikamentöse Therapie: zeitweilige Beschwerdelinderung bei 122 von 128 Pat.
Uibe, 1958	240	Bis zu 7 Jahren	Von 162 Pat. bei 105 sehr gute, bei 48 gute Ergebnisse, bei 9 Pat. kein Erfolg
Unverhau, 1965	30	3 bis max. 12 Jahre	Von 22 Pat. bei 9 Pat. erhebliche Besserung, bei 6 mäßige Besserung, bei 5 geringgradige, bei 2 Pat. keine Besserung
Wesiger, 1967	202	1 bis max. 6 Jahre	Von 94 Pat. bei 61,7% sehr gute Besserung, bei 29,8% gute Besserung, bei 8,5% kein Behandlungserfolg

Hinsichtlich der Würdigung der klinischen Wirkungen von [<sup>224</sup>Ra]Radium sollen zum einen Untersuchungen mit patientennahen und klinisch relevante Ergebnisparameter wie die Linderung von Schmerzen und die Verbesserung der Beweglichkeit, zum anderen Studien mit Vergleichsgruppen in den Vordergrund gestellt werden. Derartige Studien mit historischen Vergleichsgruppen sind zwar für einen Wirksamkeitsnachweis als nicht hinreichend einzustufen, stellen jedoch im vorliegenden Fall die "best evidence" dar.

Es soll daher zunächst auf die Publikationen von Biskop et al., 1983; Koch, 1969; Müller, 1993; Rudolph und Salewski, 1980; Schmitt, 1978; und Tunn, 1990, eingegangen werden. Eine weitere Untersuchung mit einer historischen Vergleichsgruppe von Schneller [1951] wurde keiner Einzelauswertung unterzogen und ist im kommentierten Literaturverzeichnis näher charakterisiert.

In diesen Studien mit historischen Vergleichsgruppen wird unter der "Prüfbedingung" [<sup>224</sup>Ra]Radium über Besserungsraten hinsichtlich einer Reduktion der Schmerzen bzw. einer globalen Besserung des Befindlichkeit bei 73 bis 95% der Patienten berichtet. Hinsichtlich der historischen "Vergleichsbedingung" fehlen Angaben zur subjektiven Beschwerdeminderung in zwei Studien [Biskop et al., 1983; Rudolph und Salewski, 1980], in einer weiteren [Koch, 1969] finden sich zu diesem Sachverhalt nur rudimentäre Angaben; bei den übrigen werden Besserungsraten von 20 bis 95% angegeben.

Aus den geschilderten methodischen Gründen können durch diese Untersuchungen ohne Randomisierung, möglicher Strukturheterogenität der Untersuchungsgruppen [bei Biskop et al., 1983, findet sich hierfür sogar ein expliziter Hinweis] und teilweise multiplen Begleittherapien keine gesicherten Rückschlüsse auf eine Wirksamkeit von [<sup>224</sup>Ra]Radium getroffen werden.

Generell findet sich in den dargestellten Studien und Fallserien fast durchgängig positive Effekte von [<sup>224</sup>Ra]Radium nicht nur bei subjektiven Symptomen wie Schmerzen, Steifigkeit, Beweglichkeit, Gesamtbefinden etc., sondern auch bei objektiv erhobenen Funktionstests wie Schober-Index, Finger-Boden-Abstand, Atembreite etc., und apparativen oder Labor-Surrogatparametern wie röntgenologischen oder skelettszintigraphischen oder BSG- bzw. CRP-Befunden.

Aufgrund des Fehlens einer adäquaten Kontrollbedingung können jedoch auch diese Ergebnisparameter einen Wirksamkeitsnachweis nicht begründen. In einer Untersuchung zu röntgenologischen Veränderungen von Rudolph et al. [1980] finden sich über einen Katamnesezeitraum von 5 – 15 Jahren bei einer retrospektiven Auswertung mit "Vergleichsgruppen"-Bildung zwar Befunde zum Vorteil einer

***Im Vordergrund:  
Studien mit klinisch  
relevanten  
Ergebnissen***

***Studien mit  
historischen  
Vergleichsgruppen***

***In den Studien  
erhobene klinische  
Wirksamkeitspara-  
meter***

"Prüfbedingung" [<sup>224</sup>Ra]Radium wie geringer Kyphosewinkel, eine geringere Zunahme der Syndesmophytenanzahl und –größe sowie eine geringere Zunahme des Stadiums der Iliosakralfugenveränderungen. Es wurde sogar teilweise eine getrennte unabhängige Auswertung der Röntgenbilder vorgenommen (ohne Mitteilung von Übereinstimmungsmaßen), doch kann auch durch diesen Umstand das grundlegende Manko einer fehlenden Randomisierung und Verblindung nicht kompensiert werden. Von diesen Autoren wird im übrigen darauf hingewiesen, dass zur Wirksamkeit der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Anwendung auch eine "intensiv durchgeführte Bewegungstherapie" beigetragen haben dürfte.

Der in der Untersuchung von Rudolph et al. [1980] und vereinzelt auch in anderen Studiendarstellungen wiedergegebene Eindruck, die Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radium habe möglicherweise einen verzögernden Effekt auf die Krankheitsprogression, die fortschreitende Ankylosierung und eine damit einhergehende Behinderung, ist zwar nachvollziehbar; auch hierfür konnte jedoch ein zweifelsfreier Nachweis durch Verlaufsuntersuchungen mit adäquaten Kontrollgruppen nicht erbracht werden.

**Effekte auf  
Krankheitsprogression  
fraglich**

Hinsichtlich der als Surrogatparameter verwandten Laborwerte ist nicht gesichert, dass die Krankheitsaktivität der AS mit Entzündungsparametern wie BSG oder CRP korreliert.

**Korrelation zu  
Surrogatparametern  
unklar**

An weiteren Ergebnisparametern finden sich auch Angaben über positive Therapieauswirkungen hinsichtlich einer wieder eingetretenen Rückkehr der Patienten in das Berufs- und Erwerbsleben, doch können diese versorgungsrelevanten Daten auch hier nicht einer aussagekräftigen Vergleichsbedingung gegenüber gestellt werden.

Im Hinblick auf den Zeitverlauf der Symptomveränderungen unter [<sup>224</sup>Ra]Radium war eine Minderung der Beschwerden ganz überwiegend schon zu Abschluß der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Injektionsserie ersichtlich. Die berichtete Besserung hielt danach noch über Monate bis mehrere Jahre an. Auch diese Befunde können jedoch angesichts der methodisch unzulänglichen Katamnesen mit uneinheitlichen Follow-up-Zeiträumen und wahrscheinlichem Selektions- und Attritionsbias nur mit Vorsicht interpretiert werden.

**Zeitverlauf der  
berichteten Effekte**

Nachvollziehbare Angaben zu Krankheitsstadien sind nur der Minderzahl von Studien bzw. vorwiegend Untersuchungen neueren Datums zu entnehmen. Eine an unterschiedlichen Krankheitsstadien ausgerichtete differentielle Wirksamkeitsanalyse wurde in keiner der ausgewerteten Studien vorgenommen.

**differenzielle  
Wirkungen auf  
unterschiedliche  
Krankheitsstadien  
nicht sicher  
nachgewiesen**

Die Vielzahl, das Ausmaß und die Einheitlichkeit der geschilderten positiven Behandlungswirkungen aus Verlaufsbeobachtungen in offenen klinischen Studien und retrospektiven Fallserien legen – wenn man den begründeten Einwand eines Selektions- und Publikationsbias außer Acht stellt – durchaus einen möglichen therapeutischen Effekt von [<sup>224</sup>Ra]Radium nahe. Aus prinzipiellen methodischen Gründen würde ein Wirksamkeitsnachweis nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin eine Bestätigung solcher Ergebnisse in einer prospektiven randomisierten Phase III-Studie mit Verblindung erfordern.

***mögliche  
therapeutische  
Effekte bedürfen  
einer methodisch  
einwandfreien  
Bestätigung in  
klinischen Studien***

Zusammenfassend genügen die geschilderten positiven therapeutischen Wirkungen von [<sup>224</sup>Ra]Radium bei AS aufgrund der spezifizierten erheblichen methodischen Mängel der Studien nicht den Anforderungen an einen Effektivitätsnachweis im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Auch wenn man annimmt, dass eine unter einer [<sup>224</sup>Ra]Radium-Behandlung bei so vielen Patienten beobachtete Besserung bei einer Erkrankung wie der AS nicht rein zufällig eintreten kann und auf die verabfolgte Therapie zurückzuführen sein müsste, lassen die vorliegenden Studien eine auch nur annähernd verlässliche Schlussfolgerung bezüglich eines Wirksamkeitsnachweises und der Stärke eines möglichen therapeutischen Effekts nicht zu.

***Zusammenfassend:  
Bisher kein valider  
Effektivitätsnachweis  
im Sinne der  
evidenzbasierten  
Medizin***

## 8. Datenlage zum Risiko

Die Sichtung der verfügbaren Datenlage zum Risiko der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie berücksichtigte:

- publizierte Leitlinien, Stellungnahmen und Empfehlungen von Fachgesellschaften
- die Auswertung der versandten Fragebögen hinsichtlich Risiken
- die evidenzbasierte Auswertung der verfügbaren medizinischen Literatur

### Leitlinien, Stellungnahmen und Empfehlungen

Insgesamt wurden 34 Institutionen / Organisation zum Thema Risiko systematisch im World Wide Web durchsucht. **Anhang 11.2.3 Fachübergreifende Gesellschaften** gibt die gesamte Übersicht der Auswertungsquellen wieder. Folgende Publikationen / Leitlinien wurden im Assessment zur Abschätzung der Arzneimittelsicherheit [Radiopharmaka zur Behandlung der AS] weiter ausgewertet:

*methodisches Vorgehen*

- Leitlinie für die Radiosynoviorthese [Farahati et al., 1997]
- Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridbehandlung bei der AS [Braun et al., 2001]
- Kommission für Qualitätssicherung in der Rheumatologie [Sept. 2000]
- Strahlenschutzkommission: Therapie mit <sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid [01.04.1998]
- Strahlenschutzkommission: Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung [11./12.02.1998]
- Strahlenschutzkommission: Strahlenschutz bei der Therapie mit β-Strahlern in flüssiger Form im Rahmen einer Brachytherapie, Radiosynoviorthese und einer Radioimmuntherapie [31.03./ 01.04.2003].

## 8.1. Stellungnahmen zum Risiko

### Auswertung der Fragebögen

Im versandten Fragenkatalog zum Assessment waren folgende Fragen hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit im Vorfeld formuliert worden:

*methodisches Vorgehen*

#### Frage 5: Kontraindikationen

„Welche Ausschlusskriterien gelten für die Radionuklid-Therapie bei Morbus Bechterew?“

### **Frage 9: Risiken und unerwünschte Strahleneffekte**

„Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der Radionuklid-Therapie verbunden?“

### **Frage 17: Sicherheitsmaßnahmen**

„Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?“

Die vollständige Auswertung der auf direktes Befragen eingegangenen Stellungnahmen ist im **Anhang 11.8 Synopse der Stellungnahmen** zur Radionuklidbehandlung bei Spondylitis ankylosans wiedergegeben.

*Synopse zum Risiko*

## **8.2. Unerwünschte Strahleneffekte**

### Grundsätzliche Erläuterungen

Zur Bewertung der Therapierisiken der hier betrachteten besonderen Form der Strahlentherapie ist die Unterteilung zwischen deterministischen und stochastischen Strahlenschäden aus der Sicht der Arzneimittelsicherheit notwendig [Kuni, 1993].

Beim deterministischen Strahlenschaden ist die applizierte Strahlendosis, die einwirkt so hoch, dass Zellschäden oder Zelltötungseffekte unmittelbar nachweisbar sind. Hier ist die Schwere der Strahlenfolge und die zeitliche Latenz, mit der sich die unerwünschten Strahleneffekte entwickeln, in der Regel proportional zur applizierten Dosis.

Davon zu unterscheiden sind die stochastischen Strahlenschäden. Diese werden nach den heutigen molekularbiologischen Vorstellungen selbst durch sehr kleine radioaktive Dosen ausgelöst. Ihre Besonderheit ist, dass sich nur bedingt ein quantitativer Zusammenhang feststellen lässt zwischen der applizierten radioaktiven Dosis, die hier die primäre Schädigung hervorgerufen hat und der Schwere der Erkrankung, die hinterher nach zum Teil langer Zeitlatenz ausgelöst worden ist [dos Santos Silva, WHO, 1999]. Für die Abschätzung möglicher stochastischer Strahlenschäden durch die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Therapie ist der Risikobegriff und der methodische Zugang der Epidemiologie von entscheidender Bedeutung (**s. Abschnitt 8.3 Modellierung des Strahlenrisikos**).

*Arzneimittelsicherheit*

### Besondere Vorgehensweise und Klassifizierung

204 themenrelevante Publikationen wurden von der HTA-Arbeitsgruppe für die Informationsaufbereitung zum Risiko als geeignet eingestuft und einer ersten Bewertung unterzogen. Die wesentlichen Ergebnisse der Bewertung der Primärmaterialien bezüglich Risiko sind in **Abschnitt 8.2 Unerwünschte Strahleneffekte, Abschnitt 8.3 Modellierung des**

*Wahl der themenrelevanten Publikationen*

### Strahlenrisikos und Abschnitt 8.3.1. Datenlage zu Spätschäden zusammengetragen.

Die Recherche berücksichtigte publizierte Arbeiten

1. zur Methodik der quantitativen und qualitativen Risikoabschätzung von ( $^{224}\text{Ra}$ )Radium (Thorium-X),
2. zur Epidemiologie der publizierten Strahlenschäden unter ( $^{224}\text{Ra}$ )Radium (Thorium-X)
3. und zur biologischen Plausibilität der berichteten negativen Strahleneffekte der  $\alpha$ -Strahler.

#### Frühe unerwünschte Strahleneffekte

Frühe unerwünschte Strahleneffekte sind im Zusammenhang mit einer ( $^{224}\text{Ra}$ )Radiumapplikation ( $^{224}\text{Ra}$ )Radium in wässriger Lösung und/oder Thorium-X) sowohl tierexperimentell als auch aus klinischer Erfahrung bei unterschiedlicher Strahlendosis schon früh bekannt geworden [Rajewski, 1932]. Sie umfassen Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel [Tunn, 1990], hämorrhagische Diarrhoen und Magen-Darmbeschwerden [Liska, 1980], starke Gewichtsabnahme [Unverhau, 1965], Verstärkung der Schmerzsymptomatik in den ersten Tagen nach der Injektion, allergische Reaktionen, Flare-Syndrom [Braun et al., 2002], Urtikaria, Fieber und Schüttelfrost, in Einzelfällen auch allergische Schockzustände [Schäfer und Greuel, 1952], [Schales, 1968], [Liprandi, 1976], [Braun et al., 2001], Pleuritis [Rütt, 1952] Potenzstörungen [Liska, 1980] sowie das Neuauftreten einer Iridozyklitis [Koch und Reske, 1952], [Laschner, 1973]. Eine sichere Differenzierung zwischen medikamenteninduzierter Nebenwirkung und krankheitsspezifischer Manifestation einer Iridozyklitis kann nach derzeitiger Datenlage nicht eindeutig differenziert werden [Braun et al., 2002].

Zeitliches Auftreten der Augensymptomatik nach der ( $^{224}\text{Ra}$ )Radiumapplikation, sofortige Besserung der Augensymptomatik nach Absetzen der Strahlentherapie und das Ergebnis der tierexperimentellen Daten geben jedoch Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang [Koch, 1954], [Unverhau, 1965] [Rudolph und Salewski, 1980], [Redeker et al., 1982].

#### Unzureichende Datenlage

Eine unzureichende und/oder teilweise widersprüchliche Wertung der Datenlage besteht hinsichtlich unerwünschter Effekte der intravenösen ( $^{224}\text{Ra}$ )Radiumtherapie (Thorium-X) auf die Leberfunktion [Harbers, 1950], [Kny, 1951], [Moser und Schoen, 1952], [Uibe, 1958], [Unverhau, 1965], [Klemm, 1970], [Spiess, 1979], [Wick, 1999], auf die bakterielle Infektabwehr [Uibe, 1958], [Ince und Boos, 2002], im Hinblick auf die Verstärkung einer präexistenten Osteoporose [Koch, 1951]

*Datenlage zur  
Verträglichkeit*

*induzierte  
Iridozyklitis  
wahrscheinlich*

*unklare Datenlage:  
Leberschäden  
Osteoporose  
Knochennekrosen  
Bakterielle  
Infektabwehr*

[Liska, 1980] und im Hinblick auf eine denkbare Anreicherung in der Muttermilch [Reiners, 14.02.2000].

Mitunter sehr kleine Tierserien (5 Kaninchen) ohne Angaben der Beobachtungszeit nach [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumgabe [Kny, 1951] können nicht als Nachweis einer guten Verträglichkeit beweisführend gewertet werden [Reiners, 14.02.2000]. Zum möglichen negativen Einfluss von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid auf die diskovertebrale Andersson-Läsion der AS liegt nach der gegenwärtigen Recherche noch keine publizierte Datenlage vor.

### Frühe Veränderungen des Blutbildes

Sowohl tierexperimentelle Untersuchungen [Muggenburg, 1996] als auch hämatologische Befunde behandelter Kollektive (unter Peteosthor<sup>2</sup> und/oder unter Thorium-X<sup>3</sup>) erbrachten in Abhängigkeit der verabreichten Dosis mehr oder minder ausgeprägte Abfälle der Leukozytenzahl bis hin zu vereinzelt Granulozytopenien und Panmyelopathien [Follmer, 1952], [Koch und Reske, 1952], [Reske, 1952], [Kutz, 1957], [Uibe, 1958], [Grützediek, 1964], [Unverhau, 1965], [Koch, 1969], [Stieglitz, 1973], [Thiele et al., 1973], [Liprandi, 1976], [Bertrand et al., 1978], [Redeker, 1982], [Braun et al., 2001].

Müller [1960] beobachtete in seinem Patientenkollektiv eine Panmyelopathie und eine schwere aplastische Anämie in zwei Fällen mit Todesfolge. Im Patientenkollektiv (n=695 Patienten) von Koch [1969] verstarben zwei Patienten nach der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumtherapie (Thorium-X) an einer Panmyelopathie.

Von den von Follmer [1952] mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium behandelten 38 Patienten zeigten 37 Leukozytenabfälle mit unterschiedlicher Ausprägung, die in zwei Fällen eine Therapieunterbrechung erforderten. Im Patientenkollektiv (n=30) von Liprandi [1976] fanden sich unter der Therapie Thrombozytopenien sowie in drei Fällen Gerinnungsstörungen unklarer Genese.

Lediglich ein Erfahrungsbericht mit Angabe eines großen Kollektivs [über 1000 Blutbilder 5 Tage nach Applikation] beobachtet nach derzeitiger Sichtung der Literatur keinerlei Einfluss von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium (Thorium-X) auf das Blutbild [Wilberg, 1952]. Allerdings fehlt bei dieser alten Publikation eine differenzierte Datenanalyse und das Thorium-X wurde vorwiegend oral gegeben.

Aufgrund der zahlreichen Beschreibungen von Blutbildveränderungen nach der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumapplikation regte bereits 1973 Thiele ein engmaschiges Programm zur Überwachung hämatologischer Veränderungen an [Thiele, 1973].

**Leukozytenabfälle  
bis Panmyelopathie**

**Gerinnungs-  
störungen**

<sup>2</sup> Peteosthor wurde als das sog. Peteos® von der Firma Buchler in Braunschweig hergestellt. Es handelte sich um ein Gemisch des Farbstoffes Eosin (0,2% zur „Vitalspeicherung“) und eines Platinsols (0,036 %). Kurz vor der Injektion wurde das Peteos® mit dem [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium „beladen“.

<sup>3</sup> Thorium-X® war gleichzeitig die Markenbezeichnung für [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium in einer wässrigen Lösung produziert von der Firma Buchler in Braunschweig.

### 8.3. Modellierung des Strahlenrisikos

Die bereits erwähnten stochastischen Strahlenschäden werden nach heutigen molekularbiologischen Vorstellungen [Nothdurft, 1991], [Mönig et al., 1993] dadurch ausgelöst, dass durch einzelne Treffer u.a. die DNA der Körperzellen verändert wird.  $\alpha$ -Strahlen bewirken hierbei molekulare Primäreffekte. Diese späten Strahleneffekte werden aufgrund einer statistisch signifikanten Häufung einer Erkrankung mit einer Latenzzeit nach erfolgter Exposition (Bestrahlung) erkennbar. Hierzu ist methodisch ein epidemiologischer Ansatz erforderlich [dos Santos Silva, IARC, WHO, 1999]. Weiterhin nimmt das Risikomodell an, dass kleine wiederholte Strahlendosen hinsichtlich ihrer Spätwirkung akkumuliert werden. Es existiert demnach nach diesem Risikomodell des Strahlenschutzes keine nachweisbare Schwellendosis für die Krebsinduktion per se.

*stochastische  
Strahlenschäden*

#### Stellenwert der biologischen Dosimetrie für das vorliegende Thema

Die biologische Dosimetrie ist eine Methode zur qualitativen und quantitativen Ermittlung von Strahlenexpositionen am Menschen. Ihre Grundlage ergibt sich aus dem Umstand, dass ionisierende Strahlung u.a. strukturelle Veränderungen erzeugt, die mit Basenspaltungen oder Basenveränderungen verbunden sind, die ihrerseits Brüche verursachen [Mönig et al., 1993]. Je nachdem, ob nur ein Strang oder beide Stränge betroffen sind, unterscheidet man Ein- oder Doppelstrangbrüche, die wiederum nachweisbare Reparaturvorgänge (Repair-Phänomene) bewirken.

*biologische  
Dosimetrie im HTA  
berücksichtigt*

Zu den am besten untersuchten biologischen Wirkungen der ionisierenden Strahlung gehört die Induktion struktureller Chromosomenveränderungen.

*Chromosomen-  
schäden*

Die lichtmikroskopische Analyse bestimmter strahleninduzierter Aberrationen der Chromosomen in T-Lymphozyten des menschlichen peripheren Blutsystems ist das häufigste Untersuchungsverfahren (Chromosomendosimetrie) [Bauchinger, 1994]. Aus der Häufigkeit z.B. der  $\delta$ zentrischen Chromosomen kann unter bestimmten Voraussetzungen direkt die zugrunde liegende Dosis geschätzt werden kann [Weber et al., 1995].

Arbeiten, die eine Abschätzung des Strahlenrisikos der Alphastrahlung unter Zuhilfenahme der beschriebenen Methode der biologischen Dosimetrie vornehmen, sind daher ebenfalls im vorliegenden HTA berücksichtigt und ausgewertet worden [Bauchinger, 1967], [Tuschl und Altmann, 1979], [Bauchinger, 1994], [Weber et al., 1995] [Pohl-Rüling et al., 2000].

### 8.3.1. Datenlage zu Spätschäden

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Strahlenspät-schäden ist nicht allein von der Energiedosis abhängig, sondern auch von der Art der Strahlung, die diese Dosis verursacht. Die Erkenntnisse zur Pharmakokinetik zur Risikoeinschätzung von [<sup>224</sup>Ra]Radium (Thorium-X) als α-Strahler sind von der International Commission on Radiological Protection in ihrer Publikation Nr. 67 [ICRP, 1993] zusammengetragen und bewertet worden. Die α-Strahlung ist als Emission geladener Partikel aus instabilen Atomkernen zu verstehen. Aufgrund der großen Masse der α-Teilchen ist ihre Eindringtiefe in Materie, also auch in menschliches Körpergewebe, sehr viel geringer als die anderer ionisierender Strahlen wie Röntgen- oder γ-Strahlen [Weber et al., 1993]. Der lineare Energietransfer (LET, s. Glossar) ist bei α-Strahlen allerdings relativ groß. Aus diesem Grunde werden Nuklide, die α-Strahlen emittieren, bisher seltener in der Nuklearmedizin eingesetzt. [Schicha und Schober, 2003].

*Besonderheiten der α-Strahlung*

#### Aktuelle Ergebnisse der Strahlenbiologie

Die Häufigkeit von Chromosomenveränderungen bei AS-Patienten unter einer [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie ist Gegenstand eines noch laufenden Forschungsvorhabens des Bundesamtes für Strahlenschutz [Stephan, Bundesamt für Strahlenschutz, 30.06.03]. Bisher konnten bei sechs Patienten während der Therapie Chromosomenanalysen durchgeführt werden. Die Häufigkeit der Chromosomenveränderungen wurde gegen die nach ICRP-Modellen berechnete Blutdosis aufgetragen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei den behandelten AS-Patienten mehr Chromosomenveränderungen beobachtet wurden als auf Grund der berechneten Strahlendosis zu erwarten gewesen wären. In weitergehenden Versuchen soll die Ursache für die erhöhte Strahlenempfindlichkeit geklärt werden. Eine vollständige Publikation der Arbeit liegt zum Zeitpunkt des Assessments noch nicht vor.

*erhöhte DNA-Brüche*

#### Nachweisbare Schäden am Knochen

Berichte über schwerwiegende Schäden am Knochen durch [<sup>224</sup>Ra]Radium lassen sich in der ausgewerteten Literatur vermehrt seit 1956 ausmachen. Die Späteffekte betreffen in erster Linie die intravenöse hochdosierte Gabe von [<sup>224</sup>Ra]Radium (Peteosthor, Thorium-X) [Grützediek, 1964], [Edgar und Robinson, 1973] [Spiess, 1995], [Spiess, 2002], wobei die ermittelte Dosisleistung in den einzelnen Publikationen erheblich schwankt.

*Zellschädigung*

Nach intravenöser Applikation wird das [<sup>224</sup>Ra]Radium als Calciumanalogon überwiegend im Knochen deponiert [ICRP

67, 1993], [Lassmann et al., 2002] und zeigt eine vermehrte Knochenanreicherung in Skelettabschnitten mit gesteigerter Knochenbildung [Salmon, 1999].

Bereits zwei Stunden nach Inkorporation von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium in wässriger Lösung lassen sich ultrastrukturelle Zellveränderungen im Knochen ausmachen, wie Kern- und mitochondriale Anomalien, im weiteren Verlauf kommt es zur Dilatation des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Zwei Wochen nach [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium-Applikation lassen sich tierexperimentell die Reduktion der Osteoblasten und hypertrophische Knorpelproliferationen ausmachen. Elektronenmikroskopisch nachweisbar sind sowohl Schädigungen aller Zelltypen des trabekulären Knochens, als auch Schädigungen des intertrabekulären hämatopoetischen Gewebes [Gössner, 1972], [Luz et al, 1991].

### Einfluss auf Knochenwachstum und Frakturheilung

Die tierexperimentellen Ergebnisse von Koch mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium (Thorium-X) ergaben bei nahezu ungestörter Reproduktionsfähigkeit, Placentagängigkeit und Anreicherung von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium in den Diaphysen der knorpeligen Knochenanlage ausgeprägte Wachstumsstörungen der Feten. Es kommt zu einer Störung der enchondralen Ossifikation, die im Tierversuch bereits 10 bis 16 Wochen nach Inkorporation ein Zurückbleiben des Längenwachstums hervorruft. Die gleichartigen Röntgenveränderungen rechtfertigen nach Koch und Reske [1952] die Annahme, dass es zu frühen vergleichbaren Veränderungen der enchondralen Ossifikation auch beim Menschen kommt. Ebenso konnte eine selektive [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumanreicherung in den Zahnwurzeln und Zahnmissbildungen festgestellt werden [Koch, 1951], [Mays, 1980], [ICRP, 1993].

Der durch die klinische Anwendung von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium erzeugte Minderwuchs bei Kindern gilt für den hohen Dosisbereich als nachgewiesen [Spiess, 1972]. Der Grad der Wachstumshemmung steht in direkter Abhängigkeit von der Stärke der Zellschädigung im Epiphysenknorpel.

Ebenso gilt der tierexperimentelle Nachweis einer vermehrten Speicherung von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium im Kallus und eine Störung der Frakturheilung als erbracht [Koch, 1951], [Günzel und Müller, 1973].

### Knochentumore nach Inkorporation osteotroper Nuklide

Die Erzeugung von malignen Tumoren durch kurzlebige Radionuklide, wie das [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium, gilt als Modell für die Pathogenese des Osteosarkoms [Groer und Marshall, 1978], [Marshall, 1978], [Luz, 1980]. Die Tumorinduktion liegt bei entsprechender Versuchsanordnung bei nahezu 100%.

***Knochenwachstum  
und Frakturheilung***

Bei begründetem Verdacht auf eine humankanzerogene Wirkung verbieten sich kontrollierte Studien unter Einbezug gesunder Probanden [Boecker, 1995]. Zur Beurteilung einer möglichen Induktion von Knochentumoren stehen daher für das betrachtete Radionuklid neben Kohortenstudien [Martin und Bertrand, 1978] und Daten aus klinischer Beobachtung tierexperimentelle Studiendaten zur Verfügung [Gössner et al., 1972], [Malatova et al., 1975], [Müller und Luz, 1977], [Dvorak et al., 1978], [Dvorak et al., 1985], [Muggenburg et al., 1994], [Muggenburg et al., 1995], [Muggenburg et al., 1996].

Sie stellen eine statistische und morphologische Datengrundlage, die zur Analyse der Pathogenese strahleninduzierter Tumoren beitragen [Müller et al., 1978], [Luz, 1980]. Das strahlenbiologische Konzept zur Induktion von Osteosarkomen durch inkorporierte Bestrahlung wurde 1968 erstmals von der Internationalen Strahlenschutzkommission (ICRP) zusammengefasst. Der tierexperimentelle Nachweis einer kanzerogenen Wirkung von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium gilt als erbracht.

**kanzerogene Potenz  
wahrscheinlich**

### Induktion von Leukämien

Frühe berichtete Blutbildveränderungen unter [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium wurden in **Abschnitt 8.2 Unerwünschte Strahleneffekte** behandelt.

Der Einfluss von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium auf die pluripotenten Zellen der Hämatopoese im Sinne einer Zelldepression und Zellschädigung ist tierexperimentell erarbeitet worden [Humphreys und Papworth, 1986], [Lord et al., 1991]. Bei den Untersuchungen von Lord und Mitarbeiter [1991] erholte sich die Anzahl der Stammzellen (CFU-S) gemessen am Femurknochenmark nach [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium-Bestrahlung lediglich unterhalb des Ausgangsniveaus.

Ebenfalls tierexperimentell beschrieben ist die dosisabhängig erhöhte Inzidenz für Leukämien bei einer Beobachtungsdauer von 34 Monaten [Müller, 1978], [Humphreys, 1985], [Humphreys et al. 1993].

**tierexperimentelle  
Datenlage**

### Klinische Datenlage zum Leukämierisiko

Zum Schädigungsgrad der Knochenmarkszellen durch ionisierende Strahlen existieren grundlegende Arbeiten [Nothdurft, 1991]. Über ausgeprägte morphologische Veränderungen des hämatopoetischen Systems nach intravenöser [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumgabe berichten die Untersuchungsbefunde von Kutz [1957] sowie Arnold und Weber [1989]. Kutz [1957] differenzierte pro Fall jeweils 500 Zellen. Bei 8 Patienten gelang eine Sternalpunktion vor und nach der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium-Applikation.

**klinische Datenlage**

Im Sternalpunktat der von 1951 bis 1955 behandelten Thorium-X-Patienten ( $^{224}\text{Ra}$ Radium) fanden sich neben einer stärkeren Vermehrung des Fettgewebes, des lymphoiden Gewebes und der Plasmazellen, auffällige und gleichartige Kernanomalien bei den Promyelozyten, Myelozyten und Metamyelozyten. Auch bei Reduzierung der applizierten Strahlendosis im Laufe der Thorium-X-Anwendung fanden sich in der Nachuntersuchung pathologische Sternalpunktate.

**Zellbildung im Knochenmark gestört**

Mit dem Leukämierisiko nach  $^{224}\text{Ra}$ Radiumgabe im niedrigeren Dosisbereich beschäftigt sich im wesentlichen die Studie II, von Wick und Mitarbeiter 1999 veröffentlicht. Hier zeigt sich in der  $^{224}\text{Ra}$ Radiumgruppe [n=1471] ein Risikoexzess. Bei der Risikobetrachtung sind allerdings mögliche Confounder, wie die zusätzliche Einnahme von Pyridon oder Phenylbutazon in den betrachteten AS-Kohorten zu würdigen [Mauer, 1955]. Die Studienergebnisse der epidemiologischen Studien I und II zur  $^{224}\text{Ra}$ Radiumexposition im Rahmen der intravenösen Therapie und ihre kontroverse Interpretation werden ausführlich unter **Abschnitt 8.4.1 Bewertung der Studien zum Risiko** besprochen.

**epidemiologische Datenlage**

Auf Grund des diskutierten Leukämierisikos für die behandelten AS-Patienten wertete die Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Fachgesellschaft für Rheumatologie sowohl die Bestrahlung der Wirbelsäule als auch die  $^{224}\text{Ra}$ Thorium-X-Behandlung als obsoletere Therapie [Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2000].

**Einschätzung der Kommission für Qualitätssicherung**

### Mammakarzinome

Über die beobachteten Mammakarzinome nach  $^{224}\text{Ra}$  Radiumgabe berichteten Papke et al. [1995] umfassend.

**erhöht beobachtete Fälle**

Am auffälligsten erhöht ist die Brustkrebsinzidenz nach aktueller epidemiologischer Datenlage [s. letzter Abschlussbericht, Kellerer, 2002] im Kollektiv der im Kindes- oder im juvenilen Alter mit  $^{224}\text{Ra}$ Radium behandelten Patienten. Mit 19 gegenüber 2,2 erwarteten Fällen beträgt die Brustkrebsrate beinahe das 9-fache des Erwartungswertes.

### Keimschädigende Effekte durch $^{224}\text{Ra}$ Radium

Die Fortpflanzungsfähigkeit ist sowohl beim Menschen als auch beim Tier außerhalb einer akuten Überdosierung unter der  $^{224}\text{Ra}$ Radiumgabe nicht unterbrochen.

**Datenlage zur Keimschädigung**

Durchbricht  $^{224}\text{Ra}$ Radium (Thorium-X) die Plazentaschranke, kann im Tierexperiment eine erhöhte Zahl an Frühgeburten in Abhängigkeit der applizierten Dosis festgestellt werden [Koch, 1951], [Koch und Reske, 1952], [Spiess, 1995].

Klinische Erfahrungsberichte mit Angaben von Geburten liegen

uns von Herzog [1954], Kellermann [1964], Laschner [1973], Redeker et al., [1982] und Rudolph et al., [1983] vor. Es handelt sich nach erfolgter Bewertung der genannten Arbeiten durchgehend um sehr kleine Zahlen beobachteter Geburten.

In der retrospektiven Studie von Kellermann (Behandlungszeitraum 1954-1956) werden in einem Subkollektiv von etwa 129 mit Thorium-X ( $^{224}\text{Ra}$ ]Radium) behandelten Patienten im reproduktionsfähigem Alter 9 Geburten verzeichnet, darunter 3 Frühgeburten. [Kellermann, 1964]. Ansonsten findet sich in den gesamten ausgewerteten Arbeiten keine systematische Erfassung von Fehl- oder Frühgeburten mit Todesfolge.

Im Patientenkollektiv von Herzog [1953] wurden 4 Geburten nach Thorium-X ( $^{224}\text{Ra}$ ]Radium) beobachtet, darunter ein Anencephalus weiblichen Geschlechts.

Hagedorn [1952] untersuchte 18 männliche Patienten (20 J.-37 J.), von denen 9 zwischen 1947 bis 1948 mit Thorium-X behandelt wurden. Insgesamt fanden sich Veränderungen hinsichtlich der Mobilität und Spermienmissbildungen im beobachteten Kollektiv. Die Spermienuntersuchung im Gruppenvergleich war jedoch nicht eindeutig.

Gesamtbeurteilend muss festgehalten werden, dass auf Grund der zu kleinen Fallzahl der mit  $^{224}\text{Ra}$ ]Radium behandelten Personen im reproduktionsfähigem Alter und der methodisch ungeeigneten Erfassungsmethode in den verfügbaren ausgewerteten Studien [BEIR IV, 1989], die Datenlage zur Mutagenität und Keimschädigung für  $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid als völlig unklar bezeichnet werden muss.

*Frühgeburten und Missbildungen*

*Spermienuntersuchungen*

*zu kleine Kollektive*

#### 8.4. Auswertung einzelner wissenschaftlicher Publikationen

Von den 204 Publikationen wurden 27 Arbeiten strukturiert ausgewertet und den unter **Anhang 11.6 Auszug aus den BUB-Richtlinien** angegebenen Evidenzstufen zugeordnet.

##### Strukturierte Auswertungen zum Risiko

- (1) Chmelevsky D, Mays CW, Spiess H, Stefani FH, Kellerer AM. An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. Radiat Res 1988; 115(2):238-257.
- (2) Chmelevsky D, Spiess H, Mays CW, Kellerer AM. The reverse protraction factor in the induction of bone sarcomas in radium-224 patients. Radiat Res 1990; 124(1 Suppl):S69-S79.
- (3) Gössner W. Pathology of radium-induced bone tumors: new aspects of histopathology and histogenesis. Radiat Res 1999; 152(6 Suppl):S12-S15.
- (4) Grützediek H. Zur Frage der Schädigung oder Spätschädigung bei den vor 5 bis 10 Jahren mit Peteosthor oder Thorium X behandelten Bechterew-Patienten. Kiel, Med. Fak., Diss. vom 16.

- Juni 1964 ed. Kiel: 1964.
- (5) Haike H, Steltner D, Schulze H. Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung der Spondylitis ankylopoetica mit Thorium X und Peteosthor.; On the question of remote sequelae following treatment of ankylosing spondylitis with thorium X and peteosthor. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1967; 102(3):372-380.
  - (6) Kellermann P. Erfolge und Gefahren bei der Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium X. Berlin, Humboldt-U., Med. Fak., Diss. vom 9. Dez. 1968 ed. Berlin: 1968.
  - (7) Koch W. Ergebnisse einer zwanzigjährigen parenteralen Thorium-X-Therapie der knöchern-entzündlichen Wirbelsäulenversteifung (Morbus Bechterew) ankylosierende Spondylitis [Results of a 20-year-long parenteral thorium-X treatment of osseous inflammatory ankylosis of the spine (Bechterew's disease)]. Verh Dtsch Ges Rheumatol 1969; 1:132-140.
  - (8) Kutz G. Zur Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium-X. Frankfurt, Med. Fak., Diss. vom 25. Okt. 1957 ed. Oberursel/Taunus: 1957.
  - (9) Kutz G. Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung mit Th-X. Z Orthop 1963; 97:474-482.
  - (10) Laschner W. Ergebnisse und Komplikationen der Thorium-X-Behandlung bei Morbus Bechterew [Results and complications of the treatment of Bechterew's disease with Thorium X (author's transl)]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1973; 111(5):743-748.
  - (11) Liprandi D. Le traitement de la Spondylarthrite Ankylosante par le Thorium X (Ra-224). Medizinische Fakultät der Universität Marseille, Dissertation ed. 1976.
  - (12) Mays CW, Spiess H, Chmelevsky D, Kellerer A. Bone sarcoma cumulative tumor rates in patients injected with 224Ra. Strahlentherapie [Sonderb ] 1985; 80:27-31.
  - (13) Müller WA. Epidemiologische Erhebungen über Spätschäden bei mit Radium-224 behandelten Personen [Epidemiological findings on late lesions in patients treated with radium 224] [Epidemiologic study on late sequelae in patients treated with radium 224]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1978; 116(4):619-621.
  - (14) Nekolla EA, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Eder E, Spiess H. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224. Radiat Res 1999; 152(6 Suppl):S3-S7.
  - (15) Nekolla EA, Kreisheimer M, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Gössner W, Spiess H. Induction of malignant bone tumors in radium-224 patients: risk estimates based on the improved dosimetry. Radiat Res 2000; 153(1):93-103.
  - (16) Redeker S, Crone-Munzebrock W, Weh L, Montz R. Szintigraphische, radiologische und klinische Ergebnisse nach erfolgter Radium 224-Therapie bei 53 Patienten mit Spondylitis ankylosans[Scintigraphic, radiologic and clinical results after radium 224 therapy in 53 patients with ankylosing spondylitis]. Beitr Orthop Traumatol 1982; 29(4):218-223.
  - (17) Reske W. Behandlungs- und Nachuntersuchungsergebnisse bei mit Thorium X behandelten Bechterewkranken. Medizinische Klinik 1952; 47(281):282.
  - (18) Schickentanz de Balmaceda M. Einfluss von Thorium X auf die Laboratoriumsbefunde bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew). Münster (Westfalen), Univ.,

- Med. Fak., Diss. 1974 ed. Münster: 1974.
- (19) Spiess H, Mays CW. Bone cancers induced by  $^{224}\text{Ra}$  (Th X) in children and adults. *Health Phys* 1970; 19(6):713-729.
  - (20) Spiess H, Gerspach A, Mays CW. Soft-tissue effects following  $^{224}\text{Ra}$  injections into humans. *Health Phys* 1978; 35(1):61-81.
  - (21) Spiess H. Peteosthor - a medical disaster due to Radium-224A personal recollection. *Radiat Environ Biophys* 2002; 41(3):163-172.
  - (22) Stefani FH, Spiess H, Mays CW. Cataracts in patients injected with  $^{224}\text{Ra}$ . *Strahlentherapie [Sonderb ]* 1985; 80:51-59.
  - (23) Uibe P. Die Behandlung des Bechterew mit Thorium-X. *Beitr Orthop* 1958;(5):272-275.
  - (24) Wick RR, Gössner W. Follow-up study of late effects in  $^{224}\text{Ra}$  treated ankylosing spondylitis patients. *Health Phys* 1983; 44 Suppl 1:187-195.
  - (25) Wick RR, Chmelevsky D, Gössner W.  $^{224}\text{Ra}$ : risk to bone and haematopoietic tissue in ankylosing spondylitis patients. *Strahlentherapie [Sonderb ]* 1985; 80:38-44.
  - (26) Wick RR. Ergebnisse einer Follow-Up-Studie sup( $^{224}\text{Ra}$ )RA - Behandelte Bechterew-Patienten; Results of a follow-up study of patients with ankylosing spondylitis treated with radium-224. *Aktuelle Rheumatologie* 1987; 12(Supplement 1):33-37.
  - (27) Wick RR, Nekolla EA, Gössner W, Kellerer AM. Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with  $^{224}\text{Ra}$ . *Radiat Res* 1999; 152(6 Suppl):S8-S11.

#### 8.4.1. Bewertung der Studien zum Risiko

Eine weithin akzeptierte methodische Basis für die Risikobewertung der Radionuklidanwendung bei rheumatischen Erkrankungen fehlt bisher. Ein alle Sachverhalte aufgreifender Analyserahmen zur Einschätzung des Therapierisikos für diese Krankheitsgruppe liegt ebenfalls bisher nicht vor. In der verfügbaren Literatur werden in der Regel Teilaspekte des Problems aufgegriffen (z.B. Chromosomenveränderungen unter [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid) und als Indikatoren des Gesamtproblems bzw. als Evidenz für dessen Bedeutung behandelt.

*allgemeine  
Bewertung*

Aktuell resultieren die meisten der gegenwärtigen Erkenntnisse über das mit einer Strahlenexposition verbundene Gesundheitsrisiko aus epidemiologischen Untersuchungen an Therapiekohorten [Spiess und Mays, 1970], [Wick et al., 1999]. Die Bedeutung dieser Kohortenstudien liegt insbesondere in der langen Beobachtungszeit nach erfolgter Exposition mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium.

#### Übersicht der methodisch bewerteten Studien zum Risiko

## Studie I

Die erste Studie startete etwa 1952 und umfasste ca. 2000 Personen unter Risiko ( $^{224}\text{Ra}$ Radiumexposition). Die Strahlenexposition erfolgte in diesem Studienkollektiv aufgrund unterschiedlicher Grunderkrankungen (zumeist Tuberkulose und AS, aber auch Multiple Sklerose oder Rheumatoider Arthritis). Das Kollektiv bestand zu etwa 30 % aus Kindern und Jugendlichen. 862 Personen konnten nach Abzug ungeklärter Fälle im weiteren Verlauf beobachtet werden [Spiess et al., 1970]. Die kumulative  $^{224}\text{Ra}$ Radiumdosis variierte zwischen 15 und 5000 kBq/kg Körpergewicht. Die resultierende Gesamtdosis an  $\alpha$ -Strahlung für das Knochensystem lag zwischen 0,9 bis 49 Gy bei einem Durchschnittswert von 4,16 Gy. Die Analyse der Studie I bezog sich auf die Dosisberechnung sowie auf die Expositionsdauer und Altersabhängigkeiten. Ein wesentliches Ergebnis ist die dargestellte Abhängigkeit des Risikos von der zeitlichen Verteilung der Dosis [Mays et al., 1985], [Chmelevsky et al., 1990]. Dabei drückt das Risiko die Wahrscheinlichkeit aus, mit der jeder Einzelne aus dem Patientenkollektiv innerhalb der Beobachtungszeit mit dem Auftreten eines Knochensarkoms rechnen muss.

**wesentliche  
Risikoerkenntnisse  
bei hoher  
Dosisleistung**

Eine über größere Zeiträume fraktionierte Applikation einer definierten  $^{224}\text{Ra}$ Radiumaktivität verursachte nach Angaben und Berechnungen der Arbeitsgruppe ein höheres Risiko für das Auftreten eines osteogenen Sarkoms als die kurzzeitige Zufuhr derselben Aktivität [Nekolla et al., 1999], [Nekolla et al., 2000]. Unter dem Begriff „Reverse Protraction Factor“ ist dieses Phänomen von Chmelevsky [1990] beschrieben worden. Diese Beobachtung bestätigte sich auch im Tierexperiment. Fraktionierungsversuche mit einer Protraktionszeit von 3 Monaten ergaben eine doppelt so hohe Osteosarkominzidenz bei gleicher injizierter Menge  $^{224}\text{Ra}$ Radium [Müller et al., 1978], [Lloyd et al., 1982].

**frühe Erkenntnisse  
zum Risiko**

Auf der Basis der beobachteten Knochentumoren ließ sich eine Dosisabhängigkeit bei hoher Strahlendosis erschließen [Nekolla et al., 1999], [Nekolla et al., 2000]. Erkenntnisse zur Tumorinduktion ergaben sich weiterhin aus der zeitlichen Inzidenz nach erfolgter Bestrahlung mit einem maximalen Kurvenverlauf etwa acht Jahre nach Strahlenexposition. In 75 % aller malignen Knochentumorerkrankungen waren histopathologische Informationen verfügbar [Gössner et al., 1994], [Gössner, 1999]. Es zeigte sich ein ungewöhnlich hohes Auftreten fibrohistiozytärer Sarkome.

**Dosisabhängigkeit  
der Tumorinzidenz**

Folgende Tumorarten konnten gesamt betrachtend in diesem Studienkollektiv beobachtet werden: Knochensarkome, Brustkarzinome, Leberkarzinome sowie Nieren- und Blasenkarzinome. Darüberhinaus sind speziell bei jenen

**beobachtete  
Neoplasien**

Patienten, die als Kinder bzw. Jugendliche mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium behandelt wurden Katarakte, Zahnschäden, Exostosen sowie Minderwuchs gehäuft aufgetreten [Wick, 1987].

Bezüglich Leukämien und anderen Tumoren ergaben sich keine signifikant feststellbare Erhöhungen. Im Falle des hier beobachteten Kollektivs stand eine Krebsstatistik aus deren ursprünglichen Wohngegend nicht zur Verfügung. Stattdessen musste als Vergleichsgrundlage auf das Krebsregister aus Hamburg, der ehemaligen DDR und auf eine in Bayern durchgeführte Erhebung zurückgegriffen werden. Unsicherheiten im Referenzrahmen müssen als Schwäche der Studie gewertet werden. Aus der mittleren Knochendosis von 4,16 Gy, bei einer Beobachtungszeit von etwa 46 Jahren und der Annahme eines effektiven Qualitätsfaktors Q von 20 für die  $\alpha$ -Strahlung durch [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium errechnete die Forschungsgruppe einen Risikofaktor von ca.  $0,7 \times 10^{-3}$  pro Sv. Dieses Ergebnis nähert sich den von der ICRP 1990 angenommenen Risikofaktor für die Knochenoberfläche von  $0,5 \times 10^{-3}$  pro Sv. Zu den weiteren Ergebnissen der Arbeitsgruppe (sog. Spiess-Studie) gehörten die beobachteten frühen Linsentrübungen, [Honegger, 1969], [Stefani et al., 1985], [Chmelevsky et al., 1988] deren Dosis-, Zeit- und Altersabhängigkeit jedoch auf Grund der schwierigen Frühdiagnostik nur für sehr ausgeprägte und frühe Fälle bekannt ist.

**Strahlenkatarakte**

## **Studie II**

**Risiko bei niedriger Dosisleistung**

Die zweite epidemiologische Studie zur [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium-Exposition startete 1971 (EURATOM BID-461-D; CEC-FI3P CT920064f) und hatte die Zielsetzung, die Spättrisiken dieser Form der Strahlentherapie unter niedrigerer Dosierung (0,9 Gy) zu erforschen. Die Rekrutierung der zweiten Kohorte erfolgte in erster Linie über Orthopädische Kliniken in den alten Bundesländern und im ehemaligen Westberlin. Die Mehrzahl der so rekrutierten Personen hatten ihre [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumexposition zwischen 1948 – 1975 erfahren nach einem Dosierungsschema mit wöchentlicher Injektion (10 Wochen) mit einer einzelnen Strahlendosis von 1 MBq [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium. Den 1577 AS-Studienteilnehmern wurde eine Kontrollgruppe von 1462 AS-Patienten ohne Strahlenexposition gegenübergestellt.

Ein weiteres wesentliche Merkmal dieser zweiten Studie ergibt sich aus dem Umstand, dass die Bewertung des Risikos für Knochensarkome sich auf die revidierte Dosimetrie von Henrichs und Mitarbeiter stützt [Henrichs et al. 1995].

Bei nach dem genannten Schema behandelten Personen ergab sich bei einer angenommenen Aktivität von etwa 5 Gy in der Knochenoberfläche ein rechnerisches Risiko von 0,5 %. Die Studie, die Wick und Mitarbeiter durchführten [1999], weist

**wesentliche Verbesserungen im Studiendesign**

jedoch auf ein geringeres Risiko hin (0.1%).

### Kontroverse Risikoanalyse

Eine Gesamtbetrachtung der durch die Arbeitsgruppe ausgewerteten Arbeiten zur Studie II ergab, dass die Gesamtzahl beobachteter Neoplasien bei dem männlichen [<sup>224</sup>Ra]Radium-Kollektiv, insbesondere bei den im Erwachsenenalter Behandelten, unterhalb des Erwartungswertes lag. Das relative Risiko in der behandelten Gruppe war sogar teilweise gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt signifikant unterhalb der Erwartung [Wick, 1999].

Insbesondere lagen die Lungenkrebsfälle in der Untergruppe der behandelten Männer signifikant unterhalb der erwarteten Anzahl (21 beobachtete versus 30,8 erwartete Fälle, Stand 2002) [Kellerer, 2002]. Auch die Gesamtbetrachtung der Mortalitätsdaten erbrachte ein unerwartetes Ergebnis: Die Zahl der verstorbenen Patienten in der Expositionsgruppe war deutlich niedriger als die in der Kontrollgruppe. Aufgrund dieser Teilergebnisse haben einige Autoren den Schluss gezogen, dass unter der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie weder das Gesamtrisiko für maligne Tumoren erhöht, noch mit einer Verkürzung der Lebenserwartung zu rechnen sei [Reiners, 14.02.00].

Allerdings ist bei dieser Form der Ergebnisinterpretation und Risikoabschätzung auf Confounder zu achten, da z.B. das Rauchverhalten innerhalb der untersuchten Gruppen unterschiedlich sein dürfte.

Bei differenzierter Betrachtung der beobachteten Malignomarten [Stand 1998] zeigten sich durchaus die Inzidenzen von Leberkrebs (4 beobachtete Fälle versus einen erwarteten Wert von 1,3) und Blasenkrebs (8 beobachtete Fälle versus 4,6 erwartete Fälle) erhöht. Unter Berücksichtigung einer minimalen Latenzzeit von 5 Jahren waren auch die Leukämiefälle (13 beobachtete Fälle versus 4,2 erwartete Fälle) ( $p < 0.001$ ) in der Expositionsgruppe erhöht. [Stand 1999, Wick et al., 1999]. Die Zahlen für bösartige Erkrankungen der Harnblase ( $p=0.02$ ) der Nieren ( $p=0.01$ ) und der Mammakarzinome ( $p=0.001$ ) lagen ebenfalls über den Erwartungswerten [Kellerer et al., 1998].

In der aktuellen Studienauswertung (Stand 2002) ist in der Gruppe der behandelten AS-Patienten die Leberkrebsrate signifikant erhöht (4 versus 1,3) [Kellerer et al., 2002].

Gesamtbetrachtend und unter Beachtung des epidemiologischen Ansatzes und der Evidenz der ausgewerteten Studien bestehen berechnete Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Malignomentstehung nach erfolgte [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridbehandlung.

*Interpretation von  
Befürworter*

*Leukämierisiko*

*erhöhte  
Leberkrebsrate*

## 8.4.2. Strahlenschutzrechtliche Bestimmungen

### Strahlenschutz auf Europäischer Ebene

Die Richtlinien und Empfehlungen bezüglich Arzneimittelsicherheit für Radiopharmaka sind auf Europäischer Ebene gemäß der technischen Entwicklung laufend aktualisiert worden [65/65/EEC 75/318/EEC, 83/343/EEC und 2001/83 EEC]. Maßgebend für das vorliegende Thema „Sicherheit“ ist der EURATOM-Vertrag und die entsprechenden Richtlinien des Rates [84/466/EURATOM], [EURATOM-Richtlinien 43/97, Medical Exposure Directive]. Diese teilweise 1997 überarbeiteten Richtlinien<sup>4</sup> über Medizinische Strahlenexpositionen haben nach Artikel 1 (1) unter (a) Anwendung bei „Exposition von Patienten im Rahmen ihrer eigenen medizinischen Untersuchung oder Behandlung“ [EK, 2000].

**Patientenschutz auf  
Europäischer Ebene**

Die Richtlinien 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel legen u.a. unter Artikel 11 und 66 weitere Sicherheitsmaßnahmen für radioaktive Arzneimittel fest.

### Der Optimierungsbegriff [Art. 4 RL 97/43/EURATOM]

Dosisgrenzwerte finden bei medizinischen Expositionen keine Anwendung (Art. 6(4)(a) der Grundnormenrichtlinien – 96/29/EURATOM), daher ist gemäß der Europäischen Kommission „die individuelle Rechtfertigung (strenge klinische Indikation) und Optimierung hier noch wichtiger als in anderen Einsatzbereichen ionisierender Strahlung“.

**der Europäische  
Optimierungsbegriff**

„Optimierung“ bedeutet die Verpflichtung [Amtsblatt L 265], alle Dosen auf Grund medizinischer Expositionen möglichst niedrig zu halten.

### Das Rechtfertigungsgebot

Unter Artikel 3 (1) wird die Rechtfertigung vom Rat behandelt: Die medizinischen Expositionen gemäß Artikel 1 Absatz 2 müssen insgesamt einen hinreichenden Nutzen erbringen, wobei ihr Gesamtpotential an diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, einschließlich des unmittelbaren gesundheitlichen Nutzens für den Einzelnen und des Nutzens für die Gesellschaft, abzuwägen ist. Abschnitt (3) Artikel 3 bestimmt, dass wenn eine Exposition nicht zu rechtfertigen ist,

**Untersagung bei  
fehlender  
Rechtfertigung**

<sup>4</sup> ABL L 265 vom 5.10.1984, S. 1 Richtlinie aufgehoben mit Wirkung ab 13. Mai 2000 durch die Richtlinie 97/43/EURATOM (ABL.L 180 vom 09.07.1997, S. 22 vom 09.07.1997): 97/43/EURATOM über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition (sog. „Patientenschutzrichtlinie“).

diese untersagt werden muss.

### Arzneimittelsicherheit

Im Amtsblatt 159/84 der Europäischen Union gibt insbesondere Modul 4 Anweisungen zur Arzneimittelsicherheit in Bezug auf Radiopharmaka wieder:

„Es ist bekannt, dass mit einer Strahlendosis toxische Wirkungen verbunden sein können... Die Bewertung der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von radioaktiven Arzneimitteln muss daher Aspekte der Dosimetrie einbeziehen. Die Strahlenexposition von Organen / Geweben ist zu dokumentieren. Schätzwerte der absorbierten Strahlendosis sind nach einem spezifizierten international anerkannten System über einen besonderen Verabreichungsweg zu berechnen“.

Modul 5 des Amtsblattes L 159/84 legt weiterhin fest, dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen vorzulegen sind, anderenfalls ist dies in den klinischen Übersichten zu begründen.

*die Bewertung der Unbedenklichkeit auf Europäischer Ebene*

### Strahlenschutzverordnung

Die geltende nationale Strahlenschutzverordnung (StrSchV) [2002] trifft Regelungen für den Umgang mit bzw. den Erwerb, die Abgabe und die Beförderung von künstlich erzeugten radioaktiven Stoffen einerseits und natürlich vorkommenden radioaktiven Stoffen andererseits. Das Hauptanliegen der StrSchV ist der Schutz der Bevölkerung vor einer schädlichen Strahlenbelastung. Paragraph 4 (2) der StrSchV fordert, dass ein hinreichender Nutzen für eine medizinischen Strahlenexposition gegeben sein muss, wobei der diagnostische oder therapeutische Nutzen abzuwägen ist gegenüber der möglicherweise auftretenden Strahlenschädigung.

§§ 80 – 92 StrSchV befassen sich mit der medizinischen Anwendung radioaktiver Stoffe und ionisierender Strahlung sowohl in der Heilkunde als auch in der Forschung. Der Grundsatz jeglicher medizinischer Anwendung ist auch auf nationaler Ebene eine rechtfertigende Indikation nach § 80.

Als Voraussetzung definiert ist, dass der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Die Strahlenexposition ist nach geltendem Recht bei jeder medizinischen Anwendung am Menschen auf das nötigste zu beschränken.

*ein therapeutischer Nutzen muss gegeben sein*

*rechtfertigende Indikation*

### **8.4.3. Sicherheitsempfehlungen**

Unter Berücksichtigung der in **Abschnitt 8.2 bis 8.3.1** in der

medizinischen Fachliteratur beschriebenen unerwünschten Strahlenschäden und Spätisiken werden im folgenden die verfügbaren Empfehlungen zur Arzneimittelsicherheit von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei der AS wiedergegeben:

Vor jeder [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridbehandlung sollte grundsätzlich das Differentialblutbild kontrolliert werden. Bei Leukozytenzahlen < 4000/μl, Lymphozyten < 500/μl, Granulozyten < 1000/μl, Thrombozyten < 50 000/μl und Hb-Werten < 9 g/dl wird eine Unterbrechung bzw. Abbruch empfohlen [Braun et al., 2001].

**Empfehlungen der  
Fachgesellschaft für  
Rheumatologie**

Mit dem Zulassungsbescheid vom 23.10.2000 mit der Zulassungsnummer 46630.00.00 nimmt das BfArm in Form einer Auflage gemäß § 28 Abs. 3 AMG ebenfalls Stellung zur Arzneimittelsicherheit [BfArm, 2000] und macht für die Anwendung folgende Auflagen:

**Auflagen zur  
Arzneimittelsicher-  
heit des BfArm**

1. Es sind Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Absatz 2 Nr. 3 AMG ( klinische Studie Phase III zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) innerhalb von 5 Jahren nach Erteilung der Zulassung (23.10.2000) vorzulegen.
2. Es sind bei allen nach Erteilung der Zulassung behandelten Patienten Anwendungsbeobachtung über 10 Jahre durchzuführen, deren Ergebnisse systematisch gesammelt, dokumentiert, ausgewertet und dem BfArm alle 2 Jahre vorzulegen sind.
3. Im Interesse der Arzneimittelsicherheit und zur Erfassung möglicher Risiken sind bei allen mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid behandelten Patienten Kontrollen des Blutbildes erforderlich, die wöchentlich vor jeder Anwendung über die gesamte Therapiedauer durchzuführen sind.
4. Um mögliche Langzeitwirkungen erkennen zu können, müssen die Patienten langfristig überwacht werden und weitere regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich eines Differentialblutbildes (3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr nach [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Therapie und danach für 25 Jahre in jährlichen Abständen durchgeführt werden.
5. Das BfArm begründet die Form der Auflagen mit der Feststellung, dass das zur Zulassung „ vorgelegte wissenschaftliche Erkenntnismaterial einschließlich der

*Sachverständigengutachten und einzelner Anwendungsbeobachtungen nicht zufriedenstellend alle Fragen beantwortet habe, so dass ein fundiertes Urteil und eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels [<sup>224</sup>Ra]Radium (1MBq) mit 11,4 mg Calciumchlorid und 985 mg Wasser für Injektionszwecke zum Zeitpunkt der Zulassung nicht möglich sei.“*

## 9. Diskussion

### 9.1. Medikamentöse Therapieoptionen bei AS

#### Nicht-steroidale Antirheumatika

NSAID wirken über eine Hemmung der Zyklooxygenase (COX) analgetisch und antiphlogistisch und können daher sowohl die Schmerzsymptomatik als auch die Steifigkeit von Wirbelsäule und Gelenken bei AS wesentlich reduzieren. Die therapeutische Wirkung von NSAID ist durch mehrere randomisierte, zum Teil placebokontrollierte Doppelblindstudien von bis zu 1 Jahr Dauer bei umfangreichen Patientenkollektiven nachgewiesen [Übersichten bei Dougados et al., 2002; Maksymowych et al., 2002].

Zwischen den einzelnen Substanzen konnten Unterschiede hinsichtlich der analgetischen und antiphlogistischen Wirksamkeit nicht gezeigt werden; Salicylate allerdings gelten als weniger wirksam. Bezüglich unerwünschter Wirkungen – insbesondere schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Magen- oder Duodenalulcera – wiesen selektive COX2-Inhibitoren gegenüber nicht-spezifischen NSAIDs deutliche Vorteile auf; diese Ergebnisse bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis können jedoch nicht ohne weiteres auf AS-Patienten zumeist jüngeren Alters und möglicherweise anderer Begleitmedikation übertragen werden.

Ungefähr 75% aller Patienten zeigen eine deutliche klinische Besserung der Schmerzsymptomatik auf NSAID; von einigen Autoren werden eine rasche und substantielle Linderung gerade axialer Symptome nach NSAID-Gabe sowie wiederkehrende Schmerzen nach NSAID-Absetzen als ein Hilfskriterium zur Diagnose einer Spondylarthropathie herangezogen [Amor et al., 1995].

Der Umfang der durch NSAID erzielbaren Schmerzreduktion ist jedoch beschränkt; im Rahmen einer Selbstbeurteilung in einer Vergleichsstudie konnte nur bei ca. 36% bzw. 48% der Patienten subjektiv eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion mit Ketoprofen bzw. Celecoxib erzielt werden [Dougados et al., 2001]. Eine Therapieresistenz auf NSAID wird angenommen, wenn mindestens zwei Behandlungsversuche mit NSAID aus unterschiedlichen Substanzklassen bei maximaler tolerierter Dosis ohne Erfolg geblieben waren; sie wird bei bis zu 20% der AS-Patienten beobachtet.

#### **NSAID**

*therapeutische Wirkung mit Reduktion von Schmerzsymptomatik und Steifigkeit nachgewiesen*

*keine Wirkunterschiede zwischen NSAID  
seltener schwere gastrointestinale Nebenwirkungen unter COX2-Inhibitoren*

*beschränkte Wirksamkeit von NSAID*

*Therapieresistenz unter NSAID*

NSAID werden – soweit aufgrund placebokontrollierter Studien über eine meist relativ kurze Zeitdauer überhaupt beurteilbar – bei AS als lediglich symptomatisch wirksam angesehen; eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs bzw. eine Reduktion oder ein Sistieren destruktiver Knochen- und Gelenkprozesse konnte bisher in prospektiven Studien nicht bzw. allenfalls punktuell und unter höheren NSAID-Dosierungen belegt werden.

**lediglich symptomatische Wirksamkeit von NSAID**

Es besteht kein Konsens darüber, ob NSAID nur intermittierend bei symptomatischer Verschlechterung bzw. Exazerbationen der AS oder eher kontinuierlich und längerfristig angewandt werden sollten. Vergleichsstudien hierzu existieren nicht; die Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie mit Piroxicam und Meloxicam legen jedoch nahe, NSAID eher längerfristig über den Zeitraum eines Jahres zu verabreichen [Dougados et al., 1999].

**Frage der intermittierenden versus kontinuierlichen Gabe nicht entschieden**

Aufgrund mehrerer umfangreicher placebokontrollierter randomisierter Evaluationsstudien mit adäquater Kontrollgruppe unter Verwendung definierter Diagnosekriterien und validierter Beurteilungsinstrumente ist die Wirksamkeit von NSAID gut belegt.

### Sulfasalazin

**Basistherapeutika:**

Sulfasalazin besteht als Prodrug aus einem Dimer aus Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure (Akronym: ASA; Synonym: Mesalazin); es wird im Dickdarm durch Bakterienenzyme in seine beiden wirksamen Bestandteile gespalten. Bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen gilt Sulfapyridin als die pharmakologisch aktive Wirksubstanz [Dougados et al., 2002; s. hierzu aber auch Braun und Sieper, 2002, mit Verweis auf widersprüchliche Ergebnisse]; der genaue Wirkmechanismus ist nicht abschließend geklärt.

**Sulfasalazin**

Sulfasalazin ist in klinischen Evaluationsstudien vergleichsweise gut untersucht. In einer Meta-Analyse von fünf kleineren doppelblinden randomisierten Studien aus den Jahren 1986 bis 1990 konnte für drei von acht klinischen Zielparametern, nämlich Schmerz und Morgensteifigkeit (Intensität und Dauer), aggregiert eine Besserung durch Sulfasalazin um ca. 30% belegt werden [Ferraz et al. 1990]. In späteren randomisierten doppelblinden Vergleichsuntersuchungen mit größeren Stichprobenumfängen [Dougados et al., 1995; Clegg et al., 1996] und einer deutschen Evaluationsstudie [Schmidt et al., 2002] wurden bei statistischer Auswertung durch Intent-to-treat-Analysen im Gegensatz hierzu für Sulfasalazin bei einer Behandlungsdauer von 6 - 9 Monaten keine signifikanten Vorteile

**therapeutische Wirkung mit Reduktion von Schmerzsymptomatik und Steifigkeit bei peripherer Gelenkbeteiligung sowie von Uveitisrezidiven wahrscheinlich**

gegenüber Placebo nachgewiesen. Dieser negative Befund betraf insbesondere Effekte auf das Achsenskelett; bei peripherem Gelenkbefall im Rahmen von Spondylarthropathien konnte in den beiden größeren Studien von Dougados et al. [1995] und Clegg et al. [1996] an Hand von Sekundäranalysen eine Schmerzminderung gezeigt werden, wobei allerdings nur in letzterer Untersuchung hinreichend nach Diagnosen stratifiziert wurde [für Übersichtsdarstellungen s. Braun und Sieper, 2002; Schmidt et al., 2002].

In einer kleinen randomisierten Vergleichsstudie von Benitez-del Castillo et al. [2000] war unter Sulfasalazin über eine Behandlungsdauer von 3 Jahren die Anzahl der Uveitisrezidive signifikant niedriger.

Zusammenfassend profitieren offenbar AS-Patienten mit geringer Krankheitsaktivität, vorwiegender Wirbelsäulenbeteiligung und längerer Krankheitsdauer nicht von einer Behandlung mit Sulfasalazin [Braun und Sieper, 2002; Schmidt et al., 2002]. Die Bedeutung von Sulfasalazin für die Frühphase der AS (Krankheitsverlauf  $\leq 10$  Jahre) bedarf noch einer Klärung durch weitere Untersuchungen.

#### ***Therapieprädiktoren***

Nebenwirkungen von Sulfasalazin und Behandlungsabbrüche sind dosisabhängig häufig. Unter Sulfasalazin besteht ein signifikant erhöhtes Agranulozytoserisiko; ob unter der Substanz gehäuft ein medikamentenindizierter systemischer Lupus erythematodes auftritt, ist noch nicht endgültig geklärt. Obwohl Sulfasalazin mit dem Folsäuremetabolismus interferiert, ist bisher ein erhöhtes teratogenes Risiko nicht nachgewiesen [Braun und Sieper, 2002].

#### ***Nebenwirkungen unter Sulfasalazin***

Aufgrund mehrerer umfangreicher placebokontrollierter randomisierter Evaluationsstudien mit adäquater Kontrollgruppe unter Verwendung definierter Diagnosekriterien und validierter Beurteilungsinstrumente kann bei umschriebenen Symptomen einer AS eine Wirksamkeit angenommen werden.

#### **Methotrexat**

#### ***Basistherapeutika***

Die positive Beurteilung einer Wirksamkeit von Methotrexat bei der AS stützte sich in der Vergangenheit lediglich auf eine Reihe offener Studien und Fallberichte [s. Maksymowych et al., 2002]. In den letzten beiden Jahren wurde über zwei randomisierte placebokontrollierte doppelblinde Studien bei insgesamt 80 AS-Patienten berichtet [Altan et al., 2001; Roychowdhury et al., 2002], bei denen Methotrexat in niedriger bis mittlerer Dosis über 6 - 12 Monate gegenüber Placebo - auch bei peripherem Gelenkbefall - keine Vorteile aufwies.

#### ***Methotrexat***

Durch diese beiden kleineren placebokontrollierten randomisierten Evaluationsstudien mit teils adäquater Vergleichsgruppe unter Verwendung definierter Diagnosekriterien und validierter Beurteilungsinstrumente konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden.

**therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen**

### D-Penicillamin

**Basistherapeutika**

Zu D-Penicillamin existieren widersprüchliche Befund aus offenen Studien [s. Maksymowych et al., 2002]. Die einzige placebokontrollierte Vergleichsuntersuchung bei einem kleinen Patientenkollektiv mit überwiegend peripherem Gelenkbefall über 6 Monate ergab keinen Vorteil für D-Penicillamin [Steven et al., 1985]; eine Wirksamkeit konnte folglich nicht gezeigt werden.

**D-Penicillamin**

**therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen**

### Goldsalze

**Basistherapeutika**

Zu Goldsalzen bzw. Auranofin liegen eine Reihe von Fallberichten, zu Auranofin auch eine anfänglich verblindete, später offen weiter geführte Studie vor; ein Wirksamkeitsnachweis konnte hierdurch nicht erbracht werden [s. Dougados et al., 2002; Maksymowych et al., 2002].

**Goldsalze**

**therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen**

### (Hydroxy-)Chloroquin

**Basistherapeutika**

Zu Hydroxychloroquin wurden sporadisch Fallberichte veröffentlicht; es existieren keine klinische Studien [s. Dougados et al., 2002; Maksymowych et al., 2002].

**(Hydroxy)-Chloroquin  
therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen**

### ACTH oder Corticosteroide

**ACTH oder Corticosteroide:**

In einigen wenigen offenen Studien wurde über positive, teils rasch einsetzende und lang anhaltende Effekte einer dreitägigen i.v.-Stoßtherapie mit Methylprednisolon bei AS berichtet [s. Dougados et al., 2002; Maksymowych et al., 2002]. In einer kleinen Vergleichsstudie zeigte sich zwischen Methylprednisolon-Dosen von 375 mg und 1000 mg kein Unterschied. Studien mit Corticosteroiden gegen Placebo wurden bisher bei AS jedoch nicht durchgeführt. In der einzigen placebokontrollierten Therapiestudie zeigte sich für ACTH-Injektionen kein signifikanter Vorteil [Wordsworth et al., 1984].

**systemische Gabe:  
therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen**

### Intraartikuläre Corticosteroid-Applikation

**Corticosteroide:**

Als Indikation für eine intraartikuläre Corticosteroid-Injektion wird ein Befall peripherer Gelenke mit Synovialitis ohne aus-

**lokale intraartikuläre Applikation**

reichende Besserung unter lokaler Kältebehandlung und unter Therapie mit NSAID angesehen; eine solche periphere Gelenksymptomatik wird bei ca. 25% der AS-Patienten beobachtet.

In einigen offenen, teils umfangreichen Studien [z.B. Bollow et al., 1996; als Übersicht s. Dougados et al., 2002] wurden nach Triamcinolon-Injektionen bei Sakroiliitis unter CT- oder MRT-Kontrolle rasche und über Monate anhaltende positive Wirkungen beschrieben, welche auch durch MRT-Untersuchungen objektivierbar waren. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 10 Patienten, bei der Injektionen auf 13 Sakroiliakalgelenke "randomisiert" wurden, war für Prednisolon ein signifikanter Vorteil nachweisbar [Maugars et al., 1996].

Durch eine kleine placebokontrollierte randomisierte Evaluationsstudie mit allerdings unzulänglicher Randomisierung konnte eine Wirksamkeit einer intraartikulären Corticosteroid-Applikation wahrscheinlich gemacht, aber bisher nicht valide nachgewiesen werden.

### Azathioprin

Für Azathioprin wurden in einem Abstract in einer kleineren Studie ähnliche klinische Wirkungen wie unter Sulfasalazin bei recht hohen Abbruchraten berichtet [Brandt et al., 2000]; ein Wirksamkeitsnachweis für Azathioprin bei der AS läßt sich aus dieser Untersuchung nicht ableiten. Außerdem wurden zur AS-Behandlung mit Azathioprin vereinzelt Fallberichte veröffentlicht [Übersicht bei van der Horst-Bruinsma et al., 2002].

### Ciclosporin A

Zur Therapie von AS-Patienten mit Ciclosporin liegt lediglich eine Kasuistik vor [s. van der Horst-Bruinsma et al., 2002].

### Cyclophosphamid

In einer kleinen offenen Pilotstudie wurde über positive Effekte bei AS-Patienten mit peripherem Gelenkbefall unter Cyclophosphamid-Behandlung (zunächst i.v., danach p.o.-Gabe) berichtet [Sadowska-Wroblewska et al., 1986]; ein Wirkungsnachweis konnte hierdurch nicht erbracht werden.

### Infliximab und Etanercept

Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper der Klasse IgG-1, welcher direkt gegen TNF $\alpha$  gerichtet ist und sowohl an das lösliche als auch an das zellmembranständige Protein bindet.

*therapeutische Wirkung wahrscheinlich*

*Immunsuppressiva*

*Azathioprin*

*therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen*

*Immunsuppressiva*

*Ciclosporin A  
therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen*

*Zytostatika*

*Cyclophosphamid  
therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen*

*TNF $\alpha$ -Antagonisten*

*Wirkprinzip*

Infliximab muss nach einer initialen Aufsättigung mit Applikation zu Behandlungsbeginn und nach 2 Wochen, danach im Abstand von sechs bis acht Wochen intravenös infundiert werden.

Bei Etanercept handelt es sich um ein Fusionsprotein für den TNF $\alpha$ -Rezeptor, welches vor allem an lösliches TNF $\alpha$  bindet. Etanercept wird zweimal wöchentlich subkutan injiziert.

Infliximab und Etanercept wurden in jeweils zwei placebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudien auf ihre Wirksamkeit bei der AS hin untersucht [s. Braun und van der Heijde, 2003]. In einer Studie in Deutschland bei 70 AS-Patienten über eine Dauer von 12 Wochen zeigte sich Infliximab Placebo signifikant überlegen: Unter dem TNF $\alpha$ -Antagonisten war eine 50%ige BASDAI-Abnahme bei 53% der Patienten zu verzeichnen, unter Placebo lediglich bei 9% [Braun et al., 2002]. Die Wirksamkeit der Behandlung konnte an Hand einer offenen Nachbeobachtung über ein Jahr aufrecht erhalten werden. In einer weiteren Evaluationsstudie in Belgien bei 40 AS-Patienten ebenfalls über 12 Wochen war sowohl bei der globalen Fremdbeurteilung durch den Arzt als auch in der Selbstbeurteilung durch den Patienten Infliximab gegenüber Placebo signifikant überlegen [van den Bosch, 2002]. Dabei sprachen unter Infliximab periphere und axiale Symptome gleich gut auf die Medikation an. In offenen Studien fanden sich zufriedenstellende Behandlungsergebnisse auch bei Patienten in frühen Krankheitsstadien bzw. mit weniger fortgeschrittenen Röntgenveränderungen. Möglicherweise sprechen die Patienten mit höheren CRP-Werten besonders gut auf die Behandlung an. Außerdem war im Rahmen von MRT-Kontrollen eine signifikante Abnahme der spinalen entzündlichen Veränderungen unter Infliximab nachweisbar [s. Braun und van der Heijde, 2003].

Auch für Etanercept konnte in zwei placebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudien eine gute Wirksamkeit bei der AS nachgewiesen werden. In einer Untersuchung in Kalifornien wurden 40 Patienten über 4 Monate mit Etanercept behandelt [Gorman et al., 2002], wobei eine stabile Vormedikation mit NSAID, Corticosteroiden oder DMARDs fortgesetzt werden konnte. Auch unter diesen Bedingungen war an Hand eines Global-Behandlungsergebnisses aus Morgensteifigkeit, spinale Schmerzsymptomatik, Gelenkschwellungen, Funktionsniveau und Patienten-Selbstbeurteilung ein signifikanter Vorteil von Etanercept gegen Placebo (Besserung bei 80% versus 30%) nachweisbar. In einer deutschen placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 30 AS-Patienten über 6 Wochen und danach im Rahmen einer offenen Nachbeobachtungsphase über 24 Wochen mit Etanercept behandelt, wobei eine

#### **Infliximab**

*therapeutische Wirkung mit Reduktion von Schmerzsymptomatik und Morgensteifigkeit nachgewiesen, progressionshemmender Effekt zu vermuten*

*Langzeiterfahrungen stehen noch aus*

#### **Etanercept**

*therapeutische Wirkung mit Reduktion von Schmerzsymptomatik und Morgensteifigkeit nachgewiesen, progressionshemmender Effekt zu vermuten*

*Langzeiterfahrungen stehen noch aus*

NSAID-Vor-medikation fortgesetzt werden konnte [Brandt et al., 2003]. Es wurde eine mindestens 50%ige Verbesserung des BASDAI-Scores bei 57% der Patienten in der Verum-Gruppe gegenüber 6% unter Placebo nachgewiesen. Nach Absetzen von Etanercept trat ein Rückfall im Mittel nach einer Dauer von ca. 6 Wochen auf.

Die letztgenannten Befunde könnten darauf hinweisen, dass bei der AS möglicherweise eine Dauermedikation mit TNF $\alpha$ -Antagonisten erforderlich ist. Entsprechende Langzeit-Behandlungsdaten fehlen bei der AS jedoch noch.

*vermutlich  
kontinuierliche  
Medikation  
erforderlich*

Vor dem Hintergrund von Therapieerfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn wurden folgende Nebenwirkungen von TNF $\alpha$ -Antagonisten berichtet [s. Braun und van der Heijde, 2003]:

*Nebenwirkungs-  
spektrum von TNF $\alpha$ -  
Antagonisten*

- Infusions- bzw. injektionsassoziierte Nebenwirkungen; Hypersensitivitätsreaktionen
- Infektionen einschl. Sepsis und Tuberkulose-Exazerbationen
- hämatologische Erkrankungen einschl. Anämien und Leukozytopenien
- Auftreten und/oder Verschlechterung einer Rechtsherzinsuffizienz
- Autoimmunphänomene, Auftreten von Autoantikörpern
- Demyelinisierende Erkrankungen bzw. Neuropathien
- möglicherweise erhöhtes Risiko einer Malignom-Induktion wie z.B. Lymphome.

Aufgrund mehrerer placebokontrollierter randomisierter Evaluationsstudien mit adäquater Kontrollgruppe unter Verwendung definierter Diagnosekriterien und validierter Beurteilungsinstrumente ist die Wirksamkeit von TNF $\alpha$ -Antagonisten gut belegt.

### Thalidomid

*TNF $\alpha$ -Antagonisten*

Thalidomid kann die Synthese von TNF $\alpha$  und Interleukin-12 hemmen. In mehreren offenen Pilotstudien wurde über positive Effekte bei der Mehrzahl der Patienten berichtet (s. Braun et al., 2002; Huang et al., 2002); ein Wirkungsnachweis kann daraus nicht abgeleitet werden.

*Thalidomid  
therapeutische Wir-  
kung nicht nach-  
gewiesen*

### Pamidronat

*Biphosphonate*

Biphosphonate wie Pamidronat weisen neben ihrem osteoklastenhemmenden Effekt vermutlich noch antiinflammatorische Eigenschaften auf. In mehreren offenen Pilotstudien wurde über positive Wirkungen von Pamidronat bei AS-Patienten berichtet (s. Haibel et al., 2002). In einer randomisierten kontrollierten Dosisvergleichsstudie waren unter 60

*Pamidronat  
  
therapeutische  
Wirkung wahr-  
scheinlich*

mg Pamidronat i.v. monatlich über 6 Monate im Vergleich zu einer 10mg-Dosis bei NSAID-refraktären AS-Patienten signifikant niedrigere BASDAI- und andere Funktions-Scores nachweisbar (Maksymowych et al., 2002).

Aufgrund einer randomisierten kontrollierten Dosisvergleichsstudie und mehrerer kleinerer offener Pilotstudien ohne Vergleichsgruppe konnte eine Wirksamkeit von Pamidronat wahrscheinlich gemacht, aber bisher nicht nachgewiesen werden.

### Opiate

In einer systematischen Übersichtsarbeit einschl. Meta-Analyse konnte für die Zugabe eines Opiats (hier: Codein) zu einem NSAID (hier: Paracetamol) kurzfristig ein – wenn auch geringer – zusätzlicher analgetischer Effekt belegt werden; bei wiederholter Opiat-Verabreichung überwiegen jedoch die Nebenwirkungen und die Risiken die therapeutisch erwünschte Wirkung [de Craen et al., 1996].

### Amitriptylin

Antidepressiva haben bei chronischen Rückenschmerzen unabhängig von ihrem antidepressiven Effekt eine schmerzlindernde Wirkung [systematische Übersichtsarbeit einschl. Meta-Analyse: Salerno et al., 2002]. Für Amitriptylin in niedriger Dosis konnte bei AS-Patienten in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie über 2 Wochen eine signifikant größere Reduktion im BASDAI (23% versus 10%) nachgewiesen werden; daher kann ein therapeutischer Effekt angenommen werden.

*andere analgetisch wirksame Substanzen*

*Opiate*

*Nutzen-Risiko-Relation trotz kurzfristiger Reduktion der Schmerzsymptomatik ungünstig*

*andere analgetisch wirksame Substanzen*

*Amitriptylin*

*therapeutische Wirkung anzunehmen*

## 9.2. Strahlentherapie und Radiosynoviorthese

Die vor einigen Jahrzehnten teilweise geübte Praxis, die Schmerzsymptomatik von AS-Patienten durch eine externe Strahlentherapie ["Entzündungsbestrahlung"; zur Information s. Diehlmann, 1987; Hartl, 1990] lindern zu wollen, wird zwischenzeitlich als obsolet angesehen. Es konnten hierzu keine Vergleichsstudien zum Wirksamkeitsnachweis bei AS detektiert werden. In einer umfangreichen Kohortenstudie mit jahrzehntelanger Katamnese in Großbritannien wurden jedoch als unerwünschte Effekte einer solchen Strahlenbehandlung signifikant erhöhte Raten von Krebserkrankungen bzw. Leukämien nachgewiesen [Weiss et al., 1994; 1995]; (s. auch Abschnitt 5.3 Epidemiologie). Eine Bestrahlung der Wirbelsäule mit Röntgenstrahlen wird heute als "obsolete

*externe Strahlentherapie*

*therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen*

Maßnahme" angesehen [Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission für Qualitätssicherung, 2000]

Bei Fehlen von prospektiven Vergleichsstudien kann die Wirksamkeit als nicht belegt angesehen werden.

Bei der Radiosynoviorthese werden verschiedene Radioisotope, welche umschrieben lokal wirksame  $\beta$ -Strahlen emittieren, intraartikulär verabreicht (§. Abschnitt 6.6 Ergänzende Kurzdarstellung der Radiosynoviorthese). Bei verzögertem Wirkeintritt soll ein Therapieerfolg oft erst nach mehreren Monaten zuverlässig beurteilt werden können. Es konnten keine prospektiven Vergleichsstudien zur Wirksamkeit der Radiosynoviorthese bei AS gefunden werden. Positive Ergebnismitteilungen finden sich im Rahmen von extendierten Fallserien (z.B. Stucki et al., 1993; Savaser et al., 1999) oder von Behandlungsversuchen an kleinen Patientenstichproben im Rahmen medizinischer Dissertationen. Eine evidenzbasiert Beurteilung des therapeutischen Stellenwertes der am häufigsten durchgeführten Radiosynoviorthese des Kniegelenkes steht noch aus.

Bei Fehlen von prospektiven Vergleichsstudien kann aus den vorliegenden Fallserien nicht auf eine Wirksamkeit geschlossen werden.

### 9.3. Chirurgische Therapie

Nach Braun und Sieper [2002] und Stürz [2001] werden operative Maßnahmen bei bestimmten AS-Patienten mit spezifischer, anderweitig nicht angehbarer Symptomatik als indiziert angesehen. Hierbei wird zwischen korrigierenden Aufrichtungsoperationen bei schweren Kyphosen (Korrektur des Verlusts der Lendenlordose, Korrektur der Kyphosierung der Halswirbelsäule) und stabilisierenden Operationen bei Instabilitäten der Kopfgelenke (besonders im Segment C1-C2), der Spondylodiszitis im thorakolumbalen Übergang bzw. bei den sog. Andersson-Läsionen der Lendenwirbelsäule sowie bei posttraumatischen Instabilitäten mit konsekutiven Querschnittssymptomen unterschieden. Beim Cauda-equina-Syndrom im Rahmen einer AS konnte durch eine Meta-Analyse mit logistischer Regression ein therapeutischer Effekt eines operativen Eingriffs wahrscheinlich gemacht werden [Ahn et al., 2001]. Laut einer systematischen Übersichtsarbeit zu Aufrichtungsosteotomien bei thorakolumbalen Kyphose sind sowohl die Indikationsstellung als auch das Ausmaß der anzustrebenden Korrektur nicht hinreichend definiert [van Royen und Gast, 1999], wobei explizit auf postoperative Komplikationen wie radikuläre oder Wundheilungsstörungen sowie eine Mortalitäts-

#### **Radiosynoviorthese**

*therapeutische Wirkung nicht nachgewiesen*

#### **chirurgische Therapie**

*therapeutischer Effekt im Einzelfall ersichtlich, bisher jedoch nur partiell evidenzbasierte Wirksamkeitsbelege durch Sekundäranalysen*

rate von 4% verwiesen wird.

Bei etwa 20% aller AS-Patienten und fast der Hälfte aller Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf entwickelt sich eine Coxitis; nach endoprothetischem Hüftgelenkersatz zeigen sich in langfristigen Katamnesen geringe Lockerungsraten und eine zufriedenstellende Schmerzreduktion bei nur teilweise gebesserter Hüftgelenksbeweglichkeit [s. Braun und Sieper, 2002, mit Literaturnachweisen].

**endoprothetischer  
Gelenkersatz**

#### 9.4. Physikalische Behandlungsverfahren

**physikalische  
Behandlungs-  
verfahren**

Durch physikalische Behandlungsverfahren sollen Funktion und Beweglichkeit der Wirbelsäulenabschnitte und peripheren Gelenke erhalten und verbessert, eine Verknöcherung vermieden, enthesiopathische Beschwerden gelindert, die Muskulatur gekräftigt und Kompensationsbewegungen eingeübt werden [Knüsel et al., 2001]. Ferner wird eine Thoraxmobilisation mit Verbesserung der Atemtiefe angestrebt.

**Krankengymnastik,  
Physiotherapie**

**therapeutischer  
Effekt punktuell bzw.  
kurz- und mittelfristig  
nachgewiesen**

Physikalische Behandlungsverfahren wurden bisher nur punktuell in kontrollierten Vergleichsstudien evaluiert [siehe van der Linden et al., 2002]. In eine systematische Übersichtsarbeit wurden von 21 detektierten lediglich drei Studien eingeschlossen; in zwei Untersuchungen wurde eine supervidierte Krankengymnastik in Gruppen mit einem individualisierten Übungsprogramm zu Hause verglichen – mit Vorteilen für die supervidierte Krankengymnastik –, in einer Studie wurde ein Einzelübungsprogramm einschl. edukativer Maßnahmen gegen eine Leerbedingung evaluiert – mit Nachweis der mittelfristigen Überlegenheit der Verum-Gruppe [Dagfinrud und Hagen, 2002]. – Die Autoren verweisen darauf, dass ein weiterer Evaluationsbedarf besteht und bislang evidenzbasierte Empfehlungen hinsichtlich spezifisch wirksamer physiotherapeutischer Ansätze nicht abgegeben werden können.

#### 9.5. Kurbehandlungsverfahren

**Kurbehandlungs-  
verfahren**

Kurbehandlungsmaßnahmen umfassen ein komplexes Gefüge aus Balneotherapie, Thermotherapie, Bewegungsübungen im Wasser und ggf. Sole-, Schwefel-, Moor- und Radonbäder. Im Vordergrund stehen für den Patienten in erster Linie die schmerzlindernden Effekte balneotherapeutischer Maßnahmen. Unter den thermotherapeutischen Maßnahmen wird in der Regel die Wärmeapplikation bevorzugt, häufig in Form von Moorpackungen, Fango, Infrarotbestrahlung, Warmwasseranwendungen oder Elektrotherapie. Nur in Ausnahme-

**therapeutischer  
Effekt punktuell bzw.  
kurz- und mittelfristig  
möglich**

fällen kommen Kälteanwendungen in Frage [Braun und Sieper, 2002; van Tubergen und Hidding, 2002].

Wirksamkeitsbelege auf dem Boden evidenzbasierter Nachweismethoden konnten bisher nur vereinzelt erbracht werden. In einer randomisierten, naturgemäß unverblindeten Evaluationsstudie wurden zwei komplexe Kurbbehandlungsverfahren in unterschiedlichen Orten und Settings (zum einen Gasteiner Heilstollen [siehe unten: Radontherapie], zum anderen Thermalbad) gegen eine Vergleichsbedingung am Heimatort der Patienten geprüft. An Hand verschiedener zusammengefasster Zielparameter waren die Kurbbehandlungsverfahren der Therapie am Heimatort kurz- und mittelfristig bis zu einer Dauer von 28 bzw. 4 Wochen, jedoch nicht mehr danach, überlegen; zwischen den beiden Kurverfahren bestand kein signifikanter Unterschied [van Tubergen et al., 2001].

Bei der Radontherapie wird in bestimmten Kurorten durch Inhalation oder über die Haut Radon in den Körper aufgenommen und entfaltet dort seine Wirkung vermutlich durch die Abgabe von  $\alpha$ -Strahlen. In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurde ein positiver Effekt von Radoninhalationen über die Dauer von 3 Monaten belegt, welcher allerdings nach 6 Monaten nicht mehr nachweisbar war [Lind-Albrecht, 1994]. Positive Wirkungen einer Radontherapie wurden auch in sehr umfangreichen Fallserien [Falkenbach et al., 1999; Günther und Henn, 1969; Sandri, 1974] berichtet.

**Radontherapie**

**therapeutischer  
Effekt punktuell bzw.  
kurzfristig möglich**

## 9.6. Behandlung mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid

In den dargestellten Wirksamkeitsstudien wird fast durchgängig über positive Effekte von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid in ca. 50 – 90% der Fälle bei sowohl subjektiven Symptomen wie Schmerzen, Steifigkeit, Beweglichkeit, Gesamtbefinden etc., wie auch objektiv erhobenen Funktionstests wie Schober-Index, Finger-Boden-Abstand, Atembreite etc., und apparativen oder Labor-Surrogatparametern wie röntgenologischen oder skelettszintigraphischen oder BSG- bzw. CRP-Befunden berichtet. Daneben finden sich auch Berichte über positive Therapieauswirkungen hinsichtlich einer wieder eingetretenen Rückkehr der Patienten in das Berufs- und Erwerbsleben.

**Besserung bei  
verschiedenen  
Ergebnisparametern  
berichtet**

Eine Minderung der Beschwerden war in der Regel schon zu Abschluß der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Injektionsserie ersichtlich und hielt danach gemäß den - allerdings methodisch unzulänglichen - Katamnesen mit uneinheitlichen Follow-up-Zeiträumen und wahrscheinlichem Selektions- und Attritionsbias noch über Monate bis mehrere Jahre an.

**anhaltende  
Besserung berichtet**

Vereinzelt wird in den Studiendarstellungen der Eindruck wiedergegeben, die Behandlung mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid

**hemmende Wirkung  
auf Progression der  
Erkrankung wird**

habe auch einen verzögernden Effekt auf die Krankheitsprogression und der mit der fortschreitenden Ankylosierung einhergehenden Behinderung.

**behauptet**

Über Nebenwirkungen finden sich meist nur cursorische Angaben. Nebenwirkungen werden nur selten bzw. unvollständig angegeben; am häufigsten finden sich noch Angaben über selten beobachtete Iridozyklitiden oder Blutbildveränderungen. Von einigen Autoren wird auf das Fehlen teratogener Effekte unter [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Anwendung hingewiesen.

**unerwünschte  
Wirkungen nur  
cursorisch  
angegeben**

Die geschilderten positiven therapeutischen Wirkungen von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei AS genügen jedoch aufgrund der o.a. erheblichen methodischen Mängel der Studien nicht den Anforderungen an einen Effektivitätsnachweis im Sinne der evidenzbasierten Medizin. Durch die Literaturrecherche konnte keine prospektive randomisierte Therapieevaluationsstudie mit einer parallel geführten Kontrollgruppe aufgefunden werden.

**schwerwiegende  
methodische Mängel  
der bisherigen  
klinischen Studien  
gestatten keinen  
Wirksam-  
keitsnachweis**

Die in einigen wenigen Untersuchungen berichteten Vergleichsdaten gestatten keine Abschätzung der klinischen Wirksamkeit von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid. Zum einen wurde keine Randomisierung auf die Prüf- bzw. die Vergleichsintervention vorgenommen; daher können Selektionseffekte nicht hinreichend kontrolliert werden; außerdem kann bei den hier vorliegenden retrospektiven Untersuchungen mit historischen Vergleichsgruppen eine Strukturheterogenität nicht ausgeschlossen werden, weshalb im weiteren Therapieverlauf beobachtete Veränderungen nicht eindeutig auf die jeweilige Prüf- bzw. Vergleichsbehandlung bezogen werden können. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, dass auch durch die in allen Studien fehlende Verblindung sich systematische Verzerrungen bei der Erhebung der Wirksamkeitsparameter ergeben haben könnten.

Selbst unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei einer Erkrankung wie der AS eine rein zufällige Besserung bei so vielen Patienten unter [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Behandlung unwahrscheinlich eingeschätzt werden kann, lassen die vorliegenden Studien eine Schlussfolgerung bezüglich eines Wirksamkeitsnachweises nicht zu, da positive Behandlungsdaten durch verschiedene Selektionseffekte wie z.B. „selektive Drop-outs“ oder auch „publication bias“ beeinflusst worden sein könnten.

Die Schilderung der Patientencharakteristika und Angaben zu Krankheitsstadien sind in den beurteilten Therapiestudien unvollständig. Selbst wenn z.B. röntgenologische Stadieneinteilungen vorgenommen und Angaben zu einer etwaigen Therapieresistenz gemacht wurden, finden sich keine Hinweise

**häufig fehlende  
Angaben zu  
Patienten-  
charakteristika  
und Stadien-  
einteilung**

für eine Operationalisierung bzw. Reliabilitätsbewertung solcher Unterteilungen. Es erscheint fragwürdig, ob auf der Grundlage derartiger Daten hinreichend trennscharfe Indikationsspezifikationen vorgenommen und gesicherte Behandlungsempfehlungen gerade auch im Hinblick auf unterschiedliche Krankheitsstadien ausgesprochen werden können. An dieser Stelle sei außerdem darauf hingewiesen, dass Angaben zur Reliabilität der Erhebungsinstrumente zur Charakterisierung des Therapieverlaufs fehlen.

Zusätzlich zu einer [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Applikation erfolgte – soweit aus den Untersuchungen zu entnehmen – in der Regel eine weiter geführte Behandlung mit krankengymnastischen und/oder physiotherapeutischen Maßnahmen und/oder NSAID. In einigen Therapiestudien wird über einen reduzierten NSAID-Gebrauch unter [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid berichtet.

***häufige Anwendung von Begleittherapien***

In keiner der dargestellten Untersuchungen wurde eine adäquate Vergleichsgruppe mitgeführt, welche Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Wirksamkeit von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid gestatten würden; in den meisten Studien fehlen Daten zu einer Vergleichsbehandlung zur Gänze. Aufgrund solcher Therapieevaluationsstudien kann ein Wirksamkeitsnachweis im Sinne der Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht als erbracht gelten.

***kein Wirksamkeitsvergleich gegen adäquate Kontrollgruppe***

Ein weiteres Problem besteht in einem möglichen Selektionsbias bezüglich der Ergebnismitteilungen der mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid behandelten Patienten. Fast in jeder Studie finden sich Therapieverlaufsdaten nur zu einer Teilpopulation der mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid behandelten Patienten, und Besserungsraten werden dann auf diese Teilpopulation bezogen, ohne die nicht weiterverfolgten Patienten – etwa im Sinne einer Intent-to-treat-Auswertung – weiter zu berücksichtigen.

***ungenügende Therapieverlaufsdaten***

Hinsichtlich der Charakterisierung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung fehlen – mit Ausnahme einer Studie – prospektiv angelegte Vergleiche. Eine im Hinblick auf etwaige Strahlenrisiken vermutlich auch für die klinische Anwendung relevante "minimal effective dose" wurde nicht definiert.

***keine hinreichende Dosis-Wirkungs-Charakterisierung***

Schließlich sei darauf hingewiesen, dass systematische Untersuchungen zur Wirksamkeit einer additiven oder komplementären Behandlung mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid z.B. in Kombination mit oder alternativ zu anderen zuvor geschilderten Therapieoptionen oder hinsichtlich Umstellungen bzw. sequentieller Abfolgen von unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen ausstehen.

***keine hinreichende Evaluation gegenüber anderen Therapieoptionen***

Auch die Frage, ob durch eine [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Behand-

lung andere Behandlungsmaßnahmen abgelöst werden können, lässt sich daher auf der Grundlage des jetzigen Evaluationsstands evidenzbasiert nicht beantworten.

Wie die Therapieevaluationsstudien zu medikamentösen Therapieoptionen, physikalischen und Kurbehandlungsverfahren aufzeigen, wären prospektive randomisierte Wirksamkeitsuntersuchungen mit einer adäquaten Kontrollgruppe und verblindeten Erhebungsbedingungen prinzipiell auch für [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid als Prüfbedingung zu realisieren.

**prospektive  
randomisierte,  
vergleichende  
Studien  
grundsätzlich  
möglich**

### 9.7. Bemerkungen zum Zulassungsbescheid des BfArM

Zum Zulassungsbescheid des BfArM vom 23.10.2000 ist kritisch anzumerken, dass [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei strikter Bewertung keinen der in § 22 Abs. 3 AMG niedergelegten Ausnahmetatbestände erfüllt (siehe 7.3). Insbesondere erscheint fragwürdig, ob bei [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid tatsächlich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, es handele sich um ein Arzneimittel, "dessen Wirkungen und Nebenwirkungen bereits bekannt und aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich" seien. Nach den Beurteilungskriterien der evidenzbasierten Medizin können an Hand der publizierten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudien derzeit vielmehr weder die therapeutischen noch die unerwünschten Wirkungen hinreichend sicher abgeschätzt werden.

**Erfüllung der  
Ausnahmetatbestände nach  
§ 22 Abs. 3 AMG  
fraglich**

Selbst die Argumentation, es lägen hinreichende Anhaltspunkte über einen hohen therapeutischen Wert (von einem Wirkungsnachweis wird nicht gesprochen) als Reserve-therapeutikum vor, und die sich daraus ergebende Festlegung des zugelassenen Anwendungsgebiets erscheint angesichts der vorliegenden Studienlage und den dort aufgezeigten Wirksamkeitsdaten nicht tragfähig, da in keiner Untersuchung geprüft oder differenziert wurde, welche therapeutische Wirkung [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid bei AS-Patienten mit NSAID-Resistenz entfaltet.

**Bedeutung als  
"Reserve-  
therapeutikum" nicht  
hinreichend evaluiert**

So wäre es möglich, dass eine Therapieresistenz auf NSAID darüber hinaus eine Therapieresistenz auf weitere analgetische und/oder antiphlogistische Maßnahmen bedingt. Des weiteren geht aus den vorliegenden Studien hervor, dass mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid therapierte Patienten häufig und teilweise kontinuierlich mit NSAID weiter behandelt wurden. Aufgrund von ersichtlichen Prüfplanmängeln kann gerade aus Untersuchungen ohne Differenzierungsmöglichkeit von Behandlungseffekten hinsichtlich der angewandten Therapiekomponenten nicht ein Hinweis auf den genuinen therapeu-

tischen Wert von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid abgeleitet werden; es könnte im Gegenteil sogar hypostasiert werden - wenngleich dies als unwahrscheinlich eingeschätzt werden muss -, das Radiumchlorid habe lediglich einen faszinierenden, die Wirksamkeit von NSAID steigernden Effekt und keine genuine therapeutische Eigenwirkung.

Für eine Validierung der im Zulassungsbescheid getroffenen Aussage über den therapeutischen Wert von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid als Reservetherapeutikum wäre im Idealfall eine vergleichende varianzanalytische Prüfung auf Haupteffekte von NSAID und von [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid bei NSAID-refraktären und NSAID-nicht-refraktären Patienten zu fordern, wobei dann auch gleichzeitig begründete Aussagen über mögliche additive Wirkungen getroffen werden könnten; eine solche Untersuchung liegt jedoch nicht vor.

Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG, wie sie die Basis für eine Arzneimittelzulassung bilden, wurden für [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid nicht gefordert; solche Studienergebnisse sollen erst im Ablauf von fünf Jahren nach Erteilung der Zulassung nachgeliefert werden. Angesichts der Tatsache, dass [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid ersichtlich nicht die Voraussetzungen nach § 22 Abs. 3 AMG erfüllt, wird dieser Dispens im Zulassungsbescheid auch vor dem Hintergrund möglicher Behandlungsrisiken nicht hinreichend nachvollziehbar begründet.

Durch die Zulassung von  $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten stehen mittlerweile Substanzen mit evidenzbasierter nachgewiesener Wirksamkeit zur AS-Behandlung zur Verfügung, so dass ein Mangel an Therapieoptionen derzeit nicht mehr als Begründung für weniger strenge Zulassungsanforderungen geltend gemacht werden kann.

Im übrigen wird nicht hinreichend – im Sinne einer Operationalisierung der Indikationseingrenzung – charakterisiert, wann eine Schmerztherapie als "konsequent und adäquat" angesehen werden kann. Üblicherweise wird eine Therapieresistenz auf NSAID angenommen, wenn 2 Substanzen unter maximaler tolerierter Dosis ohne zufriedenstellende Wirkung blieben, doch ist unklar, ob und inwieweit in Fachkreisen bezüglich der Indikationsstellung für [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid hierüber Einigkeit besteht.

Darüber hinaus haben auch  $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten analgetische und antiphlogistische Effekte. Daraus könnte in analoger Interpretation der Spezifikation des zugelassenen Anwendungsgebiets gefolgert werden, dass [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid gemäß Zulassungsbescheid nur bei Patienten eingesetzt

**Differenzierung von Therapieeffekten notwendig**

**ausstehende Phase III-Wirksamkeitsprüfung**

**Anwendungsvoraussetzungen nicht eindeutig**

**unklare Stellung im Vergleich zu  $\text{TNF}\alpha$ -Antagonisten**

werden kann, bei denen neben NSAID auch TNF $\alpha$ -Antagonisten ohne zufriedenstellende Wirkung geblieben sind. In diesem Fall wäre aber die Frage potentieller Carry-over-Effekte hinsichtlich möglicher gleichsinniger Nebenwirkungen von TNF $\alpha$ -Antagonisten und [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid klärungsbedürftig.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass sich der Zulassungsbescheid des BfArM auf Studien stützt, die vor einigen Jahren bzw. Jahrzehnten geplant und durchgeführt wurden, und daher eine veraltete Prüfmethodik aufweisen, die heutigen Ansprüchen an einen Wirksamkeitsnachweis nicht mehr genügt.

*Zulassung aufgrund  
alter Studien*

## 9.8. Nutzen-Risiko-Betrachtung

Der therapeutische Nutzen einer [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid-Behandlung kann nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht als erbracht gelten. Die Publikationen zu Wirksamkeitsdaten zu [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid sind ganz überwiegend in untere Evidenzkategorien einzustufen.

Bei der Gesamtbetrachtung zeigen die systematisch ausgewerteten Publikationen zum Risiko überwiegend eine höhere Evidenzkategorie als die verfügbaren Studien zur Wirksamkeit der betrachteten Behandlungsmethode. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Publikationen zur biologischen Plausibilität schwerwiegender Strahlenschäden am Tiermodell, zur Strahlenbiologie zum Nachweis von Zellschäden und vor allem zur Epidemiologie der Risiken kann die betrachtete Therapieform nicht als ausreichend sicher angesehen werden. Den umfangreichen Fallbeobachtungen zur Wirksamkeit stehen zahlreiche Beschreibungen von Strahlenschäden gegenüber.

Untersuchungen zur Definition einer "minimal effective dose" wurden nach den Ergebnissen der Literaturrecherche nicht durchgeführt. Es ist daher zu fragen, ob in Bezug auf die Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid dem auch bei Strahlentherapieverfahren gemäß § 4 bzw. 80 und 81 Strahlenschutzverordnung zu beachtenden Minimierungsgebot hinreichend Rechnung getragen wurde.

Von einer hinreichend gesicherten, positiven Nutzen-Risiko-Bilanz der [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie bei der AS kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgegangen werden.

## 10. Fazit

Ergebnisdarstellungen qualitativ überzeugender, hochwertiger randomisierter Studien zur [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Therapie der AS unter Einschluss eines Vergleiches mit etablierten Therapien oder Placebo als Referenz-Bedingung konnten weder über die Datenbankrecherche noch über eine ergänzende Handsuche noch durch die Stellungnahmen identifiziert werden. Vorläufige Ergebnisse aus der vom BfArM als Auflage festgelegten Evaluationsstudie lagen der Arbeitsgruppe nicht vor; es ist unklar, ob eine solche klinische Phase III-Prüfung mittlerweile initiiert wurde.

Bei den verfügbaren Publikationen zu [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid bei der AS handelt es sich ausschließlich um Darstellungen von offenen klinischen Prüfungen oder retrospektiven (extendierten) Fallserien.

Die vorliegenden Studienergebnisse zum Nutzen der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Therapie bei AS können lediglich als *Hinweise* für einen möglichen positiven therapeutischen Effekt gewertet werden. Ein *Wirksamkeitsnachweis* nach den Erfordernissen der evidenzbasierten Medizin kann für [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid bei AS jedoch solange nicht beansprucht werden, als eine klinische Phase III-Prüfung wie oben charakterisiert aussteht.

Von einer hinreichend gesicherten, positiven Nutzen-Risiko-Bilanz der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchloridtherapie bei der AS kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausgegangen werden.

Im Unterschied zu dieser für [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid unbefriedigenden Studienlage existieren zu verschiedenen alternativen medikamentösen Therapieoptionen und vereinzelt auch zu anderen konservativen Behandlungsverfahren wie physikalischen Maßnahmen Therapieevaluationsstudien von überwiegend hoher methodischer Qualität, so dass geschlossen werden muss, dass solche Vergleichsstudien bei AS auch für eine [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid-Anwendung als Prüfbedingung durchführbar wären.

Unter dem Aspekt der Risikoabschätzung und der Arzneimittelsicherheit zeigt sich ebenfalls eine wesentliche Problematik auf Grund der zumeist über zwanzig Jahre alten klinischen Studienlage:

Es fehlen bei der betrachteten Behandlungsform gegenwärtig prospektiv systematisch zusammengetragene Daten aus klinischen Studien, die auf Protokollen zur Erfassung von Nebenwirkungen oder gar späten Strahlenschäden beruhen.

Allein die Unsicherheiten und Fehler bei den

**kein Wirksamkeitsnachweis für [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumchlorid durch prospektive, randomisierte Studien mit adäquaten Kontrollbedingungen**

**bisher lediglich Hinweise, aber kein Nachweis für die Wirksamkeit, ebenso keine positive Nutzen-Risiko-Bilanz**

**besserer Evaluationsstand bei anderen Therapieoptionen**

**prospektiv und systematisch erhobene Daten zur Erfassung von Nebenwirkungen fehlen**

Expositionsangaben älterer klinischer Arbeiten können den Nachweis eines Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs schwerer Strahlenschäden verhindern und somit zur Fehleinschätzung der Risiken in beide Richtungen führen.

Hinsichtlich der Dosisfindung für den Einsatz von [<sup>224</sup>Ra]Radium zur Therapie der AS, lässt sich über die etwa 54jährige Anwendungszeit dieser ausschließlich in Deutschland wieder zugelassenen Therapieform das Prinzip „trial and error“ erkennen. Keine der verfügbaren und ausgewerteten Arbeiten, die einen Dosisvergleich berücksichtigen, lässt ein prospektives Design eindeutig erkennen oder erfüllt eine überzeugende Evidenzstufe.

***„Trial and error“ bei der Dosisfindung***

Aufgrund des gegenwärtigen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse ist die Wiedezulassung durch das BfArM – selbst unter den gegebenen Auflagen – fragwürdig.

Die [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew sollte derzeit aufgrund des unsicheren Erkenntnisstandes zum Nutzen bei gleichzeitig nicht sicher ausschliessbaren langfristigen Strahlenschäden ausschließlich und nur in dem Ausmass in klinischen Studien durchgeführt werden, die erforderlich sind, um die noch ausstehenden validen Aussagen zu Nutzen und Risiken dieser Therapie zu erhalten.

## 11. Anhang

### 11.1. Glossar

#### **Äquivalentdosis**

Produkt aus Energiedosis und einem u. a. von der Strahlenart abhängigen Bewertungsfaktor. Die Äquivalentdosis ist das Maß für die Wirkung einer ionisierenden Strahlung auf den Menschen. Sie wird in der Einheit Sievert angegeben (Sv). 1  $\mu$ Sv = Mikrosievert ist der millionste Teil des Sievert. 1 mSv = Millisievert ist der tausendste Teil des Sievert.

#### **Becquerel (Bq)**

Das Becquerel (Kurzzeichen: Bq) ist die Maßeinheit der »Aktivität« eines radioaktiven Stoffes und gibt an, wie viele Kernzerfälle pro Sekunde stattfinden.

#### **$\beta$ -Strahlung, $\beta$ -Teilchen**

Teilchenstrahlung in Form von Elektronen ( $\beta$ -Teilchen). Elektron mit positiver oder negativer Ladung, das von einem Atomkern oder Elementarteilchen beim  $\beta$ -Zerfall ausgesandt wird. Das Durchdringungsvermögen von  $\beta$ -Teilchen beträgt in Luft einige Zentimeter bis Meter, in Weichteilgewebe oder Kunststoff wenige Millimeter bis Zentimeter.

#### **Deterministisch**

Deterministische Strahlenschäden sind dadurch gekennzeichnet, dass die Schwere des Schadens mit der Dosis zunimmt und in der Regel ein Schwellenwert besteht, z. B. Hautrötung, Augenlinsentrübung.

#### **Dicht-ionisierend**

Locker- bzw. dicht-ionisierende Strahlung unterscheidet sich im räumlichen Abstand der Ionisierungsvorgänge, diese liegen bei der  $\alpha$ -Strahlung wesentlich enger als bei locker-ionisierender Strahlung ( $\gamma$ -Strahlung, Röntgenstrahlung,  $\beta$ -Strahlung). Mit dieser unterschiedlichen Ionisationsdichte ist eine unterschiedliche biologische Wirksamkeit verknüpft.

#### **Dosis**

Die Dosis ist ein Maß für eine näher anzugebende Strahlenwirkung.

##### **Energiedosis:**

Sie beschreibt die Energie, die einem Volumenelement beliebiger Materie mit einer bestimmten Masse durch ionisierende Strahlung zugeführt wird, dividiert durch diese Masse. Die Maßeinheit der Energiedosis ist das **Gray (Kurzzeichen: Gy)**.

##### **Äquivalentdosis:**

Die Äquivalentdosis berücksichtigt die unterschiedliche biologische Wirksamkeit der verschiedenen Arten ionisierender Strahlung. Die Äquivalentdosis ist das Produkt aus der Energiedosis im Gewebe und einem Bewertungsfaktor (Strahlungs-Wichtungsfaktor). Die Einheit der Äquivalentdosis ist das **Sievert (Sv)**.

### **Effektive Dosis:**

Die effektive Dosis berücksichtigt die unterschiedliche Empfindlichkeit der Organe und Gewebe bezüglich der stochastischen Strahlenwirkung. Sie ist das Produkt aus der Äquivalentdosis und einem Bewertungsfaktor (Gewebe-Wichtungsfaktor). Die effektive Dosis erhält man durch Summation der gewichteten Äquivalentdosen der einzelnen bestrahlten Organe und Gewebe. Die Wichtungsfaktoren berücksichtigen die unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit der Organe und Gewebe. Die Einheit der effektiven Dosis ist das **Sievert (Sv)**.

### **Effektive Dosis**

Von der ICRP (Publikation 26) eingeführter Dosisbegriff, der zur Bewertung der möglichen Strahlengefährdung kanzerogener und mutagener Wirksamkeit verwendet wird.

**Elektrostatische Einheit (e.s.E.)** : überholte Einheit für Radioaktivität : Elektrizitätsmenge im Präparat, die infolge der Ionisierung in der Luft durch die Alphastrahlen in dem Ionisationsraum der Messanordnung transportiert wird [Haike, 1967]. Die elektrostatische Einheit [ e.s.E] ist nicht identisch mit der elektrostatischen Einheit als Maß der elektrischen Ladung. 1 e.s.E. entspricht nach Schales [1968] 175 nCi.

### **EURATOM**

Europäische Atomgemeinschaft (European Atomic Energy Community): Veröffentlichungen von Richtlinien/Verpflichtung der Übernahme in die nationalen Rechtsvorschriften.

### **Gray**

SI-Einheit der Energiedosis. 1 Gray (Gy) = 1 Joule pro Kilogramm.

### **Halbwertszeit**

Zeitintervall, in dem die Hälfte der Kerne eines radioaktiven Nuklids zerfallen ist.

### **ICRP**

Internationale Strahlenschutzkommission. Internationales Fachgremium auf dem Gebiet des Strahlenschutzes. Gremium international anerkannter Wissenschaftler, Veröffentlichung von Empfehlungen.

### **Inkorporation**

Allgemein: Aufnahme in den Körper; Speziell: Aufnahme radioaktiver Stoffe in den menschlichen Körper.

### **Ionisierende Strahlung**

Strahlung, die direkt oder indirekt durch Aufnahme oder Abgabe von Elektronen aus neutralen Atomen oder Molekülen elektrisch geladene atomare oder molekulare Teilchen, sog. Ionen, erzeugt und somit in der Lage ist, Ionisationsvorgänge zu bewirken.

### **Isotope**

Atome ein- und desselben chemischen Elements mit gleicher Anzahl von Protonen (gleiche Ordnungszahl, jedoch unterschiedliche Massenzahl) und Elektronen, jedoch

unterschiedlicher Anzahl von Neutronen. Isotope weisen die gleichen chemischen, jedoch unterschiedliche kernphysikalische Eigenschaften auf.

### **LET**

Linearer Energie-Transfer [„linear energy transfer“] Die pro Mikrometer Weglänge eines ionisierenden Teilchens absorbierte Energie kann als Charakteristikum für die verschiedenen Strahlenarten gelten (LET). Im allgemeinen ist der Effekt einer Strahlung mit hoher LET, wie Alpha- oder Neutronenstrahlung, wesentlich höher als der Effekt einer Strahlung mit niedriger LET, wie z.B. Gamma-Strahlen.

### **Nuklid**

Durch Protonenzahl (Ordnungszahl) und Massenzahl charakterisierte Atomart.

### **Organdosis**

Mittelwert der Äquivalentdosis über ein Organ.

### **Radioisotope**

»Radionuklide« mit derselben Kernladungszahl (d.h. gleiches chemisches Element und gleiche Protonenanzahl im Kern) nennt man auch Isotope.

### **Radionuklid**

Ein Radionuklid ist ein instabiles Nuklid, das spontan ohne äußere Einwirkung unter Aussendung energiereicher (ionisierender) Strahlung in ein anderes Nuklid zerfällt.

### **SI-Einheiten**

Einheiten des Internationalen Einheitensystems (SI).

(s.Abschnitt 2 Abkürzungsverzeichnis / Erläuterungen)

### **Sievert**

SI-Einheit der Äquivalentdosis und der effektiven Dosis 1 Sievert (Sv) = 100 Rem, 1 Sievert = 1 000 Millisievert (mSv) = 1 000 000 Mikrosievert (µSv).

### **Stochastisch**

Zufallsbedingt; stochastische Strahlenschäden sind solche, bei denen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von der Dosis abhängt, nicht jedoch deren Schwere.

### **Strahlenexposition**

Als Strahlenexposition bezeichnet man die Einwirkung von Strahlung auf den menschlichen Körper oder Körperteile.

## 11.2. Literatur

### 11.2.1. Literaturrecherche

Neben der Bezeichnung Morbus Bechterew wurde unter anderem unter folgenden Begriffen recherchiert (hinterlegt in PubMed):

Ankylosing Spondylitides OR Ankylosing Spondylitis OR Spondylitides, Ankylosing OR Bechterew Disease OR Disease, Bechterew OR Bechterew's Disease OR Bechterews Disease OR Disease, Bechterew's OR Marie-Struempell Disease OR Disease, Marie-Struempell OR Marie Struempell Disease OR Rheumatoid Spondylitis OR Rheumatoid Spondylitides OR Spondylitides, Rheumatoid OR Spondylitis, Rheumatoid OR Spondylarthritis Ankylopoietica

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
#1	Spondylitis OR Spondylosis OR Spondylarthrosis OR Spondylarthritis	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	17.750	
#2	ankylosans OR ankylosing OR ankylopoetica	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	7.975	
#3	Morbus AND (Bechterew OR Bechterev)	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	12	
#4	#1 AND #2 (Spondylitis OR Spondylosis OR Spondylarthrosis OR Spondylarthritis) AND (ankylosans OR ankylosing OR ankylopoetica)	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	7.887	
#5	#3 OR #4 (Morbus AND (Bechterew OR Bechterev)) OR ((Spondylitis OR Spondylosis OR Spondylarthrosis OR Spondylarthritis) AND (ankylosans OR ankylosing OR ankylopoetica))	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	7.888	
#6	radiotherapy OR radio-therapy	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	137.027	
#7	radium OR 224Ra OR 224radium OR 224-radium OR radium224 OR radium-224	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	3.441	
#8	#6 OR #7 (radiotherapy OR radio-therapy) OR (radium OR 224Ra OR 224radium OR 224-radium OR radium224 OR radium-224)	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	138.521	
#9	#5 AND #8	Medline PubMed	08.01.03	198	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	(Morbus AND (Bechterew OR Bechterev)) OR ((Spondylitis OR Spondylosis OR Spondylarthrosis OR Spondylarthritis) AND (ankylosans OR ankylosing OR ankylopoetica)) AND (radiotherapy OR radio-therapy) OR (radium OR 224Ra OR 224radium OR 224-radium OR radium224 OR radium-224)	1966 - 2003			
#10	#5 AND (therap* OR treatmen*), Field: ALL FIELDS, Limits: PUBLICATION DATE FROM 1993/01/01 TO 2002/12/31, ONLY ITEMS WITH ABSTRACTS, META-ANALYSIS, HUMAN	Medline PubMed 1966 - 2003	08.01.03	3	Suche nach Meta-Analysen; 10-Jahres-Zeitraum: 1993 bis einschl. 2002
#11	#5 AND (therap* OR treatmen*), Field: ALL FIELDS, Limits: PUBLICATION DATE FROM 1998/01/01 TO 2002/12/31, ONLY ITEMS WITH ABSTRACTS, REVIEW, HUMAN	Medline PubMed 1966 - 2003 08.01.03	08.01.03	79	Suche nach Übersichtsarbeiten (Reviews); 5-Jahres-Zeitraum: 1998 bis einschl. 2002
#12	#5 AND (therap* OR treatmen*), Field: ALL FIELDS, Limits: PUBLICATION DATE FROM 1993/01/01 TO 2002/12/31, ONLY ITEMS WITH ABSTRACTS, PRACTICE GUIDELINE, HUMAN	Medline PubMed 1966 - 2003 08.01.03	08.01.03	0	Suche nach Leitlinien (Practice Guidelines); 10-Jahres-Zeitraum: 1993 bis einschl. 2002
#13	((Morbus AND Bechterew) OR ((ankylosing OR ankylosans) AND (spondylitis or spondylosis)) AND (radium OR radiotherapy)) AND German [LA]	EMBASE – 1966 – 2002	16.01.03	260	
Recherche nach HTA-Berichten und Leitlinien					
#14	ankylosing	www.ecri.org	23.05.03	0	
#15	ankylosans	www.ecri.org		0	
#16	ankylopoetica	www.ecri.org		0	
#17	spondylitis	www.ecri.org		0	
#18	spondylosis	www.ecri.org		0	
#19	spondylarthritis	www.ecri.org		0	
#20	spondylarthrosis	www.ecri.org		0	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
#21	Bechterew	www.ecri.org		0	
#22	Ankylosing Spondylitis (gemäß Keyword Index)	ECRI (Handrecherche Healthcare Standards 2003)		2	
#23	(spondylosis OR spondylitis OR spondylarthritis OR spondylarthrosis) AND (ankylosing OR ankylosans OR ankylopoetica)	dimdi.de	23.05.03	0	
#24	(spondylosis OR spondylitis OR spondylarthritis OR spondylarthrosis) AND (ankylosing OR ankylosans OR ankylopoetica)	york.ac.uk Datenbanken: DARE, NHS EED, HTA	23.05.03	12	
#25		INAHTA	23.05.03		Verlinkung nach york.ac.uk (identische Datenbank)
#26	(spondylosis OR spondylitis OR spondylarthritis OR spondylarthrosis) AND (ankylosing OR ankylosans OR ankylopoetica)	www.awmf-online.de		0	
#27	Bechterew	www.awmf-online.de		4	Treffer nicht relevant
#28	spondylosis OR spondylitis OR spondylarthritis OR spondylarthrosis	<a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a> National Guideline Clearinghouse		6	
#29	ankylosing OR ankylosans OR ankylopoetica			3	
#30	(spondylosis OR spondylitis OR spondylarthritis OR spondylarthrosis) AND (ankylosing OR ankylosans OR ankylopoetica)	cochrane		308	267 einzelne Studien ("controlled trials"), aber nicht Anzahl von HTAs, Leitlinien oder Guidelines
		Cochrane Database of Systematic Reviews			
				24 von 308	complete reviews
				2 von 308	Protocols
		Database of Abstracts of Reviews			

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
		of Effects			
				6 von 308	Abstracts of quality assessed systematic reviews
				1 von 308	other reviews: bibliographic details only
		Health Technology assessment database (HTA)		1 von 308	
		NHS Economic evaluation database (NHS EED)			
				0 von 308	Critically appraised economic evaluations
				4 von 308	other economic studies: bibliographic details
#31	spondylitis; spondylosis; spondylarthritis, spondylarthrosis; ankylosing, ankylosans, ankylopoetica	NHS Health Technology Assessment Programme (HTA NCCHTA Programme)	28.05.03	0	
#32	spondylitis; spondylosis; spondylarthritis, spondylarthrosis; ankylosing, ankylosans, ankylopoetica	Canadian Co-operating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	28.05.03	0	
#33	spondylitis; spondylosis; spondylarthritis, spondylarthrosis; ankylosing, ankylosans, ankylopoetica	Alberta Heritage Foundation for Medical Research	28.05.03	0	
#34	spondylitis; spondylosis; spondylarthritis, spondylarthrosis; ankylosing, ankylosans, ankylopoetica	National Electronic Library for Health; Guidelines Finder	28.05.03	4	eine relevante und aktuelle (Datum: 14.03.2003) Behandlungsleitlinie für SpA
ergänzende Recherche am 06.08.03 in Medline PubMed					
#35	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Synovial Membrane/drug effects"[MeSH] OR "Synovial Membrane/radiation effects"[MeSH] OR "Synovial Membrane/radio-	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	9	5 relevante Treffer

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	graphy"[MeSH] OR "Synovial Membrane/radionuclide imaging"[MeSH])				
#36	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Synovitis/drug therapy"[MeSH] OR "Synovitis/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Synovitis/radiotherapy"[MeSH] OR "Synovitis/therapy"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	20	
#37	("Injections, Intra-Articular/adverse effects"[MeSH] AND ("Synovitis/drug therapy"[MeSH] OR "Synovitis/radionuclide imaging"[MeSH] OR "Synovitis/radiotherapy" [MeSH] OR "Synovitis/therapy" [MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	4	nicht relevant
#38	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Injections, Intra-Articular/adverse effects"[MeSH] OR "Injections, Intra-Articular/contraindications" [MeSH] OR "Injections, Intra-Articular/methods"[MeSH] OR "Injections, Intra-Articular/ pharmacology"[MeSH] OR "Injections, Intra-Articular/psychology" [MeSH] OR "Injections, Intra-Articular/standards"[MeSH] OR "Injections, Intra-Articular/ utilization"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	1	nicht relevant
#39	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Radioisotopes/administration and dosage"[MeSH] OR "Radioisotopes/adverse effects" [MeSH] OR "Radioisotopes/ classification"[MeSH] OR "Radioisotopes/contraindications"[MeSH] OR "Radioisotopes/economics" [MeSH] OR "Radioisotopes/metabolism"[MeSH] OR "Radioisotopes/pharmacokinetics" [MeSH] OR "Radioisotopes/ pharmacology"[MeSH] OR "Radioisotopes/poisoning"[MeSH] OR "Radioisotopes/standards" [MeSH] OR "Radioisotopes/ therapeutic use"[MeSH] OR "Radioisotopes/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	31	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
#40	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Radiopharmaceuticals/ administration and dosage"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/adverse effects"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/ classification"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/contraindications" [MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/economics"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/ metabolism"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/pharmacokinetics" [MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/pharmacology"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/radiation effects"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/standards"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/therapeutic use"[MeSH] OR "Radiopharmaceuticals/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	27	
#41	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Erbium/administration and dosage"[MeSH] OR "Erbium/adverse effects"[MeSH] OR "Erbium/analysis"[MeSH] OR "Erbium/blood"[MeSH] OR "Erbium/chemistry"[MeSH] OR "Erbium/diagnostic use"[MeSH] OR "Erbium/economics"[MeSH] OR "Erbium/metabolism"[MeSH] OR "Erbium/pharmacokinetics" [MeSH] OR "Erbium/pharmacology"[MeSH] OR "Erbium/therapeutic use" [MeSH] OR "Erbium/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	1	
#42	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Yttrium Radioisotopes/ administration and dosage" [MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/adverse effects"[MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/analysis" [MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/blood"[MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/diagnostic use" [MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	3	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	topes/metabolism"[MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/pharmacokinetics" [MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/pharmacology" [MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/standards"[MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/supply and distribution"[MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/therapeutic use" [MeSH] OR "Yttrium Radioisotopes/toxicity"[MeSH])				
#43	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Holmium/administration and dosage"[MeSH] OR "Holmium/adverse effects"[MeSH] OR "Holmium/analysis"[MeSH] OR "Holmium/blood"[MeSH] OR "Holmium/diagnostic use"[MeSH] OR "Holmium/metabolism" [MeSH] OR "Holmium/pharmacokinetics" [MeSH] OR "Holmium/pharmacology"[MeSH] OR "Holmium/radiation effects" [MeSH] OR "Holmium/therapeutic use"[MeSH] OR "Holmium/toxicity" [MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	0	
#44	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Indium Radioisotopes/administration and dosage"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/adverse effects"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/analysis" [MeSH] OR "Indium Radioisotopes/blood" [MeSH] OR "Indium Radioisotopes/diagnostic use"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/economics"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/metabolism" [MeSH] OR "Indium Radioisotopes/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/pharmacology"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/supply and distribution"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/therapeutic use"[MeSH] OR "Indium Radioisotopes/toxicity"	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	0	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	[MeSH])				
#45	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Samarium/administration and dosage"[MeSH] OR "Samarium/adverse effects"[MeSH] OR "Samarium/analysis"[MeSH] OR "Samarium/blood"[MeSH] OR "Samarium/diagnostic use"[MeSH] OR "Samarium/metabolism"[MeSH] OR "Samarium/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Samarium/pharmacology"[MeSH] OR "Samarium/radiation effects"[MeSH] OR "Samarium/standards"[MeSH] OR "Samarium/therapeutic use"[MeSH] OR "Samarium/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	1	
#46	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Rhenium/administration and dosage"[MeSH] OR "Rhenium/adverse effects"[MeSH] OR "Rhenium/analysis"[MeSH] OR "Rhenium/blood"[MeSH] OR "Rhenium/chemistry"[MeSH] OR "Rhenium/diagnostic use"[MeSH] OR "Rhenium/immunology"[MeSH] OR "Rhenium/isolation and purification"[MeSH] OR "Rhenium/metabolism"[MeSH] OR "Rhenium/pathogenicity"[MeSH] OR "Rhenium/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Rhenium/pharmacology"[MeSH] OR "Rhenium/radiation effects"[MeSH] OR "Rhenium/standards"[MeSH] OR "Rhenium/therapeutic use"[MeSH] OR "Rhenium/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	1	
#47	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Gold Radioisotopes/administration and dosage"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/adverse effects"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/analysis"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/diagnostic use"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/metabolism"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/pharmacokinetics"	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	5	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/pharmacology"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/therapeutic use"[MeSH] OR "Gold Radioisotopes/toxicity"[MeSH])				
#48	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Gold Colloid, Radioactive/administration and dosage"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/adverse effects"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/analysis"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/blood"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/diagnostic use" [MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/ metabolism"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/pharmacokinetics" [MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/pharmacology"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/ standards"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/therapeutic use"[MeSH] OR "Gold Colloid, Radioactive/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	5	
#49	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Dysprosium/administration and dosage"[MeSH] OR "Dysprosium/adverse effects"[MeSH] OR "Dysprosium/analysis"[MeSH] OR "Dysprosium/blood"[MeSH] OR "Dysprosium/diagnostic use" [MeSH] OR "Dysprosium/metabolism"[MeSH] OR "Dysprosium/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Dysprosium/pharmacology" [MeSH] OR "Dysprosium/radiation effects"[MeSH] OR "Dysprosium/therapeutic use" [MeSH] OR "Dysprosium/toxicity"[MeSH])	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	0	
#50	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Radium/abnormalities" [MeSH] OR "Radium/administration and dosage"[MeSH] OR "Radium/adverse effects"[MeSH] OR "Radium/analysis"[MeSH] OR "Ra-	Medline PubMed 1966 - 2003	06.08.03	35	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	<p>dium/blood"[MeSH] OR "Radium/chemistry"[MeSH] OR "Radium/diagnostic use"[MeSH] OR "Radium/economics"[MeSH] OR "Radium/history"[MeSH] OR "Radium/immunology"[MeSH] OR "Radium/isolation and purification"[MeSH] OR "Radium/metabolism"[MeSH] OR "Radium/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Radium/pharmacology"[MeSH] OR "Radium/physiology"[MeSH] OR "Radium/poisoning"[MeSH] OR "Radium/standards"[MeSH] OR "Radium/supply and distribution"[MeSH] OR "Radium/therapeutic use"[MeSH] OR "Radium/toxicity"[MeSH] OR "Radium/urine"[MeSH])</p>				
#51	<p>"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH] AND ("Radon/administration and dosage"[MeSH] OR "Radon/adverse effects"[MeSH] OR "Radon/analysis"[MeSH] OR "Radon/blood"[MeSH] OR "Radon/chemical synthesis"[MeSH] OR "Radon/chemistry"[MeSH] OR "Radon/classification"[MeSH] OR "Radon/contraindications"[MeSH] OR "Radon/diagnostic use" [MeSH] OR "Radon/economics"[MeSH] OR "Radon/history"[MeSH] OR "Radon/isolation and purification"[MeSH] OR "Radon/metabolism"[MeSH] OR "Radon/pharmacokinetics"[MeSH] OR "Radon/pharmacology"[MeSH] OR "Radon/poisoning"[MeSH] OR "Radon/radiation effects"[MeSH] OR "Radon/standards" [MeSH] OR "Radon/therapeutic use"[MeSH] OR "Radon/toxicity"[MeSH] OR "Radon/urine"[MeSH])</p>	<p>Medline PubMed 1966 - 2003</p>	<p>06.08.03</p>	<p>10</p>	
#52	<p>"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH]</p>	<p>Medline PubMed</p>	<p>06.08.03</p>	<p>1</p>	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
	AND (("Balneology/adverse effects"[MeSH] OR "Balneology/classification"[MeSH] OR "Balneology/economics"[MeSH] OR "Balneology/instrumentation"[MeSH] OR "Balneology/methods"[MeSH] OR "Balneology/organization and administration"[MeSH] OR "Balneology/standards"[MeSH] OR "Balneology/statistics and numerical data"[MeSH] OR "Balneology/trends"[MeSH] OR "Balneology/utilization"[MeSH]) OR ("Hydrotherapy/adverse effects"[MeSH] OR "Hydrotherapy/contraindications"[MeSH] OR "Hydrotherapy/economics"[MeSH] OR "Hydrotherapy/history"[MeSH] OR "Hydrotherapy/instrumentation"[MeSH] OR "Hydrotherapy/methods"[MeSH] OR "Hydrotherapy/nursing"[MeSH] OR "Hydrotherapy/psychology"[MeSH] OR "Hydrotherapy/standards"[MeSH] OR "Hydrotherapy/trends"[MeSH] OR "Hydrotherapy/utilization"[MeSH]))	1966 - 2003			
ergänzende Recherche über Angebot des DIMDI am 20.08.03					
#53	(CT DOWN „ankylosis“ AND CT DOWN „radioisotope“)	EM74; ME60; ME66	20.08.03	234	
#54	(CT DOWN „ankylosis“ AND CT DOWN „radiotherapy“)	EM74; ME60; ME66	20.08.03	191	
#55	(CT DOWN „ankylosis“ AND CT DOWN „economics“)	EM74; ME60; ME66	20.08.03	42	
#56	(CT DOWN „ankylosis“ AND CT DOWN „mortality“)	EM74; ME60; ME66	20.08.03	69	
#57	((CT DOWN „ankylosis“ AND CT DOWN „joint surgery“) AND CT DOWN „radioisotope“)	EM74; ME60; ME66	20.08.03	10	
#58	#53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	EM74; ME60; ME66	20.08.03	482	

	Suchbegriff	Datenbank / Zeitraum	Datum	Treffer	Bemerkungen
#59	check duplicates: unique in s=#58	EM74; ME60; ME66	20.08.03	458	

## 11.2.2. Kommentiertes Literaturverzeichnis, Stand 21.10.2003

- (1) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Radium. 1990. Atlanta, GA, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.  
**Kommentar:** Toxikologisches Profil von Radium; umfangreicher Bericht zur Studienlage der Risiken [Stand 1990]
- (2) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Radon. 1990. Atlanta, GA, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.  
**Kommentar:** Toxikologisches Profil von Radon; Umfangreicher Bericht zur Studienlage der Risiken [Stand 1990]
- (3) Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty L, Springer BD, Buchowski JM, Funches L et al. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis (the CES-AS syndrome): meta-analysis of outcomes after medical and surgical treatments. J Spinal Disord 2001; 14(5):427-433.  
**Kommentar:** Metaanalyse zum klinischen Aspekt des CES-AS-Syndrom
- (4) Alberts AS, Brighton SW, Kempff P, Louw WK, Beek AV, Kritzinger V et al. Samarium-153-EDTMP for palliation of ankylosing spondylitis, Paget's disease and rheumatoid arthritis. J Nucl Med 1995; 36(8):1417-1420.  
**Kommentar:** Fallserie zur Radiosynoviorthese mit Samarium (3 Patienten mit AS)
- (5) Alfes A. Die Radiosynoviorthese; Die intraartikuläre Behandlung entzündlicher Gelenkerkrankungen mit radioaktiven Isotopen. Medizinische Fakultät der Universität Köln, 1997.  
**Kommentar:** Dissertation, retrospektive Fallserie zur Wirksamkeit der Radiosynoviorthese
- (6) Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol 2001; 30(5):255-259.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Methotrexat bei AS
- (7) Altschul W. Weitere Erfahrungen mit Radiumchloridinjektionen. Strahlentherapie 1937; 60:381-384.  
**Kommentar:** Expertenmeinung zum frühen Einsatz von Radiumchlorid
- (8) Amor B, Dougados M, Khan MA. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21(1):117-128.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu Behandlungsoptionen bei der therapie-refraktären AS mit Stellungnahmen zur [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie
- (9) Angelov M. Evaluierung und mittelfristige Ergebnisse der Radiosynoviorthese bei chronisch-entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. Freie Universität Berlin, 2002.  
**Kommentar:** Dissertation zur Wirksamkeit der Radiosynoviorthese
- (10) Arnold W, Weber C. Radiation effects on the bone marrow of ankylosing spondylitis patients treated with radium 224. London: British Institute of Radiology, 1989: 29-31.  
**Kommentar:** Klinische Studie mit Auswertung der Sternalpunktionen nach [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (11) Arznei-telegramm. Wiederbelebt - 224Radiumchlorid gegen Morbus Bechterew. Arzneitelegramm 2000; 31(8):70-71.  
**Kommentar:** Stellungnahme zur Zulassung von [<sup>224</sup>Ra]Radium für die Behandlung von AS
- (12) Aurand K, Schraub A. Über das Verhalten des Radons und seiner Folgeprodukte im Organismus bei peroraler Verabreichung. Strahlentherapie 1949; 79:272-286.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Abschätzung der Strahlenbelastung durch die Folgeprodukte des Radons; tierexperimentelle Studie mit peroraler Applikation
- (13) Avers HL, Oxtoby J, Taylor H, Jones PW, Dziedzic K, Dawes P. Radiological outcome in ankylosing spondylitis: use of the Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS). Br J Rheumatol 1996; 35(4):373-376.  
**Kommentar:** Longitudinalstudie (n=53) mit Prüfung der Validität und des prädiktiven Wertes von SASSS
- (14) Ärztezeitung. Infliximab hilft lange bei schwerem M. Bechterew; Wirksamkeit bleibt mindestens 54 Monate erhalten / Zulassung für diese Indikation wird im Frühjahr erwartet. Ärztezeitung 2003.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu unterschiedlichen Therapieoptionen der AS
- (15) Bahous I. Radiosynoviorthesis: local treatment of rheumatoid arthritis. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 71-78.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu frühen unerwünschten Strahleneffekten bei der Radiosynoviorthese
- (16) Bakker C, Hidding A, van der LS, van Doorslaer E. Cost effectiveness of group physical therapy compared to individualized therapy for ankylosing spondylitis. A randomized controlled trial. J Rheumatol 1994; 21(2):264-268.  
**Kommentar:** Gesundheitsökonomische Datenerhebung zur AS (Cost-Effectiveness-Studie)
- (17) Barth G, Grebe SF, Schales F. Zur Kritik der Strahlenbehandlung bei Ankyloisierender Spondylitis. Verh Dtsch Ges Rheumatol 1969; 1:149-155.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zur Strahlenbehandlung bei AS
- (18) Bates DV, Fish BR, Hatch TF, Mercer TT, Morrow PE. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Task group on lung dynamics. Health Phys 1966; 12(2):173-207.

- Kommentar:** ICRP Publikation zum Lungenmodell im Hinblick auf Radon und Zerfallsprodukte
- (19) Bauchinger M. Biologische Dosimetrie. In: Lengfelder E, Wendhausen H, (Editors). Neue Bewertung des Strahlenrisikos, Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit. München: MMV Medizin Verlag, 1993: 13-18.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur biologischen Dosimetrie von Radon
- (20) Becker W. State of the art of therapy in nuclear medicine. Rev Esp Med Nucl 2000; 19(6):437-451.  
**Kommentar:** Expertenmeinung (Nuklearmedizin) zum Einsatz von [<sup>224</sup>Ra]Radium bei der AS
- (21) BEIR IV. Genetic, Teratogenic, and Fetal Effects. In: Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, (Editor). Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington: National Academy Press, 1988: 367-395.  
**Kommentar:** Übersicht über mutagene Effekte von Radium und Radon
- (22) BEIR IV. Appendix IV; Epidemiological Studies of Persons, Exposed to Radon Progeny. In: Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, (Editor). Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington: National Academy Press, 1988: 445-488.  
**Kommentar:** Übersicht über die epidemiologische Datenlage zur Lungenkrebs-rate unter Radonexposition
- (23) BEIR IV. Appendix III; The Effects of Radon Progeny on Laboratory Animals. In: Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, (Editor). Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington: National Academy Press, 1988: 430-444.  
**Kommentar:** Übersicht über die tierexperimentelle Datenlage zur kanzerogenen Wirkung von Radon
- (24) Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. Eye 2000; 14 (Pt 3A):340-343.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Sulfasalazin bei Uveitis im Rahmen einer AS
- (25) Bertrand A, Legras B, Martin J. Use of radium-224 in the treatment of ankylosing spondylitis and rheumatoid synovitis. Health Phys 1978; 35(1):57-60.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (26) Best G. Über die funktionelle Therapie der Spondylitis ancylopoetica in Verbindung mit Thorium X-Gaben. Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie 1959; 50:368-399.  
**Kommentar:** Älterer, klinischer Erfahrungsbericht über die Kombinations-therapie Thorium-X und Physiotherapie (n=63 Personen)
- (27) BfArM. Zulassungsbescheid für ein radioaktives Arzneimittel zur Anwendung am Menschen. 23-10-2000.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Zulassung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid für die AS
- (28) BfArM. Arzneimittel-Zulassungen zur Radionuklid-Therapie des Morbus Bechterew. 20-2-2003.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur [<sup>224</sup>Ra]Radiumchloridzulassung
- (29) BGA. Monographie: (Ra-224) Radiumchlorid. BuAnz 1992; 219(44):8827.  
**Kommentar:** Aufbereitungsmonographie [Stand 21.11.1992]
- (30) Biskop M, Arnold W, Weber C, Reinwald AK, Reinwald H. Kann durch Radium-224 die Progredienz der Bechterewschen Erkrankung beeinflusst werden? Beitr Orthop Traumatol 1983; 30(7):374-381.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (31) Boecker BB, Griffith WC, Jr., Guilmette RA, Hahn FF, Muggenburg BA, Miller SC et al. The role of laboratory animals in studying the late-occurring effects of radionuclides deposited in the liver and skeleton. In: Van Kaick G, Karaoglu A, Kellerer AM, (Editors). 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: 287-297.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu späten Strahleneffekten bei [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (32) Boecker BB. Brief review of Session Animal Studies in comparison with the human situation. In: Van Kaick G, Karaoglu A, Kellerer AM, (Editors). 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: 347-348.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Übertragbarkeit der tierexperimentellen Ergebnisse zur Risikoabschätzung inkorporierter Radionuklide
- (33) Boerbooms A, Buijs W. Efficacy and safety of radiation synovectomy with Yttrium-90: A retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients (4). Br J Rheumatol 1993; 32(12):1114-1115.  
**Kommentar:** Expertenmeinung zur Radiosynoviorthese
- (34) Boisten S. Morbus Bechterew - Spondylitis ankylosans; Die Erkrankung und ihre Konsequenzen für die Betroffenen. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität, 1991.  
**Kommentar:** Dissertation; Hintergrundinformation zum Stellenwert von Radon anhand einer Befragung (n=63 Personen)
- (35) Bollow M, Braun J, Taupitz M, Haberle J, Reibhauer BH, Paris S et al. CT-guided intra-articular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. J Comput Assist Tomogr 1996; 20(4):512-521.  
**Kommentar:** Offene Studie zu intraartikulärer Triamcinolon-Injektion bei AS
- (36) Boonen A, van der HD, Landewe R, Spoorenberg A, Schouten H, Rutten-van Molken M et al. Work status and productivity costs due

- to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(5):429-437.  
**Kommentar:** Gesundheitsökonomische Studie zur AS
- (37) Böhm H, Hehne HJ, Zielke K. Die Korrektur der Bechterew-Kyphose. *Orthopäde* 1989; 18(2):142-154.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Therapieoption der Aufrichtungsoperation der AS
- (38) Brady LW. Radiation-induced sarcomas of bone. *Skeletal Radiol* 1979; 4(2):72-78.  
**Kommentar:** Frühe, systematische Übersichtsarbeit zur Knochensarkominduktion durch ionisierende Strahlen
- (39) Brandt J, Sieper J, Braun J. Experimentelle Therapieansätze bei Spondylarthropathien. *Akt Rheumatol* 2000; 25(1-2):38-42.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu neuen medikamentösen Behandlungsoptionen bei AS
- (40) Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(6):1667-1675.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Etanercept bei AS
- (41) Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudawaleit M, Distler A et al. Prevalence of Spondylarthropathies in HLA-B 27 positive and negative Blood Donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1):58-67.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Epidemiologie von HLA-B27
- (42) Braun J, Sieper J. Neue Aspekte in Behandlung und Prophylaxe gastrointestinaler Nebenwirkungen durch nicht-steroidale Antiphlogistika (NSA). *Z Rheumatol* 1999; 58:173-184.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu Nebenwirkungen einer symptomatischen, medikamentösen Behandlung bei AS
- (43) Braun J, Sieper J. Rheumatologic manifestations of gastrointestinal disorders. *Current Opinions in Rheumatology* 1999; 11(1):68-74.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Klinik gastrointestinaler Störungen bei der AS
- (44) Braun J, Lemmel EM, Manger B, Rau R, Sorensen H, Sieper J. Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit Radiumchlorid (224SpondylAT). *Z Rheumatol* 2001; 60(2):74-83.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit, z.T. Formulierung von Behandlungsleitlinien
- (45) Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359:1187-1193.  
**Kommentar:** Randomisierte, kontrollierte Therapieevaluationsstudie mit dem TNF? ? Antagonisten Infliximab bei AS
- (46) Braun J, Sieper J. Neue und alte Therapieoptionen bei ankylosierender Spondylitis - gibt es eine Indikation für Sulfasalazin? *Z Rheumatol* 2002; 61(2):151-158.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zur AS-Behandlung mit Sulfasalazin
- (47) Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii61-iii67.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Klassifikation und Nomenklatur der AS
- (48) Braun J, Sieper J. Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res* 2002; 4(5):307-321.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über medikamentöse Therapieoptionen bei AS mit Schwerpunkt auf TNF? -Antagonisten einschließlich Behandlungsempfehlungen
- (49) Braun J, Breban M, Maksymowycz WP. Therapy for ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(4):631-651.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über medikamentöse Therapieoptionen bei AS mit Schwerpunkt auf TNF? -Antagonisten
- (50) Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii51-iii60.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu neuen, medikamentösen Behandlungsoptionen mit TNF? -Antagonisten bei AS
- (51) Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(6 Suppl 28):S16-S22.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Krankheitsverlauf und Mortalität bei AS
- (52) Braun J, Sieper J. Spondylitis ankylosans. Bremen: Uni-Med-Verlag 2002, 2002.  
**Kommentar:** Monographie zur AS
- (53) Braun J, Sieper J, Khan MA. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Spondyloarthropathies. In: Tsokos GC, (Editor). *Modern Therapeutics in Rheumatic Diseases*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2002: 595-603.  
**Kommentar:** Hintergrundinformationen zu Therapieoptionen der AS
- (54) Braun J, Kress A, Brandt J, Reiners C, Sieper J. Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit 224SpondylAT ([224Ra]Radiumchlorid). Zwischenergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. 2002.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (55) Braun J, van der Heijde DM, Dougados M, Emery P, Khan MA, Sieper J et al. Staging of

- patients with ankylosing spondylitis: a preliminary proposal. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii9-23.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur klinischen Schweregradseinteilung
- (56) Brill O, Kriser A, Zehner L. Über die Verteilung von Thorium-X im Organismus und die Ausscheidung desselben. In: Gauss CJ, Meyer H, Werner R, (Editors). *Strahlentherapie*. Berlin/Wien: Urban & Schwarzenberg, 1912: 347-357.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Strahleneffekten unter Thorium-X
- (57) Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965; 5474:1327-1332.  
**Kommentar:** Epidemiologische Studie zur erhöhten Krebsmortalität nach Strahlentherapie bei AS
- (58) Buckton KE, Brown WM, Smith PG. Lymphocyte survival in men treated with x-rays for ankylosing spondylitis. *Nature* 1967; 214(87):470-473.  
**Kommentar:** In vitro-Studie zur Strahlensensibilität der Lymphozyten bei der AS
- (59) Bundesamt für Strahlenschutz. Nuklearmedizinische Therapie mit [224Ra]-Radiumchlorid. 20-6-1997.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation im Rahmen der Zulassung von [224Ra]Radiumchlorid für die AS
- (60) Bundesamt für Strahlenschutz. Merkblatt zum Strahlenschutz bei der Radiosynoviorthese (RSO). 2002.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Sicherheitsaspekten (Stellungnahme Bundesamt für Strahlenschutz)
- (61) Bundesamt für Strahlenschutz. Internationaler Chromosomenworkshop, Essen, 10.09. - 13.09.03. 2003.  
**Kommentar:** Laufendes Projekt Bundesamt für Strahlenschutz
- (62) Bundesamt für Strahlenschutz. Eigenforschung. 2003.  
**Kommentar:** Projektbeschreibung zur Chromosomenveränderungen in peripheren Lymphozyten von AS-Patienten nach Behandlung mit [224Ra]Radium
- (63) Bundesamt für Strahlenschutz. Radon-Balneotherapie. 2003.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Einschätzung der Radon-Balneotherapie aus strahlenhygienischer Sicht
- (64) Bundesanzeiger. Positivmonographie; Monographie: (224Ra) Radiumchlorid. *Bundesanzeiger* 1992; 44(219):8827.  
**Kommentar:** Monographie zu [224Ra]Radiumchlorid
- (65) Bundesgesetzblatt. BGBl I: StrlSchV 2001 Anlage VI (zu §§ 3, 47, 49, 55, 95, 117) Dosimetrische Größen, Gewebe- und Strahlungs-Wichtungsfaktoren. 1805-1807. 2001.  
**Kommentar:** Quellennachweis rechtliche Bestimmungen zum Beratungsthema
- (66) Bundesgesetzblatt. BGBl I: Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen. 2001. 1714. (2002, 1459).  
**Kommentar:** Hintergrund zu den rechtlichen Rahmenbedingungen der Radionuklid-Anwendung bei der AS
- (67) Bundesministerium für Umwelt NuR. Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV), 22-4-2002. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
- (68) Bundesministerium für Umwelt NuR. Informationen zum Strahlenschutz: Strahlenschutz, 7. Radonbelastung. 2003.  
**Kommentar:** Stellungnahme zu Radon
- (69) Burgos-Vargas R. Juvenile onset spondyloarthropathies: therapeutic aspects. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii33-iii39.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu juvenilen Spondylarthropathien und deren Behandlung
- (70) Burkart W. Stimulation durch Strahlung? Ein strahlenschutzrelevanter Mechanismus? In: Herrman T, Reiners C, Messerschmidt O, (Editors). *Strahlenreaktionen der Lunge*. München: Urban & Fischer, 1994: 149-161.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirksamkeitsdiskussion von Radon
- (71) Burmester GR, Manger B, Kalden JR. Immunpathogenese entzündlicher rheumatischer Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1995; 92(14):A1010-A1020.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über grundlegende Mechanismen der Immunpathogenese entzündlich rheumatischer Erkrankungen
- (72) Calin A, Fries JF. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in "healthy" w27 positive males and females. *N Engl J Med* 1975; 293(17):835-839.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zur Epidemiologie und Geschlechtsverteilung
- (73) Calin A, Elswood J. Retrospective analysis of 376 irradiated patients with ankylosing spondylitis and nonirradiated controls. *J Rheumatol* 1989; 16(11):1443-1445.  
**Kommentar:** Studie mit retrospektiv gemachter Kontrollgruppe zu Wirkungen und Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei AS
- (74) Calin A, Elswood J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17(6):801-803.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation; prospektive Querschnittsstudie zum Versorgungsaspekt NSAR bei AS
- (75) Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12):2281-2285.

- Kommentar:** Hintergrundinformation zur Validität von BASFI
- (76) Calin A. Terminology, introduction, diagnostic criteria, and overview. In: Calin A, Taurog JD, (Editors). The spondylarthritides. New York: Oxford University Press, 1998: 1-15.  
**Kommentar:** Konsensuspapier zur Terminologie und Klassifikationskriterien der Spondylarthritiden
- (77) Calin A, Mackay K, Santos H, Brophy S. A New Dimension to Outcome: Application of The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index. J Rheumatol 1999; 26(4):988-992.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zum BASRI als radiographische Score-Methode
- (78) Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Outcome Variables in Ankylosing Spondylitis: Evaluation of Their Relevance and Discriminant Capacity. J Rheumatol 1999; 26(4):975-979.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu klinischen und patientenrelevanten Zielparametern einer Behandlung der AS
- (79) Callies R. Aspekte der Differentialbalneotherapie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Z Physiother 1971; 23(6):397-409.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Radontherapie
- (80) Crette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1983; 26(2):186-190.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Epidemiologie (Mortalität bei AS)
- (81) Chadwick KH. Discussion: Session Mechanisms of internal radiation carcinogenesis. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 371.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation: Modellierung der Karzinogenese durch inkorporierte Radionuklide
- (82) Chadwick KH, Leenhouts HP, Laheij GMH, Venema LB. The implications of a two-mutation carcinogenesis model for internal emitters. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 353-360.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation: Diskussionsbeitrag zu Modellvorstellung der Karzinogenese durch inkorporierte Radionuklide
- (83) Chadwick KH, Van Kaick G, Kellerer A. Open discussion - future needs. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 433-438.
- Kommentar:** Hintergrundinformation zur Frage eines Dosis-Grenzwertes bei der Tumorinduktion durch Alphastrahler
- (84) Chmelevsky D, Kellerer AM, Land CE, Mays CW, Spiess H. Time and dose dependency of bone-sarcomas in patients injected with radium-224. Radiat Environ Biophys 1988; 27(2):103-114.  
**Kommentar:** Arbeit zur Risikoabschätzung auf der Basis einer epidemiologischen Erhebung
- (85) Chmelevsky D, Mays CW, Spiess H, Stefani FH, Kellerer AM. An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. Radiat Res 1988; 115(2):238-257.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (86) Chmelevsky D, Spiess H, Mays CW, Kellerer AM. The reverse protraction factor in the induction of bone sarcomas in radium-224 patients. Radiat Res 1990; 124(1 Suppl):S69-S79.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (87) Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arthritis Rheum 1996; 39(12):2004-2012.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Sulfasalazin bei AS
- (88) Corso A, Lazzarino M, Morra E, Merante S, Astori C, Bernasconi P et al. Chronic myelogenous leukemia and exposure to ionizing radiation--a retrospective study of 443 patients. Ann Hematol 1995; 70(2):79-82.  
**Kommentar:** Retrospektive Studie zur Abgrenzung der strahleninduzierten CML von der spontanen CML
- (89) Creemers MC, van Riel PL, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW. Second-line treatment in seronegative spondylarthropathies. Semin Arthritis Rheum 1994; 24(2):71-81.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit
- (90) Crone-Muenzebrock W, Redeker S, Montz R, Weh L. Ergebnisse der Radium 224-Behandlung bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis. Aktuelle Rheumatologie 1981; 6(3):100-102.  
**Kommentar:** Vergl. Strukturierte Auswertung Redeker
- (91) Cuzick J. Radiation-induced myelomatosis. N Engl J Med 1981; 304(4):204-210.  
**Kommentar:** Sekundäranalyse von Katamnesestudien zum Plasmozytom-Risiko nach unterschiedlichen Strahlenexpositionen; Hintergrundinformation
- (92) Dagfinrud H, Hagen K. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD002822.  
**Kommentar:** Systematische Übersichtsarbeit zum Benefit der Physiotherapie bei der AS
- (93) Damber L, Larsson LG, Johansson L, Norin T. A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-

- rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. Acta Oncol 1995; 34(6):713-719.  
**Kommentar:** Schwedische Kohortenstudie zu hämatologischen Malignomen nach Strahlentherapie bei Rückenschmerzen
- (94) Darby SC, Nakashima E, Kato H. A parallel analysis of cancer mortality among atomic bomb survivors and patients with ankylosing spondylitis given X-ray therapy. J Natl Cancer Inst 1985; 75(1):1-21.  
**Kommentar:** Analyse der strahleninduzierten Krebssterblichkeit bei Atombomben-Überlebenden und bei Patienten mit AS
- (95) Darby SC. Some recent statistical analyses of two long-term studies of exposure to ionizing radiation. Stat Med 1986; 5(5):539-546.  
**Kommentar:** Risikoanalyse auf der Datenbasis von zwei Longitudinalstudien
- (96) Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. Br J Cancer 1987; 55(2):179-190.  
**Kommentar:** Analyse von Mortalitätsdaten nach Strahlenbehandlung bei AS
- (97) de Blecourt JJ. 533 Patients with ankylosing spondylitis, seen and followed in the period 1948 to 1971. Ann Rheum Dis 1973; 32(4):383-385.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (98) de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. BMJ 1996; 313(7053):321-325.  
**Kommentar:** Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zum therapeutischen Zusatznutzen von Codein bei Paracetamol-Schmerzmedikation
- (99) Deetjen P. Radon-Balneotherapie - neue Aspekte. Phys Rehab Kur Med 1992; 2:100-103.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Radonbalneotherapie
- (100) Deetjen P. Die Wissenschaftlichen Grundlagen der Kur in Bad Gastein und Bad Hofgastein. Flatscher JF, (Editor). 1-14. 1998. Salzburg - Austria. Sem. Reports.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Radonbalneotherapie
- (101) Delikan O. Quality Control in the production process and purity of <sup>224</sup>Ra for injection. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of <sup>224</sup>-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 44-49.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum HTA-Abschnitt Therapie [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (102) Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie KfQ. Radiosynoviorthese. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Darmstadt: Steinkopff, 2000.  
**Kommentar:** Empfehlungen der Fachgesellschaft für Rheumatologie zur Radiosynoviorthese
- (103) Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie KfQ. Spondylitis Ankylosans (ICD-Nr. M 45). Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Darmstadt: Steinkopff, 2000.  
**Kommentar:** Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Kommission für Qualitätssicherung zur Anwendung von Thorium-X ([<sup>224</sup>Ra]Radium) bei der AS; Bewertung als obsoleter Methode
- (104) Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie KP. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit Radiumchlorid (<sup>224</sup>SpondylAT). Z Rheumatol 2001; 60(2):84-87.  
**Kommentar:** Stellungnahme zur Behandlung mit <sup>224</sup>SpondylAT; zum Teil Formulierung von Leitlinien
- (105) Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V. Stellungnahme zur Radium-Therapie bei Morbus Bechterew. 87-2002. Bundesverband Selbsthilfeorganisation; DVMB, 97421 Schweinfurt.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur patientenorientierten Ansatz der Bedarfs-evaluation
- (106) Deutscher Bundestag und Bundeszentrale für politische Bildung. Kostenerstattung bei Morbus Bechterew. Das Parlament 27. 2002. Bonn.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der Erstattungsfähigkeit von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (107) Dihlmann W. Röntgentherapie nach Morbus Bechterew. Dtsch Med Wochenschr 1969; 94(29):1505-1506.  
**Kommentar:** Expertenmeinung zur Behandlung im Einzelfall
- (108) Dihlmann W. Grundlagen der Therapie der Spondylitis Ankylosans mit ionisierenden Strahlen. Aktuelle Rheumatologie 1987; 12(Suppl. 1):17-22.  
**Kommentar:** Ältere narrative Übersichtsarbeit zur Therapie der AS mit ionisierender Strahlung
- (109) Dirnagl K. Applikationsformen der Radontherapie. Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde 1979;(26):356-359.  
**Kommentar:** Radon, Verfahrensbeschreibung, Applikationsformen
- (110) Doll R. Radiation hazards: 25 years of collaborative research. Sylvanus Thompson memorial lecture, April 1980. Br J Radiol 1981; 54(639):179-186.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit
- (111) Dolphin GW. Problems in radiological protection involving  $\alpha$ -emitters in bone. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of <sup>224</sup>-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 182-200.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu Aspekten des Strahlenschutzes bei Anwendung von Alphastrahlung

- (112) Dos Santos Silva I. Measurement of exposures and outcomes. In: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, (Editors). Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1999: 11-34.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation der IARC (WHO) zum Wesen stochastischer Schäden und Erfassungsmethoden
- (113) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1995; 38(5):618-627.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zur Wirksamkeit von Sulfasalazin
- (114) Dougados M, Revel M, Khan MA. Spondylarthropathy treatment: progress in medical treatment, physical therapy and rehabilitation. Baillieres Clin Rheumatol 1998; 12(4):717-736.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zum klinischen Bild und zu Therapieoptionen der AS [Stand 1998]
- (115) Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Veys EM, Zeidler H et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(3):235-244.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu NSAIDs und zur Dauer der Therapie bei AS
- (116) Dougados M. Treatment of spondylarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. Joint Bone Spine 2001; 68(6):557-563.  
**Kommentar:** Expertenmeinung zum Stellenwert unterschiedlicher therapeutischer Ansätze
- (117) Dougados M, Dijkmans B, Khan MA, Maksymowych WP, van der LS, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 3:iii40-iii50.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit zu Therapieoptionen der AS
- (118) Dvorak V, Kofranek V, Malatova I, Bubenikova D, Klener V, Svoboda V. Osteogenic sarcomas in mice after 224Ra or 226Ra administrations. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 109-119.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Studie zur Osteosarkominduktion unter [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (119) Eckerman KF. Discussion: Session Dosimetry. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 49-51.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stellenwert der biologischen Dosimetrie auf der physikalischen, biologischen und epidemiologischen Basis
- (120) Eckerman KF. Internal Dosimetry Schemes Their Physical, Biological, and Epidemiological Basis. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 9-18.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methodik der biologischen Dosimetrie
- (121) Erzberger A, Schwarz E, Jung T. Radon-Balneotherapie. 3, 6-12. 2000. Umweltmedizinischer Informationsdienst.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Nutzen-Risiko der Radonbalneotherapie
- (122) EURATOM. Richtlinie 97/43/EURATOM des Rates vom 30. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition und zur Aufhebung der Richtlinie 84/466/EURATOM. Amtsblatt L180 vom 09.07.1997, 0022-0027. 1997.  
**Kommentar:** Richtlinien (EURATOM; Europäische Atomgemeinschaft)
- (123) Europäische Gemeinschaft. Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. L 311-67-L 311/128. 28-11-2001. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften.  
**Kommentar:** Rechtliche Rahmenbedingungen zur Anwendung von Radiopharmaka auf europäischer Ebene
- (124) Europäische Kommission GU. Strahlenschutz 109; Leitlinien für diagnostische Referenzwerte bei medizinischen Strahlenexpositionen. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, 2000.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Strahlenschutzbestimmungen für das Beratungsthema auf EU-Ebene; S. 5
- (125) Europäische Union. RICHTLINIE 2003/63/EG DER KOMMISSION vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel; Teil III: Besondere Arzneimittel. L 159-80-L 159/94. 27-6-2003. Amtsblatt der Europäischen Union.  
**Kommentar:** Rechtliche Rahmenbedingungen auf europäischer Ebene
- (126) Europäische Wirtschaftsgemeinschaft. Radiopharmaceuticals (Guideline). 175-184. 1991.  
**Kommentar:** Europäische Richtlinie zum Einsatz von Radiopharmaka
- (127) Falkenbach A. Kurmedizinische Behandlung mit Radon. Heilbad & Kurort 1996; 48(8):190-192.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Beschreibung der praktischen Anwendung der Radonbalneotherapie
- (128) Falkenbach A, Wolter N, Herold M. Klinische Studien zur Wirksamkeit der Radonthermalstollen-Behandlung bei Morbus Bechterew. In: Deetjen P, Falkenbach A, (Editors). Radon und Gesundheit: Radon and Health. Frankfurt am Main: Peter Lang; Europäischer Verlag der Wissenschaften, 1999: 111-129.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über klinische Studien zur Wirksamkeit der Radonbehandlung

- (129) Falkenbach A. Radontherapie des Morbus Bechterew: Nutzen und Risiko. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126(48):1379-1380.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zur Radonbehandlung bei AS
- (130) Falkenbach A, Toennemann J, Mur E. Von Patienten mit Morbus Bechterew beibehaltene und aufgegeben konventionelle und unkonventionelle Maßnahmen zur Beeinflussung der Erkrankung. Z Rheumatol 2002; 61(3):271-278.  
**Kommentar:** Empirische Erhebung (Befragung) zu einem definierten Versorgungsaspekt der AS
- (131) Farahati J, Reiners C, Fischer M, Mödder G, Franke C, Mahlstedt J et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese. Nuklearmedizin 1999; 38(6A):254-255.  
**Kommentar:** Deutsche Leitlinie für die Synoviorthese
- (132) Farquhar DR, Chamberlain MJ, McCain GA, Morgan WK. Clearance of inhaled particles in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1989; 48(12):974-977.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation: Radoninhalation bei AS / Ausmaß
- (133) Feldtkeller E, Lemmel EM. Zur Situation von Spondyloarthritis-Patienten; Ergebnisse einer Repräsentativbefragung der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew. Nürnberg: Novartis Pharma Verl., 2000.  
**Kommentar:** Empirische Erhebung zur Versorgungssituation der AS bei selektierter Gruppe [Organisierte Selbsthilfe]
- (134) Feldtkeller E. Maßstäbe für den Krankheitsverlauf bei der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Bechterew-Brief 2002; 23(88):17-21.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation; patientenorientierte Information im Rahmen der organisierten Selbsthilfe
- (135) Feldtkeller E. Morbus Bechterew; Ein Leitfaden für Patienten. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2002.  
**Kommentar:** Patientenratgeber zur AS
- (136) Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1990; 17(11):1482-1486.  
**Kommentar:** Meta-Analyse zu RCTs mit Sulfasalazin bei AS aus den Jahren 1986 bis 1990
- (137) Follmer B. Die Behandlung der Bechterewschen Erkrankung mit Peteosthor. Medizinische Monatsschrift 1952; 6:388-390.  
**Kommentar:** Retrospektive Fallserie (n=38 Personen) mit Angaben von hämatologischen Veränderungen
- (138) Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis—a randomized, sham-controlled study and follow-up. Rheumatology (Oxford) 2000; 39(8):894-902.  
**Kommentar:** Kontrollierte, klinische Studie zur Wirksamkeit von Radon
- (139) Friedrich U. Die Aussenstelle des KWI für Biophysik (Frankfurt/Main) im Radonbad Oberschlema (Sachsen); Untersuchungen zum Nutzen und Schaden der Radium-Emanation. Berlin: Freie Universität Berlin, 1997.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation: Dissertation mit umfangreicher Datensammlung zur Schneeberger Lungenkrankheit
- (140) Galandi D. Die Cochrane Collaboration. In: Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkman FW, (Editors). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; Hans Neuffer Stiftung, 2000: 98-106.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methodik der Literaturbewertung (narrative, systematische Übersichtsarbeiten)
- (141) Gallacchi G. Die Synoviorthese. Therapiewoche 1984; 34:1755-1763.  
**Kommentar:** Ältere narrative Übersicht über Anwendung und Komplikation der Radiosynoviorthese
- (142) Gareiß K. Differentialbalneotherapie (Moorbäder, Radonbäder, Moorpackungen) bei Patienten mit Spondylitis ankylosans. Jena: Friedrich-Schiller-Universität, 1995.  
**Kommentar:** Dissertation zum therapeutischen Zusatzeffekt von Radonbädern bei Spondylitis ankylosans
- (143) Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A New Approach to Defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994; 21(12):2286-2291.  
**Kommentar:** Narrative Übersicht zum BASDAI als standardisierter Fremdbeurteilungsmessung der Krankheitsaktivität bei AS
- (144) Gause A, Manger B, Kalden JR, Burmester GR. Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen: Vom Standard in die Zukunft. Internist (Berl) 2001; 42(2):223-226.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Standard- und neue Therapieverfahren bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einschließlich AS
- (145) Genth E. Serologische und immunologische Befunde bei der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 69-79.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Immunologie und Serologie der AS
- (146) Glöbel B. RA -224 zur internen Strahlentherapie der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). Eine Alternative zur Chemotherapie? NUC Compact 1985; 16(5):272-277.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (147) Glöbel B. Nutzen-/Risiko-Betrachtung verschiedener Therapieformen der Spondylitis Ankylosans. Aktuelle Rheumatologie 1987; 12(SUPPL. 1):38-41.  
**Kommentar:** Ältere narrative Übersichtsarbeit über Nutzen und Risiken der medikamentösen Therapie bei AS

- (148) Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346(18):1349-1356.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Etanercept bei AS
- (149) Gössner W, Hindringer B, Luz A, Schwabe M. Morphologie und Enzymhistochemie 224 Ra-induzierter osteogener Sarkome bei der Maus. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 1972; 78(3):225-235.  
**Kommentar:** Histopathologische Arbeit zu Strukturvariante und Enzymmuster [<sup>224</sup>Ra] Radium-induzierter Osteosarkome (Tiermodell)
- (150) Gössner W. Grundlagen und allgemeine pathologische Anatomie der Strahlenschäden (Referat). *Verh Dtsch Ges Pathol* 1972; 56:168-187.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur allgemeinen Pathologie strahleninduzierter Zellschäden
- (151) Gössner W. Brief review of Session Epidemiology - Special problems: Radium. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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: 281.  
**Kommentar:** Verkürzte narrative Übersichtsarbeit zur Epidemiologie der strahleninduzierten Osteosarkome
- (152) Gössner W, Wick RR, Spiess H. Histopathological review of radium-224 induced bone sarcomas. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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: 255-259.  
**Kommentar:** Frühe, histopathologische Arbeit (vgl. Arbeit Gössner, 1999)
- (153) Gössner W. Pathology of radium-induced bone tumors: new aspects of histopathology and histogenesis. *Radiat Res* 1999; 152(6 Suppl):S12-S15.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (154) Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis. Current drug treatment. *Drugs* 1992; 44(4):585-603.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über die medikamentöse Therapie von AS
- (155) Gran JT, Ostensen M. Spondyloarthritis in females. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12(4):695-715.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Sexratio und Hormoneinfluss auf die AS (Epidemiologie)
- (156) Gräfenstein K, Altus R, Geidel H, Nagel WD. Wirbelsäulenerkrankungen; Spondylitis ankylosans. *Klinische Rheumatologie.* Landsberg: ecomed Verlagsgesellschaft, 1994: 237-248.  
**Kommentar:** Stellungnahme zur Thoriumtherapie, *Rheumatologie-Lehrbuch*, 1994
- (157) Griffith TP, Pirie A, Vaughan J. Possible cataractogenic effect of radionuclides deposited within the eye from the blood stream. *Br J Ophthalmol* 1985; 69(3):219-227.  
**Kommentar:** Literatur zur Risikoabschätzung
- (158) Grillmaier R, Muth H, Oberhausen E. Untersuchungen zum Stoffwechsel des Radium 224 (ThX) und Abschätzung der Strahlendosen bei therapeutischer Anwendung. *Biophysik* 1968; 4(3):266-282.  
**Kommentar:** Dosimetrische Untersuchung an kleiner Fallzahl (n=2 Personen)
- (159) Groer PG, Marshall JH. A model for the induction of bone cancer by 224Ra. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). *Biological Effects of 224-Ra.* Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 201-209.  
**Kommentar:** Mathematische Modellierung zur Tumorinduktion
- (160) Gruner KR, Schilling F, Adam WE, Dihlmann W, Seyfarth H, Jahn K et al. Erfahrungen und Einschätzungen zum Einsatz von Radiumchlorid (224 Ra) sowie Alternativmethoden für die Therapie der Spondylitis ankylosans (Sp.a.). 12 ed. Stuttgart: Thieme, 1987.  
**Kommentar:** Expertengremium zur Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (161) Grützediek H. Zur Frage der Schädigung oder Spätschädigung bei den vor 5 bis 10 Jahren mit Peteosthor oder Thorium X behandelten Bechterew -Patienten. Kiel, Med. Fak., Diss. vom 16. Juni 1964 ed. Kiel: 1964.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (162) Günther R, Henn O. Radon-Stollen-Therapie bei Ankylosierender Spondylitis. *Verh Dtsch Ges Rheumatol* 1969; 1:141-148.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (163) Günther R, Egg D, Herold M. DNA-Repair und Kortisolproduktion unter Radontherapie bei Gesunden und Rheumakranken. *Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde* 1979;(26):336-355.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über klinische Ergebnisse bezüglich Radonwirkung
- (164) Günzel I, Müller WA. Bone mineral metabolism in mice after fracture of tibiae, double labelling with 47Ca and 224Ra. *Biophysik* 1973; 10(3):267-272.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Arbeit zum Verhalten von [224Ra]Radium bei Knochenbruch
- (165) Haack H. Beweislast umgekehrt. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 100 (1-2):A56.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Aspekt Arzneimittelsicherheit
- (166) Haase W. Strahlentherapeutische Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Bechterew. *Therapiewoche* 1982; 32(41):4817-4826.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu Therapieoptionen der AS

- (167) Hackenberg L, Schafer U, Micke O, Liljenqvist U. Die Schmerzbestrahlung des chronischen, degenerativen Lumbalsyndroms - Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2001; 139(4):294-297.  
**Kommentar:** randomisierte, prospektive Therapieevaluationsstudie zur Strahlenbehandlung bei chronischen Rückenschmerzen; Wirksamkeit einer Strahlentherapie nicht nachgewiesen
- (168) Hagedorn H. Können Knochen- und Gelenktuberkulösen Keimdrüsenbeschädigungen hervorrufen - wie wirkt Thorium X auf die Spermiogenese? *Die Medizinische* 1952; 22:761-762.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Risiko der Thorium-X-Behandlung
- (169) Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Bisphosphonates--targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(6 Suppl 28):S162-S166.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über offene und kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Biphosphonate bei der AS
- (170) Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Epidemiologie und Versorgung im Bereich der Spondylarthropathien. *Z Rheumatol* 2002; 61(1):30-38.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zur Epidemiologie der AS
- (171) Haike H, Steltner D, Schulze H. Thorium X Strahlenmessung zur Bestimmung des Verunreinigungsgrads. *Strahlentherapie* 1967; 134(2):306-311.  
**Kommentar:** Ältere Arbeit zum Verunreinigungsgrad der Thorium-X-Lösung [Stand 1967]
- (172) Haike H, Steltner D, Schulze H. Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung der Spondylitis ankylopoetica mit Thorium X und Peteosthor. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1967; 102(3):372-380.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (173) Harbers E. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Peteosthor-Therapie; Bestimmung der Strahlendosisverteilung nach parenteraler Verabfolgung von Thorium X. *Strahlentherapie* 1950; 82:569-588.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation; Biodistribution der Zerfallsprodukte des [<sup>224</sup>Ra]Radiums (tierexperimentelle Studie)
- (174) Hart FD. Leukemia and Phenylbutazone. *Br Med J* 1964; 2(1):569.  
**Kommentar:** Kurzmitteilung über 17 Fälle mit Komplikationen unter Phenylbutazon
- (175) Hart FD. Lessons learnt in a twenty-year study of ankylosing spondylitis. *Proc R Soc Med* 1966; 59(5):456-458.  
**Kommentar:** Ältere, narrative Übersichtsarbeit [Stand der AS-Therapie 1966]
- (176) Hartl P. Spondylitis ankylopoetica (Marie-Strumpell-Bechterew disease). *Medizinische Welt* 1990; 41(11):1017-1025.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zum Krankheitsbild der AS [Stand 1988]
- (177) Hawkins BR, Dawkins RL, Christiansen FT, Zilko PJ. Use of the B27 test in the diagnosis of ankylosing spondylitis: a statistical evaluation. *Arthritis Rheum* 1981; 24(5):743-746.  
**Kommentar:** Epidemiologische Untersuchung zum prädiktiven Wert von HLA-B27-Test
- (178) Hedde JP, Winkler C. Radionuklidtherapie entzündlicher, degenerativer und maligner Skeletterkrankungen. *Therapiewoche* 1976; 26(2):159-168.  
**Kommentar:** Ältere, narrative Übersichtsarbeit über die Radionuklidanwendung bei rheumatischen Erkrankungen
- (179) Heidenreich WF, Brugmans MJ, Little MP, Leenhouts HP, Paretzke HG, Morin M et al. Analysis of lung tumour risk in radon-exposed rats: an intercomparison of multi-step modelling. *Radiat Environ Biophys* 2000; 39(4):253-264.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Studie zur Induktion von Lungentumoren mit multi-step-modelling
- (180) Heisig S. Zur analgetischen Wirkung von Radonbädern bei Patienten mit degenerativer Erkrankung von Wirbelsäule und Gelenken. München: Institut für medizinische Balneologie und Klimatologie der Ludwig-Maximilians-Universität, 1997.  
**Kommentar:** Dissertation; Therapiestudie zur Radonwirkung mit Erfassung der unerwünschten Effekte
- (181) Henrichs K, Bogner L, Nekolla EA, Noßke D, Roedler-Vogelsang T. Extended Dosimetry for Studies with Ra-224 Patients. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur [<sup>224</sup>Ra]Radium-Dosimetrie
- (182) Henrichs K. Novellierung des Strahlenschutzes in Deutschland. *Z Med Phys* 2001; 11(1):1.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu den rechtlichen Rahmenbedingungen des Strahlenschutzes
- (183) Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet* 1990; 335(8696):1008-1012.  
**Kommentar:** Literatur zur Risikoabschätzung
- (184) Hertel E, Heine J. Sakroiliakaler Strontium-Umsatz und Thorium-X-Therapie bei Morbus Bechterew. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1974; 112(4):842-845.  
**Kommentar:** Therapiestudie ohne Kontrollgruppe zum Nachweis einer lokalen Wirkung von [<sup>224</sup>Ra]Radium an der Kreuz-Darmbein-Fuge (n=26 Personen)
- (185) Herzog R. Erfahrungen und Beobachtungen bei der Behandlung Bechterew-Kranker. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1953; 84:70-76.  
**Kommentar:** Älterer Erfahrungsbericht über das eigene mit 224-Radium behandelte Krankengut (n=78 Personen), körperliche Nachuntersuchung

- bei lediglich 6 Patienten. Bericht eines Anencephalus im Expositions Kollektiv.
- (186) Hoffmann Z. Immunpathogenese entzündlicher rheumatischer Erkrankungen. Deutsches Ärzteblatt 1996; 93(5):A255-A256.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Beitrag von Burmester, Manger und Kalden [1995]
- (187) Hofmann W, Steinhäusler F. Die Mikrodosimetrie der Alphastrahlung des Radon und seiner Zerfallsprodukte zur Erklärung biologischer Strahlenreaktionen auf zellulärer Ebene. Zeitschrift für Baeder- und Klimaheilkunde 1979; 26:399-418.  
**Kommentar:** Grundlagenarbeit (Chlorella vulg.) zur biologischen Strahlenreaktion mit Alphastrahlung ( $^{222}\text{Rn}$ Radon)
- (188) Hofmann W. Radon in der physikalischen Therapie - eine Bestandsaufnahme. In: Reiners C, Streffer C, Messerschmidt O, (Editors). Strahlenrisiko durch Radon; Die neuen Empfehlungen der ICRP; Knochenmarktransplantationen; Die Leukämiefälle der Kinder in Sellafeld. Gustav Fischer Verlag, 1992: 25-34.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Strahlenrisiko durch Radon
- (189) Hofmann W. Strahlenbelastung bei der Radontherapie. In: Aßmann G, Haury HJ, Köpf M, (Editors). Umweltbelastung Radon. Information Umwelt, GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, 1999.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Strahlenschutz bei der Radontherapie
- (190) Hohl K. Die Strahlenbehandlung des Morbus Bechterew (Spondylitis ankylopoetica). Praxis 1969; 58(18):579-585.  
**Kommentar:** Ältere, narrative Übersichtsarbeit zur Strahlenbehandlung der AS [Stand 1969]
- (191) Honegger H. Strahlenkatarakt nach Peteosthorbehandlung (Thorium X). Klin Monatsbl Augenheilkd 1969; 155(6):890-895.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Strahlenrisiken unter Thorium-X
- (192) Höfler H. Brief review of Session Molecular Biology investigations and Genetic background. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 403.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der molekularen Biologie der strahleninduzierten Neoplasien [Stand 18-21.04.1994]
- (193) Hubert D, Bertin M. Tumeurs du système nerveux radio-induites chez l'homme [Radiation-induced tumors of the nervous system in man]. Bull Cancer 1993; 80(11):971-983.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit
- (194) Humphreys ER, Loutit JF, Major IR, Stones VA. The induction by  $^{224}\text{Ra}$  of myeloid leukaemia and osteosarcoma in male CBA mice. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1985; 47(3):239-247.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Arbeit zur Induktion myeloischer Leukämie durch  $^{224}\text{Ra}$ Radium
- (195) Humphreys ER, Papworth DG. The dosimetry of  $^{224}\text{Ra}$  in mouse bone. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 1986; 50(4):621-629.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Arbeit zur Lokalisation der Prekursorzellen und Schädigung durch  $^{224}\text{Ra}$ Radium
- (196) Humphreys ER, Humm JL. A Monte-Carlo approach to the microdosimetry of  $^{224}\text{Ra}$  in murine compact and cancellous bone. Health Phys 1988; 54(6):607-615.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur biologischen Dosimetrie von  $^{224}\text{Ra}$ Radium
- (197) Humphreys ER, Isaacs KR, Raine TA, Saunders J, Stones VA, Wood DL. Myeloid leukaemia and osteosarcoma in CBA/H mice given  $^{224}\text{Ra}$ . Int J Radiat Biol 1993; 64(2):231-235.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Abschätzung des Risikos
- (198) International Agency for Research on Cancer (IARC). RADON (Group 1). 1998.  
**Kommentar:** Radon-Monographie der IARC (WHO)
- (199) International Commission on Radiological Protection (ICRP). Alkaline earth metabolism in adult man. A report prepared by a task group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 20). Health Phys 1973; 24(2):125-221.  
**Kommentar:** Stellungnahme der ICRP [Stand 1973]
- (200) International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 1 Ingestion Dose Coefficients; 3. Strontium. Ann ICRP 1989; 20 (ICRP Publikation 56)(2):1-122.  
**Kommentar:** ICRP-Publikation zum Knochenmodell der Erdalkalimetalle
- (201) International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):1-167.  
**Kommentar:** ICRP-Publikation zum Knochenmodell
- (202) International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2 Ingestion Dose Coefficients; 13. Radium. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):85-93.  
**Kommentar:** Stellungnahme der ICRP zu Grundlagen der altersabhängigen Biodistribution und Biokinetik von Radium und seinen Zerfallsprodukten
- (203) International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2 Ingestion Dose Coefficients; 10. Barium.

- Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):69-73.  
**Kommentar:** ICRP-Publikation zum Knochenmodell der Erdalkalimetalle
- (204) International Commission on Radiological Protection (ICRP). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. hgestion dose coefficients; Appendix A: Age-specific biokinetic models for the alkaline earth elements and lead. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):95-120.  
**Kommentar:** ICRP-Publikation (Appendix) zu altersspezifischen, biokinetischen Modellen der Erdalkali-Elemente Strontium, Barium und Radium
- (205) Jacobi W. Problems concerning the recommendation of a maximum permissible inhalation intake of short-lived radon-daughters. In: Bujdoso E, (Editor). Health physics problems of internal contamination; Proceedings of the IRPA second European Congress on Radiation Protection. Budapest: Akademiai Kiado, 1973: 109-123.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Kohortenstudien bezüglich Risiko unter Radonexposition
- (206) Jacobi W. Das Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von 222-Radon-Zerfallsprodukten. Zeitschrift für Baeder- und Klimaheilkunde 1979; 26(4):430-436.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Abschätzung des Risikos der Induktion von Lungen-Ca unter Radon-Therapie
- (207) Jahn K. Spondylitis ankylosans: Spätergebnisse nach Radium-224- und Kinesiotherapie. Akt Rheumatol 1987; 12(Sonderheft):30-32.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Risikoabschätzung
- (208) Janssen D. Klinisches Gutachten zu [224Ra]Radiumchlorid 224SpondylAT. 27-2-2000. Weisendorf.  
**Kommentar:** Persönliche Mitteilung
- (209) Jenkinson T, Mallorie P, Whitelock H, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. J Rheumatol 1994; 21(9):1694-1698.  
**Kommentar:** Pretest und Validitätsprüfung von BASMI an kleineren Kollektiven
- (210) Jones S, Steiner A, Garrett S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). Br J Rheumatol 1996; 35(1):66-71.  
**Kommentar:** Klinische Studie ohne Kontrollgruppe zur Prüfung der Variabilität, Reliabilität und Konstruktvalidität von BAS-G
- (211) Junk AK, Stefani FH, Spiess H, Roos H, Kellerer AM. Kataraktentwicklung nach interner Radium-224 Exposition (Vortrag geh. auf 98. Jahrestagung der DOG 2000). 2000. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft.  
**Kommentar:** Klinische Studie mit Kontrollen zur strahleninduzierten Kataraktentwicklung
- (212) Kaiser H, Fischer W. Gelenkpunktionen: Radionuklid-Synoviorthese. In: Kaiser H, Fischer W, (Editors). Techniken der Injektion. Planegg vor München: Selecta-Verlag, 1987: 69-70.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Radiosynoviorthese-Kontraindikationen, Komplikationen
- (213) Kampen WU, Brenner W, Czech N, Henze E. Einsatz der Radiosynoviorthese bei entzündlich-Rheumatischen Gelenkerkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2001; 126(8):210-212.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Einsatz der Radiosynoviorthese bei rheumatischen Erkrankungen
- (214) Kampen WU. Die Radium-224-Therapie beim Morbus Bechterew aus Sicht der Nuklearmedizin. 2001.  
**Kommentar:** Anwendungsstudie mit [224Ra]Radiumchlorid bei der AS [kleine Fallzahl von 8 männlichen AS-Patienten, Stand 2001]
- (215) Kampsmeyer W. Kollege schickte einen Bechterewpatienten zur Radiotherapie: Der Mann ist jetzt 100 und beschwerdefrei! MMW-Fortschritte der Medizin 2001; 143(44):12.  
**Kommentar:** Einzelfallbericht
- (216) Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. Arthritis Rheum 1980; 23(1):57-61.  
**Kommentar:** Katamnesestudie zum Überleben bzw. zu Überlebenszeiten bei AS-Patienten mit und ohne Strahlentherapie
- (217) Kaul A. Biokinetic Models and Data. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 53-67.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Biokinetik inkorporierter Radionuklide
- (218) Keitel W. Qualitätsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: Basis für weitere Aufgaben. Z Rheumatol 1998; 57(5):355-357.  
**Kommentar:** Stellungnahme der Fachgesellschaft mit Qualitätsempfehlungen und Entwicklungsperspektiven [Stand 1998]
- (219) Kellerer A, Spiess H, Stefani FH. Schlußbericht: Untersuchung über die strahlenbiologische Wirkung von Radium-224; Berichtszeitraum 1.11.1996 - 30.9.1998. München: Ludwig Maximilians-Universität, 1998.  
**Kommentar:** Epidemiologische Studie [Stand 1998]
- (220) Kellerer A, Spiess H. Schlußbericht: Untersuchung über strahlenbiologische Wirkungen von Radium-224; Berichtszeitraum 1.7.1999 - 1.3.2002. München: Ludwig-Maximilians-Universität, 2002.  
**Kommentar:** Epidemiologische Studie [Stand 2002]
- (221) Kellerer AM, Spiess H, Chmelevsky D. Dose and dose-rate dependence for bone sarcomas in radium-224 patients. Int J Radiat Biol 1990; 58(5):864-866.  
**Kommentar:** Zwischenbericht der beobachteten unerwünschten Wirkungen der [224Ra]Radium-Applikation; zu den dort zitierten und

- zusammengefaßten Studien sei auf die Einzelauswertungen der Autoren Mays, Spiess, Chmelevsky und Kellerer verwiesen.
- (222) Kellermann P. Erfolge und Gefahren bei der Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium X. Berlin, Humboldt-U., Med. Fak., Diss. vom 9. Dez. 1968 ed. Berlin: 1968.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (223) Kennedy LG. Disease and outcome indices/instruments for the spondylarthropathies. In: Calin A, Taurog JD, (Editors). The spondylarthritides. New York: Oxford University Press, 1998: 239-250.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Outcomeparameter der AS
- (224) Kepp RK, Hofmann D. Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Thorium-X für die zusätzliche Allgemeinthherapie metastatischer Tumoren. Strahlentherapie 1956; 100:358-365.  
**Kommentar:** Frühe, tierexperimentelle Arbeit zum Einsatz von Thorium-X bei metastisierenden Tumoren
- (225) Keyser FD, Mielants H, Veys EM. Current use of biologicals for the treatment of spondyloarthropathies. Expert Opin Pharmacother 2001; 2(1):85-93.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zum Einsatz von "Biologicals" bei Spondylarthritiden [Stand 2001]
- (226) Keysser M. Medikamentöse Therapie und Strahlentherapie der Spondylitis ankylosans. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 207-222.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Therapieoptionen bei der AS
- (227) Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. J Rheumatol 1981; 8(1):86-90.  
**Kommentar:** Überlebenszeitanalyse nach Kaplan/Meier für eine Kohorte von 56 Patienten
- (228) Khan MA. A worldwide overview: the epidemiology of HLA-B27 and associated spondylarthritides. In: Calin A, Taurog JD, (Editors). The spondylarthritides. New York: Oxford University Press, 1998: 17-26.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über die Epidemiologie der HLA-B27-assozierten Spondylarthritiden
- (229) Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical aspects. In: Calin A, Taurog JD, (Editors). The spondylarthritides. New York: Oxford University Press, 1998: 27-40.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über klinische Aspekte der AS
- (230) Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 3:iii3-iii7.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Diagnose und Behandlung bei AS
- (231) Kinsella TD, MacDonald RF, Johnson LG. Ankylosing spondylitis: a late re-evaluation of 92 cases. Can Med Assoc J 1966; 95(1):1-9.  
**Kommentar:** Retrospektive Studie nach Strahlentherapie bei AS; keine Katamnese-daten zur Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid
- (232) Kleinerman RA, Littlefield LG, Tarone RE, Machado SG, Blettner M, Peters LJ et al. Chromosome aberrations in peripheral lymphocytes and radiation dose to active bone marrow in patients treated for cancer of the cervix. Radiat Res 1989; 119(1):176-190.  
**Kommentar:** Nebenwirkungen einer Strahlentherapie bei Cervix-Carcinomen; AS-Patienten als Kontrollgruppe; keine Katamnese-daten zur Behandlung mit [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid
- (233) Klemm C, Michel K, Rose E, Meringdal J. Speicherung und Ausscheidung von Radium 224 (Thorium X) während der Behandlung der ankylosierenden Spondylitis. Z Rheumaforsch 1970; 29(7):234-240.  
**Kommentar:** Untersuchung zur Speicherung und Ausscheidung von [<sup>224</sup>Ra]Radium bei 2 AS-Patienten
- (234) Knop J, Stritzke P, Heller M, Redeker S, Crone-Munzebrock W. Ergebnisse einer Radium224-Therapie der ankylosierenden Spondylitis (M.Strümpell-Marie-Bechterew). Z Rheumatol 1982; 41(6):272-275.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (235) Knüsel O. Physikalisch-balneologische Therapie und Rehabilitation bei der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 223-234.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über physikalische und balneologische Therapie- und Rehabilitationsmaßnahmen bei AS
- (236) Kny W, Thies HO. Untersuchungen zur Frage der Einwirkung des Peteosthors auf die Leberfunktion. Ther Gegenw 1951;14-16.  
**Kommentar:** Erfahrungsbericht über den klinischen Einsatz von Peteosthor bei 9 Patienten und kleinere, tierexperimentelle Arbeit
- (237) Koch W. Die Verteilung von Peteosthor und seiner Hauptbestandteile Thorium X und Platin im heranwachsenden Organismus und der Einfluß von Thorium X auf das Fugenwachstum beim jugendlichen Kaninchen. Strahlentherapie 1951; 85:253-289.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Kontraindikationen unter der [<sup>224</sup>Ra]Radiumtherapie
- (238) Koch W. Nil nocere!: Zur Frage der Petheosthorschädigungen (Eine Erwiderung auf die Arbeit von E.L. Schäfer und H. Greuel). Münchener Medizinische Wochenschrift 1952; 94:1680-1683.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu unerwünschten Strahleneffekten unter der Radiumtherapie
- (239) Koch W, Reske W. Die Ergebnisse der intravenösen Thorium X-Behandlung bei der Spondylarthritis ankylopoetica (M.Bechterew). Strahlentherapie 1952;(87):439-457.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7

- (240) Koch W. Neuere Ergebnisse der Radioisotopen-Anwendung in der Orthopädie. Verh Dtsch Orthopädischen Ges 1954;320-326.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (241) Koch W. Ergebnisse einer zwanzigjährigen parenteralen Thorium-X-Therapie der knöchern-entzündlichen Wirbelsäulenversteifung (Morbus Bechterew) ankylosierende Spondylitis. Verh Dtsch Ges Rheumatol 1969; 1:132-140.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (242) Koch W. Indikationsstellung und Ergebnisse einer Radium-224-(ThoriumX-)Therapie der Spondylitis ankylopoetica (Sp.a.). Z Orthop Ihre Grenzgeb 1978; 116(4):608-616.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (243) Koch W. Indication for 224-Ra-Therapy in ankylosing spondylitis. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 21-29.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zum klinischen Einsatzbereich von [<sup>224</sup>Ra]Radium [Stand 1978]
- (244) Koch W. Indikationsstellung und Ergebnisse einer Radium-224-(ThoriumX-)Therapie der Spondylarthritis ankylopoetica. Der Nuklearmediziner 1979; 4(2):284-291.  
**Kommentar:** Expertenmeinung über klinikeigene Erfahrung zum Einsatz von [<sup>224</sup>Ra]Radium mit allgemeinen Angaben zur Ansprechrate bei 179 Patienten
- (245) Koh WH, Pande I, Samuels A, Jones SD, Calin A. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 1997; 24(11):2158-2161.  
**Kommentar:** Evaluationsstudie zur therapeutischen Wirkung von Amitriptylin bei AS
- (246) Kranefeld A. Ein Modell für die altersabhängige Verteilung von Edelgasen im Körper zur Anwendung in der Dosimetrie inhalierter Radionuklide. In: Lengfelder E, Pflugbeil S, Köhnlein W, (Editors). Gesundheitliche Risiken und Folgen des Uranbergbaues in Thüringen und Sachsen; Proceedings; 2. Jahrestagung der Gesellschaft für Strahlenschutz e.V. Dresden 1993. München: MMV Medizin Verlag, 1995: 61-77.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Verteilung von Radon im Organismus
- (247) Kreuzer M. Lungenkrebsrisiko durch Radon in Wohnungen - derzeitiger Kenntnisstand aus epidemiologischen Studien. 3, 3-6. 2000. Umweltmedizinischer Informationsdienst.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Risiko der Radontherapie
- (248) Kriehuber R. Kurze Einführung in die Strahlenbiologie. AG Molekulare Strahlenbiologie. 1-3-2001.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Strahlenbiologie
- (249) Kröger S, Sawula JA, Klutmann S, Brenner W, Bohuslavizki KH, Henze E et al. Wirksamkeit der Radiosynoviorthese bei degenerativ-entzündlichen und chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Nuklearmedizin 1999; 38(7):279-284.  
**Kommentar:** Klinische Studie zur Radiosynoviorthese; Behandlungsdaten lediglich zu 4 AS-Patienten mit Injektion von vermutlich 186Rhenium und/oder 90Yttrium
- (250) Kuni H. Die Bewertung von Alpha- und Neutronenstrahlen bei der Berechnung der Äquivalentdosis. In: Lengfelder E, Wendhausen H, (Editors). Neue Bewertung des Strahlenrisikos, Niedrigdosis-Strahlung und Gesundheit. München: MMV Medizin Verlag, 1993: 19-27.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation Strahlenschutzaspekte bei  $\alpha$ -Strahlung und Arzneimittelsicherheit
- (251) Kutz G. Zur Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium-X. Frankfurt, Med. Fak., Diss. vom 25. Okt. 1957 ed. Oberursel/Taunus: 1957.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (252) Kutz G. Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung mit Thorium-X. Z Orthop 1963; 97:474-482.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (253) Laasila K, Leirisalo-Repo M. Side Effects of Sulphasalazine in Patients with Rheumatic Diseases or Inflammatory Bowel Disease. Scand J Rheumatol 1994; 23(6):338-340.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
- (254) Lange U. Neue Erkenntnisse zum Knochenstoffwechsel bei ankylosierender Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 189-206.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Knochenstoffwechsel bei der AS
- (255) Langer HE. Sulfasalazin-Studien - M. Bechterew und Spondarthritis. 6-1-2002.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über klinische Studien zur Wirksamkeit von Sulfasalazin bei der AS
- (256) Laschner W, Arnold W. Zur Therapie der Spondylitis ankylopoetica (Indikationen zur Thorium-X-Therapie). Beitr Orthop Traumatol 1971; 18(1):24-26.  
**Kommentar:** Ältere, narrative Übersichtsarbeit
- (257) Laschner W. Ergebnisse und Komplikationen der Thorium-X-Behandlung bei Morbus Bechterew. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1973; 111(5):743-748.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (258) Lassmann M, Nosske D, Reiners C. Therapy of ankylosing spondylitis with (224)Ra-radium chloride: dosimetry and risk considerations. Radiat Environ Biophys 2002; 41(3):173-178.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Dosimetrie und Risikoabwägung bei der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Chlorid-Behandlung der AS;

- tabellarische Auflistung von Organdosen und anderweitigen Daten zur Wirksamkeitsbeschreibung
- (259) Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1980; 9(3):145-147.  
**Kommentar:** Katamnesestudie zum Überleben bzw. zu Überlebenszeiten bei AS-Patienten, größtenteils nach Strahlentherapie
- (260) Lehtinen K. Working ability of 76 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1981; 10(4):263-265.  
**Kommentar:** Studie zur Krankheitslast (Gesundheitsökonomie)
- (261) Lemmel EM. Die Therapie des Morbus Bechterew mit Radium-224-Chlorid. *Bechterew-Brief* 2000; 21(80):10-12.  
**Kommentar:** Laienorientierte Information zur Radiumchloridbehandlung, Publikation der organisierten Selbsthilfe
- (262) Lemmel EM. Medizinisches Sachverständigen-Gutachten zum Zulassungsantrag [224Ra]Radiumchlorid zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis. 110. 28-2-2000. Max Grundig Klinik, Bühl.  
**Kommentar:** Persönliche Mitteilung
- (263) Lemmel EM. Diagnose und Therapie der ankylosierenden Spondylitis. *Osteoporose & Rheuma Aktuell* 2003; 1:28-31.  
**Kommentar:** Expertenmeinung zur Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid
- (264) Lengfelder E. Radioaktive Quellen. In: Lengfelder E, (Editor). *Strahlenwirkung; Strahlenrisiko; Daten, Bewertung und Folgerungen aus ärztlicher Sicht*. Landsberg: ecomed Verlagsgesellschaft mbH, 1990: 77-79.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zum Risiko/Nutzen/Verhältnis der Radonanwendung
- (265) Leonard A, Decat G, Leonard ED, Wambersie A, Renard J. Chromosome aberrations in patients irradiated for pelvic tumours. *Strahlenther Onkol* 1987; 163(12):795-799.  
**Kommentar:** Untersuchung zu Chromosomen-Aberrationen nach Strahlentherapie; Vergleich zu AS-Patienten nach Strahlentherapie
- (266) Lewis CA, Smith PG, Stratton IM, Darby SC, Doll R. Estimated radiation doses to different organs among patients treated for ankylosing spondylitis with a single course of X rays. *Br J Radiol* 1988; 61(723):212-220.  
**Kommentar:** Katamnesestudie zu Organ-Strahlendosen; insbesondere Knochenmarksdosen bei AS-Patienten nach Strahlentherapie einschließlich Monte-Carlo-Simulation
- (267) Lind-Albrecht G. Einfluß der Radonstollentherapie auf Schmerzen und Verlauf der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew); eine randomisierte prospektive Studie. Mainz, Univ., Diss., 1994 ed. 1994.  
**Kommentar:** Dissertation; Radoninhalation; standardisierte Detailauswertung
- (268) Liprandi D. Le traitement de la Spondylarthrite Ankylosante par le Thorium X (Ra-224). Medizinische Fakultät der Universität Marseille, Dissertation ed. 1976.  
**Kommentar:** Dissertation, strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (269) Liska G. Die Spondylarthrits ankylopoetica und ihre Behandlung mit Thorium-X; Nachuntersuchungen an Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik Würzburg. Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, Dissertation ed. 1980.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7; Dissertation
- (270) Little MP, Weiss HA, Boice JD, Jr., Darby SC, Day NE, Muirhead CR. Risks of leukemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and in patients treated for ankylosing spondylitis. *Radiat Res* 1999; 152(3):280-292.  
**Kommentar:** Epidemiologische Studie zum Risiko einer strahleninduzierten Leukämie bei japanische Atombomben-Überlebenden; Patientinnen mit Cervix-Carcinomen und AS-Patienten
- (271) Lloyd RD, Mays CW, Taylor GN, Atherton DR, Bruenger FW, Jones CW. Radium-224 retention, distribution, and dosimetry in beagles. *Radiat Res* 1982; 92(2):280-295.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Arbeit (Hundemodell) zur Biokinetik von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (272) Lord BI, Molineux G, Humphreys ER, Stones VA. Long-term effects of plutonium-239 and radium-224 on the distribution and performance of pluripotent haemopoietic progenitor cells and their regulatory microenvironment. *Int J Radiat Biol* 1991; 59(1):211-227.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Studie zum Einfluss von [<sup>224</sup>Ra]Radium auf die Hämatopoese
- (273) Louyot P, Montet Y, Legras J, Diebold P, Pourel J. Premiers essais de traitement des rhumatismes inflammatoires par injection intra-articulaire de radium 224 (Thorium) [1st trials of treating inflammatory rheumatism by intra-articular injection of radium 224 (thorium)]. *J Belge Rhumatol Med Phys* 1969; 24(6):265-272.  
**Kommentar:** Erfahrungsbericht über den frühen, intraartikulären Einsatz von [<sup>224</sup>Ra]Radium bei AS (2 Fälle)
- (274) Luz A, Müller WA, Gössner W, Hug O. The dependence of late effects in mice on the temporal distribution of skeletal doses from 224Ra and 227Ra. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). *Biological Effects of 224-Ra*. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 135-148.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Faktorenabhängigkeit der Osteosarkominduktion unter [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (275) Luz A. Zur Pathogenese des strahleninduzierten Osteosarkoms. München: Technische Universität München, Abteilung für Pathologie des Instituts für Biologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH München, 1980.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Studie zur Osteosarkominduktion durch Radium

- (276) Luz A, Gössner W, Heuck F. Bone. In: Scherer E, Streffer C, Trott K-R, (Editors). Radiopathology of Organs and Tissues. Essen, London: Springer-Verlag, 1991: 67-111.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Ätiologie der strahleninduzierten Knochensarkome
- (277) Mach J. Zum Vorkommen der Spondylarthritis ankylopoetica beim weiblichen Geschlecht. Beitr Orthop Traumatol 1974; 21(5):241-247.  
**Kommentar:** Studie zu geschlechtsspezifischen Unterschieden der AS (klinische Epidemiologie der AS)
- (278) Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (Basri): a new, validated approach to disease assessment. Arthritis Rheum 1998; 41(12):2263-2270.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Validität vom BASRI als radiographischer Scoring-Methode
- (279) Maksymowych WP. Novel therapies in the treatment of spondyloarthritis. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11(7):937-946.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu neuen Therapieoptionen bei AS [Stand 2002]
- (280) Maksymowych WP, Breban M, Braun J. Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work? Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(4):619-630.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über medikamentöse Therapieoptionen bei AS mit Schwerpunkt auf Sulfasalazin
- (281) Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, Leclercq S, Chiu P, Yan A et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2002; 46(3):766-773.  
**Kommentar:** Randomisierte, klinische Studie zum Vergleich zweier Dosierungen des Biophosphonats Pamidronat bei NSAID-refraktärer AS
- (282) Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. J Rheumatol 2003; 30(6):1356-1363.  
**Kommentar:** Kanadische Behandlungsempfehlungen zur medikamentösen Therapie der AS, insbesondere zu TNF? -Antagonisten
- (283) Malatova I, Thomas J, Dvorak V, Lenger V, Kofranek V, Pifflova L. Kinetics of <sup>226</sup>Ra, <sup>224</sup>Ra and their decay products in mice. In: Bujdoso E, (Editor). Health physics problems of internal contamination; Proceedings of the IRPA second European Congress on Radiation Protection. Budapest: Akademiai Kiado, 1973: 175-180.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Datenlage zur Osteosarkominduktion von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (284) Mariacher-Gehler S, Wyss-Nather A, Aeschlimann AG. Physiotherapie bei entzündlichen Rheumatismus. Ther Umsch 2001; 58(8):503-508.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über physikalische Therapiemaßnahmen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einschließlich AS
- (285) Marquart KH, Bössner W. Histopathology of early effects of <sup>224</sup>Ra on bone tissue. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of <sup>224</sup>-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 149-157.  
**Kommentar:** Studie zur Histopathologie und ultrastrukturelle Veränderungen unter [<sup>224</sup>Ra]Radiumtherapie
- (286) Marshall JH, Groer PG, Schlenker RA. Dose to endosteal cells and relative distribution factors for radium-224 and plutonium-239 compared to radium-226. Health Phys 1978; 35(1):91-101.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit und eigene Berechnungen zur Biodistribution von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (287) Martin J, Bertrand A. Methodological aspect of epidemiological inquiries in clinical radiobiology. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of <sup>224</sup>-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 210-211.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Stellung epidemiologischer Studien zur Risikoabschätzung von Strahlen
- (288) Mau W, Meran JG, Langer HE. Fortschritte in der Therapie der Spondarthritis. Wien Med Wochenschr 1990; 140(12):338-342.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit zur Behandlung von Spondarthritis; bezüglich Radium-Chlorid-Behandlung wird auf Schilling (1981) und Wick und Gössner (1983) verwiesen
- (289) Mauer EF. The toxic effects of phenylbutazone (Butazolidin). N Engl J Med 1955; 253(10):404-410.  
**Kommentar:** Kasuistik mit Literaturübersicht zu unerwünschten Wirkungen der Phenylbutazon-Behandlung [Stand 1955]
- (290) Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. Br J Rheumatol 1996; 35(8):767-770.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zur intraartikulären Injektion von Prednisolon bei AS
- (291) Mays CW. Cancer induction in man from internal radioactivity. Health Phys 1973; 25(6):585-592.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit als Hintergrundinformation
- (292) Mays CW. Round table discussion I; Risk evaluation of ankylosing spondylitis therapy. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of <sup>224</sup>-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 215-222.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Stellung epidemiologischer Studien zur Risikoabschätzung von Strahlen

- (293) Mays CW, Spiess H. Bone sarcoma risks to man from 224-Ra, 226-Ra und 239-Pu. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. The Hague/Boston: Martinus Nijhoff Medical Division The Hague/Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 168-181.  
**Kommentar:** Kohortenstudie (Induktion von Neoplasien)
- (294) Mays CW. Addendum to the previous paper: Risk to bone from present 224-Ra therapy. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-RA. The Hague/Boston: Martinus Nijhoff Medical Division The Hague/Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 37-43.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Einschätzung der Kohorte unter Risiko ([<sup>224</sup>Ra]Radium-Exposition)
- (295) Mays CW. Die Wirkung von Radium-224 bei Kindern und Erwachsenen. Monatsschrift für Kinderheilkunde 1980; 128(9):595-597.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Strahlenschäden bei Exposition mit [<sup>224</sup>Ra]Radium im Kindes- und Jugendalter
- (296) Mays CW, Spiess H, Chmelevsky D, Kellerer A. Bone sarcoma cumulative tumor rates in patients injected with 224Ra. Strahlentherapie [Sonderb ] 1985; 80:27-31.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (297) Mays CW. Alpha-particle-induced cancer in humans. Health Phys 1988; 55(4):637-652.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über negative Strahlenwirkung nach Inkorporation von Alpha-Strahlen
- (298) Märker-Hermann E, Sucke B, Meyer zum Buschenfelde KH. Neue Aspekte zur Pathogenese des Morbus Bechterew. Z Rheumatol 1996; 55(1):4-18.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zur Pathogenese der AS
- (299) Märker-Hermann E. Zur Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 23-41.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Suszeptibilitätsfaktoren der AS
- (300) Merkesdal S, Ruof J. Betrachtungen zur Kosteneffektivität der Therapie mit TNF-alpha blockierenden Substanzen bei Patienten mit chronischer Polyarthrit. Z Rheumatol 2002; 61 Suppl 2:II29-II32.  
**Kommentar:** Kosteneffektivitätsstudie zum Einsatz von TNF?-blockierenden Substanzen
- (301) Michel BA. Epidemiologie. In: Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K, (Editors). Rheumatologie in Praxis und Klinik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000: 21-26.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation über besondere Aspekte der Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen
- (302) Miehle W. Systemische entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen, Spondylarthritiden, Spondylitis ankylosans. In: Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K, (Editors). Rheumatologie in Praxis und Klinik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000: 629-679.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Krankheitsbild der AS
- (303) Mohr W. Pathomorphologie der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 43-68.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Pathomorphologie der AS
- (304) Mole RH. Concluding remarks. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 230-232.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum internationalen Stand der Diskussion zur [<sup>224</sup>Ra]Radiumanwendung [Stand 1978]
- (305) Mole RH, Major IR. Myeloid leukaemia frequency after protracted exposure to ionizing radiation: experimental confirmation of the flat dose-response found in ankylosing spondylitis after a single treatment course with X-rays. Leuk Res 1983; 7(2):295-300.  
**Kommentar:** Tierversuchsstudie
- (306) Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. J Clin Oncol 1997; 15(7):2728-2735.  
**Kommentar:** Klinische Studie zu Früh- und Spätkomplikationen nach Strahlentherapie; Daten zu 8 AS-Patienten
- (307) Moser H, Schoen E. Neue Untersuchungsergebnisse mit Thorium X am menschlichen Gewebe. Strahlentherapie 1952; 86:589-601.  
**Kommentar:** Dosimetrische Untersuchung zur Organverteilung von Radium224
- (308) Mönig H, Pohlit W, Sattler EL. I. Einleitung: Dosisabschätzung mit Hilfe der Biologischen Dosimetrie; Einführung zum Begriff "Biologische Dosimetrie" ionisierender Strahlung. In: Bundesamt für Zivilschutz, (Editor). Zivilschutz-Forschung; Biologische Dosimetrie; Schriftenreihe der Schutzkommission beim Bundesminister des Innern; Band 12. Bonn: Max Schick GmbH, München, 1993: 11-22.  
**Kommentar:** Übersicht über die Methodik der biologischen Dosimetrie
- (309) Muggenburg BA, Hahn FF, Griffith WC, Jr., Boecker BB, Lloyd RD. The biological effects of 224Ra injected into dogs. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 299-305.  
**Kommentar:** Tierversuchsstudie zu Wirkungen und Nebenwirkungen von [<sup>224</sup>Ra]Radium bei Hunden
- (310) Muggenburg BA, Hahn FF, Griffith WC, Jr., Lloyd RD, Boecker BB. Discussion: Session: Animal studies in comparison with the human situation. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). Health Effects of Internally Depos-

- ited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium. Proc. of an Int. Seminar held in Heidelberg, Germany, 18 - 21 April 1994. Singapore: World Scientific, 1995: 349.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur internationalen Diskussion über Wertigkeit tierexperimenteller Studien zur Risikoabschätzung von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (311) Muggenburg BA, Hahn FF, Griffith WC, Jr., Lloyd RD, Boecker BB. The biological effects of radium-224 injected into dogs. Radiat Res 1996; 146(2):171-186.  
**Kommentar:** Tierversuchsstudie zu Wirkungen und Nebenwirkungen von [<sup>224</sup>Ra]Radium bei Hunden
- (312) Müller D. Die 5-jährige Verlaufskontrolle der Radium-Behandlung (224 Ra) bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetika unter besonderer Berücksichtigung der Szintigrafie. Leipzig, Univ., Dissertation ed. 1993.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (313) Müller K. Panmyelopathie und Myelofibrose nach Behandlung mit Thorium X (Peteosthor). Medizinische Monatsschrift 1960; 14(4):241-243.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Risiken der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Exposition (n=2 Personen)
- (314) Müller WA, Luz A. The osteosarcomogenic effectiveness of the short-lived 224Ra compared with that of the long-lived 226Ra in mice. Radiat Res 1977; 70(2):444-448.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Studie zur Osteosarkominduktion durch [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (315) Müller WA, Gössner W, Hug O, Luz A. Late effects after incorporation of the short-lived alpha-emitters 224Ra and 227Th in mice. Health Phys 1978; 35(1):33-55.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Studie zur Induktion von Osteosarkomen unter [<sup>224</sup>Ra]Radiumgabe
- (316) Müller WA. Epidemiologische Erhebungen über Spätschäden bei mit Radium-224 behandelten Personen. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1978; 116(4):619-621.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (317) Müller WA, Luz A, Linzner U. Influence of dose rate and irradiation period on the induction of bone tumours after low radium-224 doses in mice. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 307-312.  
**Kommentar:** Tierversuchsstudie
- (318) Nekolla EA, Chmelevsky D, Kellerer A, Spiess H. Malignancies in patients treated with Ra-224. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 243-249.  
**Kommentar:** Zwischenbericht einer laufenden epidemiologischen Studie; Vergleiche Nekolla et al., 1999
- (319) Nekolla EA, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Eder E, Spiess H. Malignancies in patients treated with high doses of radium-224. Radiat Res 1999; 152(6 Suppl):S3-S7.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (320) Nekolla EA, Kreisheimer M, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Gössner W, Spiess H. Induction of malignant bone tumors in radium-224 patients: risk estimates based on the improved dosimetry. Radiat Res 2000; 153(1):93-103.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (321) Nothdurft W. Bone Marrow. In: Scherer E, Streffer Ch, Trott K-R, (Editors). Radiopathology of Organs and Tissues. Essen; London: Springer-Verlag, 1991: 113-169.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Radiobiologie der Leukämie
- (322) Nüsslin F, Hassenstein E. Die Gonadenbelastung bei der Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen. I. Degenerative Gelenkerkrankungen. Strahlentherapie 1976; 151(5):409-416.  
**Kommentar:** Klinische Studie zur Gonadenbelastung nach Strahlentherapie; Daten unter anderem zu AS-Patienten
- (323) O'Duffy EK, Clunie GP, Lui D, Edwards JC, Ell PJ. Double blind glucocorticoid controlled trial of samarium-153 particulate hydroxyapatite radiation synovectomy for chronic knee synovitis. Ann Rheum Dis 1999; 58(9):554-558.  
**Kommentar:** Fallserie zur Radiosynoviorthese bei drei AS-Patienten
- (324) Oberhausen E. Die Strahlendosis und deren zeitlicher Verlauf nach Inkorporation von Radium 226 und Radium 224 (ThX-Therapie). In: Muth H, Deutsche Gesellschaft für Biophysik, (Editors). Biophysikalische Probleme der Strahlenwirkung. Stuttgart: Thieme Verlag, 1966: 22-25.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation mit Modellierung zur Dosisverteilung von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (325) Ott VR. La thérapeutique actuelle de la spondylarthritis ankylosante (Pelvi-spondylite rhumatismale) [Current therapy of ankylosing spondylarthritis (rheumatismal pelvi-spondylitis)]. Rev Med Suisse Romande 1971; 91(7):469-482.  
**Kommentar:** Französische Übersichtsarbeit mit Angaben zur Thorium-X und Radontherapie bei AS
- (326) Papke K, Kellerer A, Korber D, Nekolla EA, Roedler-Vogelsang T, Spiess H. Mammary carcinomas in patients treated with Ra-224. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 249-254.  
**Kommentar:** Kohortenstudie (Risiko)
- (327) Papworth D, Vennart J. Radiation-induced leukaemia in spondylitics: dose-response relationships. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 285(6336):209-210.

- Kommentar:** "Letter" über strahleninduzierte Leukämie bei AS-Patienten
- (328) Parkin A, Robinson PJ, Hickling P. Regional lung ventilation in ankylosing spondylitis. *Br J Radiol* 1982; 55(659):833-836.  
**Kommentar:** Klinische Studie mit Kontrollgruppe( kleines Kollektiv: 27 Patienten und 18 Kontrollen) zum Aspekt der regionalen Lungendurchblutung; Hintergrundinformation zur Risikoabschätzung der Radoninhalation
- (329) Pfaller W. Subzelluläre Veränderungen der Nebennierenrinde nach Inhalation von 222 Radon. *Zeitschrift für Baeder- und Klimaheilkunde* 1979; 26:384-390.  
**Kommentar:** Kleine, tierexperimentelle Studie (12 Tiere) zur Glukokortikoid-Ausschüttung unter [<sup>222</sup>Rn]Radon-Einwirkung
- (330) Pohl-Rueling J, Lettner H, Hofmann W, Eckl P, Haas OA, Obe G et al. Chromosomal aberrations of blood lymphocytes induced in vitro by radon-222 daughter alpha-irradiation. *Mutat Res* 2000; 449(1-2):7-19.  
**Kommentar:** Arbeit zu Chromosomenaberrationen unter Radon
- (331) Pohl-Rüling J, Fischer P, Pohl E. Dependence between internal dose due to the inhalation of 222Rn and its daughters, and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes. In: Bujdoso E, (Editor). *Health physics problems of internal contamination; Proceedings of the IRPA second European Congress on Radiation Protection*. Budapest: Akademiai Kiado, 1973: 125-128.  
**Kommentar:** Studie zu strahleninduzierte Chromosomenaberrationen unter Radonexposition
- (332) Pohl-Rüling J, Fischer P, Pohl E. Chromosomenaberrationen nach Inhalation von 222-Radon und seinen Zerfallsprodukten. *Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde* 1979;(26):437-443.  
**Kommentar:** Chromosomenaberrationen unter [<sup>222</sup>Rn]Radonexposition
- (333) Pohl E. Physikalische Grundlagen der Radontherapie: Organ- und Gewebedosen und ihre Bedeutung für Patient und Personal. *Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde* 1979;(26):370-379.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Radontherapie - Verfahrensbeschreibung
- (334) Pratzel HG. Die klinische Wirksamkeit von Radonbädern ist bewiesen. *Heilbad & Kurort* 1992; 44(11-12):343-347.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation Radonbalneotherapie - schematische Darstellung einer Doppelblindanordnung zur Überprüfung von Heilwässern
- (335) Pratzel HG, Legler B, Aurand K, Baumann K, Franke T. Wirksamkeitsnachweis von Radonbädern im Rahmen einer kurortmedizinischen Behandlung des zervikalen Schmerzsyndroms. *Phys med rehabil kurortmed* 1993; 3:76-82.  
**Kommentar:** Kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Radon (nicht bei AS)
- (336) Priest ND. Discussion: Closing Lecture. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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: 431.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der internationalen Diskussion über Risikoabschätzung der Alpha-Strahlung
- (337) Priest ND. Risk estimates for high LET  $\alpha$ -irradiation of skeletal tissues: problems with current methods? In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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: 423-429.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über die Risikoabschätzung der Alpha-Strahlung für das Skelett-System
- (338) PRODIGY. Guidance - Ankylosing spondylitis. 1-54. 2002.  
**Kommentar:** Leitlinie [Update Januar 2003]
- (339) Prüfert U, Pirich Ch, Aiginger H, Havlik E, Sinzinger H, Angelberger P. Radiation synovectomy with dysprosium-165 ferric-hydroxide - Monitoring of biodistribution and biokinetics with a shadow shield whole-body counter. *Proceedings*. P-7-58, 1-25. 2002. www.IRPA.net.  
**Kommentar:** Dosimetrische Arbeit zum Ausmaß des leakage bei der Synoviorthese
- (340) Przyborowski S. Strahlenbelastung durch Radon-Folgeprodukte; Größen, Einheiten, Dosisfaktoren, Grenzwerte. Berlin-Karlshorst: Report des Staatlichen Amtes für Atomsicherheit und Strahlenschutz der DDR ; 356, 1987.  
**Kommentar:** Arbeit zu den speziellen Größen und Einheiten zur Abschätzung des Strahlenrisikos
- (341) Rabenseifner L, Wick R. Spätergebnisse nach Radium 224-Behandlung bei ankylosierender Spondylitis. *Aktuelle Rheumatologie* 1986; 11(6):223-226.  
**Kommentar:** Klinischer Erfahrungsbericht mit der [<sup>224</sup>Ra]Radiumbehandlung bei AS auf der Basis von 17 Patienten ohne erkennbare Systematik der Datenevaluation
- (342) Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med* 1977; 297(11):572-576.  
**Kommentar:** Große Kohortenstudie mit Angaben von altersadjustierten Mortalitätsraten bei AS-Patienten
- (343) Rajewsky B. Untersuchungen zum Problem der Radiumvergiftung; I. Toxische Mengen des in den menschlichen Körper eingeführten Radiums. *Strahlentherapie* 1932; 45:703-713.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Verträglichkeit einer [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie
- (344) Rajewsky B, Muth H. Untersuchungen zum Problem der Radiumvergiftung; VI. Die Ausscheidung radioaktiver Substanzen aus dem menschlichen Körper. *Strahlentherapie* 1952; 88:261-275.

- Kommentar:** Hintergrundinformation zu deterministischen Strahlenschäden durch Radium
- (345) Rautenstrauch J. Alte Mythen und neue Therapie, Morbus Bechterew; Frauen erkranken inzwischen ebenso häufig wie Männer. Die Blockade des Zytokins Tumor-Nekrose-Faktor-alpha erweist sich als effektive Behandlungsoption. Deutsches Ärzteblatt 2002; Jg.99(14):A 910-A 911.  
**Kommentar:** Narrative Übersicht über neue Aspekte in der AS-Therapie [Stand 2002]
- (346) Recordier AM, Roux H. Le traitement de la spondylarthrite ankylosante par l'ixthor; [Treatment of ankylosing spondylitis with thorium X]. Rheumatologie 1977; 29(10):361-363.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (347) Recordier AM, Roux H. Le traitement de la spondylarthrite ankylosante par l'ixthor; [Treatment of ankylosing spondylarthritis with thorium X]. Rhumatologie 1977; 29(7):265-267.  
**Kommentar:** Erfahrungsbericht Dosis-Findung bei der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie (n=29 Personen)
- (348) Redeker S, Crone-Munzebrock W, Weh L, Montz R. Szintigraphische, radiologische und klinische Ergebnisse nach erfolgter Radium 224-Therapie bei 53 Patienten mit Spondylitis ancylosans. Beitr Orthop Traumatol 1982; 29(4):218-223.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (349) Reiners C. Gutachterliche Stellungnahme zu [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid: Wirksamkeit/Nebenwirkungen. 14-2-2000. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg.  
**Kommentar:** Persönliche Mitteilung
- (350) Reiners C. Gutachterliche Stellungnahme zu [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid: Pharmakokinetik/Strahlenexposition. 14-2-2000. Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg.  
**Kommentar:** Persönliche Mitteilung
- (351) Reiners C, Braun J. Therapie der Spondylitis ankylosans mit (224-Ra)-Radiumchlorid. Der Nuklearmediziner 2001; 24(2):105-109.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit, z. T. Formulierung von Behandlungsleitlinien
- (352) Reinwald AK, Reinwald H. Ergebnisse in der Behandlung des Morbus Bechterew nach einmaliger Thorium-X-Therapie. Leipzig: Karl-Marx-Universität, 1982.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (353) Reisner K. Roentgendiagnostik und Strahlentherapie des Morbus Bechterew. Therapiewoche 1979; 29(7):986-994.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über die Therapieerfahrung mit Röntgenbestrahlung und Radon bei der AS
- (354) Reske W. Behandlungs- und Nachuntersuchungsergebnisse bei mit Thorium X behandelten Bechterewkranken. Medizinische Klinik 1952; 47(281):282.  
**Kommentar:** Zusammenfassung der Arbeit: Koch, W.; Reske W. 1951; identische Zahl an Patienten / identischer Untersuchungszeitpunkt; strukturierte Auswertung liegt vor
- (355) Richardson DB, Wing S, Hoffmann W. Cancer risk from low-level ionizing radiation: the role of age at exposure. Occup Med 2001; 16(2):191-218.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methodik epidemiologischer Erhebungen bei Strahlenexposition im Niedrig-Dosis-Bereich
- (356) Riede D. Radiumchlorid bei der Spondylitis ankylosans. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2001; 139(2):M32.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit
- (357) Roehner A. Untersuchungen zur Entzündungsaktivität bei Rheumatoid Arthritis und Spondylitis ankylosans und ihre Beeinflussbarkeit durch eine Radon-CO<sub>2</sub>-Bäderkur. Berlin: Akad. für Ärztliche Fortbildung der DDR, 1990.  
**Kommentar:** Dissertation zum Zusatzeffekt der Radonbäder
- (358) Rosen P. X-radiation carcinogenesis in humans. Med Hypotheses 1985; 16(1):33-37.  
**Kommentar:** Hypothesengenerierung der Two-Hit-Theorie zur strahleninduzierten Tumorinduktion bei der AS
- (359) Roux F, Cost J. Bilan des traitements isotopiques generaux dans la spondylarthrite ankylosante (Spa); [Systemic radionuclide therapy in ankylosing spondylitis]. Rheumatologie 1983; 35(2):167-168.  
**Kommentar:** Klinischer Erfahrungsbericht über den früheren Einsatz von [<sup>224</sup>Ra]Radium in Frankreich
- (360) Roux H, Schiano A, Kiprandi D, Serratrice G, Paulin R, Roux F. Notre experience du 224Ra dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 212-214.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Stellung epidemiologischer Studien zur Risikoabschätzung von Strahlen
- (361) Rowland R. Discussion: Session Epidemiology - Surveys of major studies. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 195.  
**Kommentar:** Stand der internationalen Diskussion zu epidemiologischen Studien
- (362) Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots R.J. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? Rheumatology (Oxford) 2002; 41(11):1330-1332.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Methotrexat bei AS

- (363) Röhlig H, Laschner W, Schüler KH. Behandlung und Nachsorge von Bechterew -Patienten. Beitr Orthop Traumatol 1968; 15(12):715-718.  
**Kommentar:** Ältere Arbeit über klinik-eigene Erfahrungen mit Thorium-X
- (364) Rudolph F, Salewski H. Spätergebnisse bei der Thorium-X-Behandlung des Morbus Bechterew unter besonderer Berücksichtigung der Ossifikation und Tumorfrequenz. Halle, Univ. Med. Fak., Dissertation A, 1980 ed. Halle: 1979.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (365) Rudolph F, Salewski H, Franke J. Spätergebnisse nach Thorium X-Behandlung des Morbus Bechterew (eine 15-Jahres-Studie). Beitr Orthop Traumatol 1980; 27(1):29-37.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (366) Rudolph F, Salewski H, Franke J. Spätschäden nach Thorium X-Behandlung (Radium 224) des Morbus Bechterew? Beitr Orthop Traumatol 1982; 29(4):212-218.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (367) Rundo J. The radioactive properties and biological behavior of  $^{224}\text{Ra}$  (ThX) and its daughters. Health Phys 1978; 35(1):13-20.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur biokinetischen Grundlage von  $^{224}\text{Ra}$ Radium
- (368) Rütt A. Zur Therapie des Morbus Bechterew. Dtsch Med Wochenschr 1952; 77:649-652.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (369) Salerno SM, Browning R, Jackson JL. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. Arch Intern Med 2002; 162(1):19-24.  
**Kommentar:** Meta-Analyse zur therapeutischen Wirkung von Antidepressiva bei chronischen Rückenschmerzen
- (370) Salmhofer H. M. Bechterew – Behandlungsergebnisse. Wien Klin Wochenschr Suppl 1974; 28:12-15.  
**Kommentar:** HTA - Radontherapie (Hintergrundinformation)
- (371) Salmon PL, Onischuk YN, Bondarenko OA, Lanyon LE. Alpha-particle doses to cells of the bone remodeling cycle from alpha-particle-emitting bone-seekers: indications of an antiresorptive effect of actinides. Radiat Res 1999; 152(6 Suppl):S43-S47.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Korrelation der Radionuklidanreicherung mit der Aktivität des Knochenstoffwechsels
- (372) Sandri B. Behandlungserfolg bei M. Bechterew im Gasteiner Heilstollen. Wien Klin Wochenschr Suppl 1974; 28:11-12.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (373) Sandrock D. Welche Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Therapie in der Praxis gibt es (RSO, Ra-224)? Z Rheumatol 2002; 61(4):487-488.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur nuklearmedizinischen Therapie
- (374) Savaser AN, Hoffmann KT, Sorensen H, Banzer DH. Die Radiosynoviorthese im Behandlungsplan chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen. Z Rheumatol 1999; 58(2):71-78.  
**Kommentar:** Retrospektive, extendierte Fallserie ohne Kontrollgruppe zum Erfolgsnachweis der Radiosynoviorthese
- (375) Schales F. Strahlenspättschäden nach innerlicher Anwendung von Thorium X (Radium-224). Atompraxis 1968; 14:470-473.  
**Kommentar:** Literaturübersicht über berichtete Komplikationen mit Todesfolge unter  $^{224}\text{Ra}$ Radium-Therapie [Stand 1968]
- (376) Schales F. Zur Strahlentherapie der Spondylarthritis ankylopoetica. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1969; 106(4):798-805.  
**Kommentar:** Ältere Übersichtsarbeit
- (377) Schales F. Brief history of  $^{224}\text{Ra}$  Usage in Radiotherapy and Radiobiology. Health Phys 1978; 35(1):25-32.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit über Anwendung und berichtete Komplikationen der  $^{224}\text{Ra}$ Radiumtherapie
- (378) Schales F. Problems and results of a new follow-up study -  $^{224}\text{Ra}$  in adult ankylosing spondylitis patients. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of  $^{224}\text{Ra}$ . Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 30-36.  
**Kommentar:** Verkürzter Zwischenbericht über den Stand der Spiess-Studie (vgl.Originalarbeiten von Spiess)
- (379) Schäfer EL, Greul H. Nil nocere!: Zur Frage der Osteoschädigungen. Münchener Medizinische Wochenschrift 1952; 4:158-159.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Risikoabschätzung von  $^{224}\text{Ra}$ Radium
- (380) Schicha H, Wellner U. Nutzen/Risiko-Betrachtungen in der nuklearmedizinischen Diagnostik. Nuklearmedizin 1994; 33(4):155-166.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu Nutzen/Risiko-Betrachtungen in der Nuklearmedizin
- (381) Schicha H, Schober O. Physikalische Grundlagen. Nuklearmedizin; Basiswissen und klinische Anwendung. Stuttgart: Schattauer, 2003: 9-19.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Dosimetrie
- (382) Schicha H, Schober O. Dosimetrie. Nuklearmedizin; Basiswissen und klinische Anwendung. Stuttgart: Schattauer, 2003: 88-114.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Dosimetrie
- (383) Schickentanz de Balmaceda M. Einfluss von Thorium X auf die Laboratoriumsbefunde bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew). Münster (Westfalen), Univ., Med. Fak., Diss. 1974 ed. Münster: 1974.

- Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (384) Schilling F. Die Spondylitis ankylosans (sog. Bechterewsche Krankheit) - eine aktuelle Übersicht. *Immun Infekt* 1981; 9(6):189-203.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit zum Krankheitsbild, Krankheitsverlauf und Therapie der AS [Stand 1981]
- (385) Schmidt J, Luz A, Strauss PG, Lipp M, Zeidler R, Brem G et al. Tumor Induction with ?@mitting Radionuclides: the Provirus - Oncogene Connection. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 393-396.  
**Kommentar:** Tierexperimentelle Grundlagenarbeit zum Zusammenhang einer onkogenen Reihe (Alphastrahler und Virusinfektion)
- (386) Schmidt WA, Wierth S, Milleck D, Droste U, Gromnica-Ihle E. Sulfasalazin bei Spondylitis ankylosans: eine prospektive, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie und Vergleich mit anderen kontrollierten Studien. *Z Rheumatol* 2002; 61(2):159-167.  
**Kommentar:** Klinische Studie zur Wirksamkeit von Sulfasalazin bei der AS
- (387) Schmitt E. Eine Langzeitstudie zum therapeutischen Effekt des Radium-224 bei Morbus Bechterew. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1978; 116(4):621-624.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (388) Schmitt E. Therapeutical results in a follow-up study 224-Ra-Therapy of ankylosing spondylitis. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. The Hague/Boston: Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague/Boston for The Commission of The European Communities, 1978: 50-59.  
**Kommentar:** Expertenbericht über klinikeigene Erfahrung (vgl. Schmitt, 1983)
- (389) Schmitt E, Ruckbeil C, Wick RR. Long-term clinical investigation of patients with ankylosing spondylitis treated with 224Ra. *Health Phys* 1983; 44 Suppl 1:197-202.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (390) Schmitt E, Wick RR. Risiko und Effekt der Radium-224-Therapie bei der Spondylitis Ankylosans. *Klinische und Epidemiologische Untersuchungen. Therapiewoche* 1983; 33(27):3753-3755.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu Risiken und Effekt der 224-Radiumtherapie [Stand 1983]
- (391) Schneller H. Erfahrungen mit Peteosthor-Behandlung bei Morbus Bechterew. *Medizinische Klinik* 1951; 5:142-144.  
**Kommentar:** Retrospektive Fallserie
- (392) Schörner W, Savaser A, Kruger HH, Botsch H. Die Spondylitis Ankylosans beim weiblichen Geschlecht: Ein Vergleich szintigraphischer Ergebnisse mit klinischen und röntgenologischen Befunden. *Der Radiologe* 1982; 22(11):524-527.  
**Kommentar:** Kleinere Studie (n=19 Personen) zur modifizierten Diagnostik bei Verdacht einer AS bei Frauen
- (393) Schuler B, Dihlmann W. Ergebnisse der Röntgentherapie bei Ankylosierender Spondylitis. *Verh Dtsch Ges Rheumatol* 1969; 1:124-132.  
**Kommentar:** Behandlungsdaten zur Strahlentherapie bei AS
- (394) Schwab M. Discussion: Session Molecular Biology Investigations and Genetic Background. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 405-406.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der internationalen Diskussion zur strahleninduzierten Tumorinduktion
- (395) Seitz M. Therapeutischer Einsatz von "Biologics" bei entzündlichen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen. *Ther Umsch* 2002; 59(10):535-543.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über neue immunologische Therapieoptionen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einschließlich AS
- (396) Seyfährth H. Erfahrungen mit der Therapie der Spondylitis ankylosans in der DDR unter Berücksichtigung der Radium-224-Therapie. *Akt Rheumatol* 1987; 12(Suppl.1):26-29.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (397) Sieper J, Braun J. Pathogenesis of Spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1995; 38(11):1547-1551.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit zur Pathogenese von Spondylarthropathien
- (398) Sieper J, Braun J. Epidemiologie und Klinik der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). *Ankylosierende Spondylitis*. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 141-150.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Epidemiologie der AS
- (399) Sieper J, Braun J. New treatment strategies in ankylosing spondylitis: Proceedings of the Ankylosing Spondylitis Workshop, Berlin Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii1-iii2.  
**Kommentar:** Einleitung zu Übersichtsarbeiten zu neuen Behandlungsoptionen bei AS
- (400) Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii8-18.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit
- (401) Silman AJ. Ankylosing spondylitis and spondylarthropathies. In: Silman AJ, Hochberg MC, (Editors). *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. Oxford: University Press, 2001: 100-111.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Abschnitt Epidemiologie

- (402) Skorepa P. Wirkungsverstärkender Effekt von Radonbädern durch Kohlensäure? München: Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, 1999.  
**Kommentar:** Dissertation; kontrollierte, klinische Studie zum therapeutischen Zusatzeffekt von Radon
- (403) Sledge CB, Atcher RW, Shortkroff S, Anderson RJ, Bloomer WD, Hurson BJ. Intra-articular radiation synovectomy. Clin Orthop 1984;(182):37-40.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu den Risiken der Radiosynoviorthese mit [<sup>165</sup>Dy]Dysprosium
- (404) Smith PG, Doll R, Radford EP. Cancer mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. Br J Radiol 1977; 50(598):728-734.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Krebsmortalität bei AS-Patienten
- (405) Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. Br Med J (Clin Res Ed) 1982; 284(6314):449-460.  
**Kommentar:** Umfangreiche Katamnesestudie zur Mortalität bei AS-Patienten nach einmaligem Strahlentherapiezyklus
- (406) Spiess E. Strahleninduzierter Minderwuchs nach 224-Ra-Behandlung im Kindesalter. München: Medizinische Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität, 1972.  
**Kommentar:** Dissertation; Klinische Untersuchung an 158 Kindern und Jugendlichen zum Grad der Wachstumsstörungen unter [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (407) Spiess H, Mays CW. Bone cancers induced by 224 Ra (Th X) in children and adults. Health Phys 1970; 19(6):713-729.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (408) Spiess H, Gerspach A, Mays CW. Soft-tissue effects following 224Ra injections into humans. Health Phys 1978; 35(1):61-81.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (409) Spiess H. Clinical experience concerning late effects and risks of 224-Ra. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. The Hague/Boston: Martinus Nijhoff Medical Division, The Hague/Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 102-108.  
**Kommentar:** Zwischenbericht zum Ergebnisstand der Spiess-Kohorte [Stand 1978]
- (410) Spiess H, Mays CW. Liver diseases in patients injected with 224Ra. Environ Res 1979; 18(1):55-60.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation unerwünschte Effekte unter [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie
- (411) Spiess H, Mays CW, Chmelevsky D. Radium 224 in Humans; Malignancies in patients injected with radium 224. In: Taylor DM, Mays CW, Gerber GB, Thomas RG, (Editors). Risks from Radium and Thorotrast. London: British Institute of Radiology, 1989: 7-12.  
**Kommentar:** Hintergrundliteratur zu Risiken der Radium-Therapie
- (412) Spiess H. The Ra-224 Study: Past, Presence and Future. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 157-163.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit ([<sup>224</sup>Ra]Radium)
- (413) Spiess H. Brief review of Session Mechanism of Internal Radiation Carcinogenesis. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 369.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der internationalen Diskussion zur Tumorduktion inkorporierter Radionuklide
- (414) Spiess H. Peteosthor - a medical disaster due to Radium-224A personal recollection. Radiat Environ Biophys 2002; 41(3):163-172.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (415) Spoorenberg A, de Vlam K, van der Heijde DM, de Klerk E, Dougados M, Mielants H et al. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: reliability and sensitivity to change over one year. J Rheumatol 1999; 26(4):997-1002.  
**Kommentar:** Klinische Studie zur Validität von radiologischen Scores bei der AS
- (416) Stather JW. Discussion: Invited Lecture. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 421.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der internationalen Diskussion um inkorporierte Radionuklide
- (417) Stather JW. The use of epidemiological and experimental data in assessing health effects from internally deposited radionuclides. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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: 407-419.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über epidemiologische Studien und Ergebnisse der Grundlagenforschung bei Inkorporation von Radionukliden [Stand 1995]
- (418) Stefani FH, Spiess H, Mays CW. Cataracts in patients injected with 224Ra. Strahlentherapie [Sonderb ] 1985; 80:51-59.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (419) Stefani FH, Mays CW, Spiess H. Strahlenkatarakt nach Injektion von Radium-224. Fortschr Ophthalmol 1989; 86(1):32-37.

- Kommentar:** Hintergrundinformation; Strahlenkatarakt im [<sup>224</sup>Ra]Radium-Patientenkollektiv; s. auch Stefani et al. 1985
- (420) Stender HS. Die Strahlenbehandlung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Therapiewoche 1968; 18:1892-1895.  
**Kommentar:** Ältere Übersichtsarbeit über die Strahlentherapie bei AS
- (421) Stevenson AC, Bedford J, Dolphin GW, Purrott RJ, Lloyd DC, Hill AG et al. Cytogenetic and scanning study of patients receiving intra-articular injections of gold-198 and yttrium-90. Ann Rheum Dis 1973; 32(2):112-123.  
**Kommentar:** Cytopathologische Arbeit zur Strahlenbelastung und Chromosomenveränderung nach Radiosynoviorthese mit 198Gold oder 90Yttrium
- (422) Stieglitz R, Thiele M, Stobbe H, Wegener G. Schädigungen der Hämatopoese durch Thorium X Therapie. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch 1973; 100(1):95-103.  
**Kommentar:** 2 Einzelfallberichte über Schädigung der Hämatopoese unter Thorium-X [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie - Therapie mit Todesfolge bzw. schweren Knochenmarkschaden
- (423) Strahlenschutzkommission. Strahlenexposition und mögliches Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von Radon-Zerfallsprodukten in Häusern; Empfehlung der Strahlenschutzkommission. 1986.  
**Kommentar:** Stellungnahme der Strahlenschutzkommission zum Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von Radon-Zerfallsprodukten
- (424) Strahlenschutzkommission. Therapie mit Ra-224-Radiumchlorid, Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, Schwerpunkte 1998. 1-4. 1998.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
- (425) Strahlenschutzkommission. Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung. Empfehlung der Strahlenschutzkommission verabschiedet in der 151. Sitzung am 11./12. Februar 1998. BuAnz 44, 11450. 6-8-1998.  
**Kommentar:** Empfehlungen der Strahlenschutzkommission zur Nachsorge
- (426) Strahlenschutzkommission. Strahlenschutz bei der Therapie mit  $\beta$ -Strahlern in flüssiger Form im Rahmen einer Brachytherapie, Radiosynoviorthese und einer Radioimmuntherapie; Empfehlung der Strahlenschutzkommission. 1-6. 2003.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum HTA-Abschnitt 7.2 Sicherheitsaspekte / Stellungnahme SSK
- (427) Streffer C, Wojcik A. "Adaptive Response" - Ein anwendbares Prinzip im Strahlenschutz? In: Fueger G, Reiners C, Kainberger F, Messerschmidt O, (Editors). 100 Jahre nach Entdeckung der Radioaktivität. München: Urban & Fischer, 1998: 163-168.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Wirksamkeitsdiskussion von Radon
- (428) Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassmer P, Felder M. Efficacy and safety of radiation synovectomy with Yttrium-90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. Br J Rheumatol 1993; 32(5):383-386.  
**Kommentar:** Radiosynoviorthese mit 90Yttrium; Einzelfallberichte für 3 AS-Patienten
- (429) Stürz H. Die operative Behandlung der Wirbelsäulendeformitäten bei der ankylosierenden Spondylitis. In: Schmidt KL, (Editor). Ankylosierende Spondylitis. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2001: 235-241.  
**Kommentar:** Narrative Darstellung von chirurgischen Therapiemaßnahmen bei AS
- (430) Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R, Bird H. Which is the active moiety of sulfasalazine in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. Arthritis Rheum 1996; 39(8):1400-1405.  
**Kommentar:** Ältere Therapiestudie zur Wirksamkeit von Sulfasalazin
- (431) Thiele M, Stieglitz R, Stobbe H, Wegner G. Vorschlag eines Programms hämatologischer Kontrolluntersuchungen bei der Thorium X Therapie des Morbus Bechterew. Beitr Orthop Traumatol 1973; 20(6):310-315.  
**Kommentar:** Untersuchungsplan für Evaluation hämatologischer Nebenwirkungen unter Thorium-X bei AS
- (432) Tiepolt C, Gruning T, Franke WG. Renaissance of 224 Ra for the treatment of ankylosing spondylitis: clinical experiences. Nucl Med Commun 2002; 23(1):61-66.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (433) Titze HH. Ergebnisse der Peteosthorbehandlung bei Bechterew'scher Erkrankung. Die Medizinische 1952; 22:763-765.  
**Kommentar:** Kleine Fallserie (n=34 Personen) mit verkürzter Ergebnismitteilung
- (434) Toolis F, Potter B, Allan NC, Langlands AO. Radiation-induced leukemias in ankylosing spondylitis. Cancer 1981; 48(7):1582-1585.  
**Kommentar:** Einzelfallbericht (n=3)
- (435) Topp JR, Cross EG, Fam AG. Treatment of persistent knee effusions with intra-articular radioactive gold. Can Med Assoc J 1975; 112(9):1085-1089.  
**Kommentar:** Retrospektive Studie an 112 Kniegelenken nach RSO mit Angaben der beobachteten Strahleneffekte
- (436) Toussiot E, Wendling D. Current Guidelines for the Drug, Treatment of Ankylosing Spondylitis. Drugs 1998; 56(2):225-240.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Therapieoptionen der AS
- (437) Troch P, Rabald E. Verfahren zur Herstellung von radioaktiven Präparaten mit elektropositiven Eigenschaften. DRP Nr. 725750 Klasse 30h, Gruppe 2 01 (T 51798 IVa/30h) vom 29. September 1942. 1942.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur frühen Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radium

- (438) Troch P. Über Peteosthor und seinen Einfluss auf bösartige Geschwülste des Menschen. Mschr Krebsbek 1943; 11:77-91.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur frühen Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (439) Troch P. Über die Anwendung von Peteosthor zur Heilung der Tuberkulose. Dtsch Med Rundsch 1949; 3:1154-1156.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur frühen Anwendung von [<sup>224</sup>Ra]Radium
- (440) Tsanev R, Sendov B. An epigenetic mechanism for carcinogenesis. Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol 1971; 76(4):299-319.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation; frühe Modelle zu stochastischen Zellschäden und Karzinogenese; ältere, überholte Arbeit
- (441) Tunn P-U. Die Radium-224-Therapie der Spondylitis ankylosans (M[orbus] Bechterew); eine retrospektive klinische Studie und pathophysiologische Diskussion. Berlin, Humboldt-Univ., Diss. A ed. 1990.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (442) Tunn P-U, Regling G, Zippel H. Die Radium 224-Therapie der Spondylitis Ankylosans. Zeitschrift für Klinische Medizin 1991; 46(19):1347-1350.  
**Kommentar:** Vgl. Dissertation Tunn [1990]
- (443) Tuschl H, Altmann H. Untersuchungen über den Einfluss von Radon auf Immunsysteme und DNA-Stoffwechsel. Zeitschrift für Baeder- und Klimaheilkunde 1979; 26:391-398.  
**Kommentar:** Untersuchung zum DNA-Schaden und Repairphänomene exponierter Gruppen (224Radon-Heilstollen)
- (444) Uibe P. Die Behandlung des Bechterew mit Thorium-X. Beitr Orthop 1958;(5):272-275.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (445) Unverhau B. Über Strahlenschäden nach innerlicher Anwendung von Thorium X beim Morbus Bechterew: Nachuntersuchungen an 22 Patienten aus Schleswig-Holstein. Kiel, Med. Fak., Diss. vom 21. Jan. 1965 ed. Kiel: 1965.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (446) Uzunov I. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei der Radontherapie. Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde 1979;(26):425-429.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zu frühen Risikohypothesen der Radontherapie
- (447) van de Putte LB. Annals of the Rheumatic Diseases; New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis: Proceedings of the Ankylosing Spondylitis Workshop Berlin, Germany, 18-19 January, 2002. Ann Rheum Dis . 2002.  
**Kommentar:** Übersichtsliteratur zu neuen medikamentösen Behandlungsoptionen bei AS
- (448) Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2002; 46(3):755-765.  
**Kommentar:** Therapieevaluationsstudie zu Infliximab bei AS
- (449) van der Heijde DM, van der LS. Measures of outcome in ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides. Baillieres Clin Rheumatol 1998; 12(4):683-693.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stellenwert der Outcomeparameter der AS
- (450) van der Heijde DM, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der LS, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol 1999; 26(4):951-954.  
**Kommentar:** Bericht über Konsensusprozess zum Stellenwert der Outcomeparameter der AS
- (451) van der Heijde DM, Braun J, McGonagle D, Siegel J. Treatment trials in ankylosing spondylitis: current and future considerations. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 3:iii24-iii32.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methode von Therapieevaluations-Studien bei AS
- (452) van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. Arthritis Rheum 1984; 27(3):241-249.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Epidemiologie
- (453) Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis. A structured review of three methods of treatment. Ann Rheum Dis 1999; 58(7):399-406.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Osteotomie-Verfahren zur operativen Kyphosekorrektur bei AS
- (454) van Tubergen A, Landewe R, van der HD, Hidding A, Wolter N, Asscher M et al. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2001; 45(5):430-438.  
**Kommentar:** Studie zur Wirksamkeit
- (455) van Tubergen A, Boonen A, Landewe R, Rutten-van Molken M, van der HD, Hidding A et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 47(5):459-467.  
**Kommentar:** Cost-Effectiveness-Studie zum Abschätzen des Nutzens der Radon-Balneotherapie bei der AS
- (456) van Tubergen A, Hidding A. Spa and exercise treatment in ankylosing spondylitis: fact or fancy? Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(4):653-666.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit zu physikalischen und balneologischen Therapiemaßnahmen bei AS
- (457) van Tubergen A, van der HD, Anderson J, Landewe R, Dougados M, Braun J et al. Com-

- parison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(3):215-221.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Beurteilbarkeit der Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen bei AS
- (458) Venema LB, Leenhouts HP, Laheij GMH, Chadwick KH. Use of a two-mutation carcinogenesis model for the analysis of bone tumours induced by internal emitters: implications for low dose risks. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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: 197-201.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Tumorinduktion inkorporierter Radionuklide
- (459) Venema LB, Leenhouts HP, Laheij GMH, Chadwick KH. Discussion: Session Epidemiology - Special problems. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). *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: 283-285.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zum Stand der internationalen Diskussion zur Risikoabschätzung interner Strahler
- (460) Vormittag W, Kunze-Muhl E, Thumb N. Chromosomenuntersuchungen nach intra-artikularer Injektion von Gold 198. *Wien Klin Wochenschr* 1976; 88(3):87-91.  
**Kommentar:** Chromosomenuntersuchung an peripheren Lymphozyten nach erfolgter RSO
- (461) Walach H. Warum sind alternativ-medizinische Verfahren so gefragt? In: Jorke D, (Editor). *Rationierung im Gesundheitswesen; Ist alternative Medizin ethisch noch vertretbar?* Thüringen: Landesärztekammer Thüringen, 2001: 19-33.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation; Verständnismodell zur Nachfrage der Radonbalneotherapie
- (462) Waller CF, Fetscher S, Lange W. Treatment-related chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78(8):341-354.  
**Kommentar:** Übersichtsarbeit über therapieinduzierte Neoplasien (Hintergrundinformation zur Risikoabschätzung)
- (463) Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(4):815-27, x.  
**Kommentar:** Narrative Übersichtsarbeit über Versorgungsaspekte und Dimensionen der Lebensqualität bei der AS
- (464) Weber-Böllhoff H. Die Behandlung des Morbus Bechterew mit Petesthor und Thorium X: Unter Berücksichtigung möglicher Spätschäden. Düsseldorf, Med. Ak., Diss. vom 1. Okt. 1959 ed. Düsseldorf: 1959.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (465) Weber J, Scheid W, Traut H. Biologische Dosimetrie zum Nachweis erhöhter Umweltstrahlenbelastung. Besonderheiten der  $\alpha$ -Strahlung. In: Lengfelder E, Pflugbeil S, Köhnlein W, (Editors). *Gesundheitliche Risiken und Folgen des Uranbergbaues in Thüringen und Sachsen; Proceedings; 2. Jahrestagung der Gesellschaft für Strahlenschutz e.V. Dresden 1993*. München: MMV Medizin Verlag, 1995: 41-46.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur biologischen Dosimetrie
- (466) Weiss HA, Darby SC, Doll R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994; 59(3):327-338.  
**Kommentar:** Umfangreiche Katamnesestudie zur Krebsmortalität nach Strahlentherapie bei AS
- (467) Weiss HA, Darby SC, Fearn T, Doll R. Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Radiat Res* 1995; 142(1):1-11.  
**Kommentar:** Umfangreiche Katamnesestudie zur Leukämiemortalität nach Strahlentherapie bei AS
- (468) Wesiger G. Über die Spondylarthritis ankylopoetica unter besonderer Berücksichtigung der Verlaufsform, der Thorium X-Therapie und der erblichen Disposition: Eine Studie anhand von 202 Bechterew-Patienten der Leipziger Orthopäd. Universitätsklinik. Leipzig, Med. Fak., Diss. vom 3. Okt. 1967 ed. Leipzig: 1967.  
**Kommentar:** Dissertation; strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (469) Wick RR, Gössner W. Follow-up study of late effects in 224Ra treated ankylosing spondylitis patients. *Health Phys* 1983; 44 Suppl 1:187-195.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (470) Wick RR, Gössner W. Incidence of Tumours of the Skeleton in 224-Ra-Treated Ankylosing spondylitis Patients. *Biol Eff Low Level Radiation* 1983; 15:281-288.  
**Kommentar:** Zwischenbericht einer laufenden Kohortenstudie (vgl. Wick, 1999)
- (471) Wick RR, Chmelevsky D, Gössner W. 224Ra: risk to bone and haematopoietic tissue in ankylosing spondylitis patients. *Strahlentherapie [Sonderb ]* 1985; 80:38-44.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (472) Wick RR. Ergebnisse einer Follow-Up-Studie sup(224)RA-Behandelter Bechterew-Patienten. *Aktuelle Rheumatologie* 1987; 12(Supplement 1):33-37.  
**Kommentar:** Zusammenfassende Ergebnisdarstellung (vgl. Kohortenstudie-strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7)
- (473) Wick RR, Chmelevsky D, Gössner W. History and current uses of 224 Ra in Ankylosing spondylitis and other diseases. *Environ International* 1993; 19:467-473.  
**Kommentar:** Allgemeine Übersicht über den Kohortenverlauf von etwa 900 mit [<sup>224</sup>Ra]Radium therapierten Patienten
- (474) Wick RR, Chmelevsky D, Gössner W. Leukämierisiko nach intravenöser Radiumchlorid

- 224 Ra-Behandlung - Ergebnisse einer Langzeitstudie an Bechterew-Patienten. In: Winter M, Wicke A, (Editors). Umweltradioaktivität, Radioökologie, Strahlenwirkungen, Band 2. TÜV Rheinland, 1993: 909-914.  
**Kommentar:** Zwischenbericht einer laufenden Kohortenstudie
- (475) Wick RR, Chmelevsky D, Gössner W. Current Status of the Follow-Up of Radium-224 Treated Ankylosing Spondylitis Patients. In: Van Kaick G, Karaoglou A, Kellerer AM, (Editors). 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.  
**Kommentar:** Zusammenfassende Ergebnismitteilung der laufenden Kohortenstudie
- (476) Wick RR, Nekolla EA, Gössner W, Kellerer AM. Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with 224Ra. Radiat Res 1999; 152(6 Suppl):S8-S11.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (477) Wiedemann B. Kein Grund zum Nihilismus - 98%ige Erfolgsrate! Radiotherapie stoppt Bechterew. MMW Fortschr Med 2001; 143(40):14-16.  
**Kommentar:** Einzelmeinung ohne empirisches Material
- (478) Wilberg C. Anwendung der radioaktiven Isotopen, besonders der natürlichen Radiumisotope Thorium X in Klinik und Praxis. Strahlentherapie 1952; 87:430-438.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation: Erste Erfahrungen mit Thorium-X-Therapie
- (479) Wilde R. Peteostor und Thorium X als Therapeuticum des Morbus Bechterew. Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie 1952; 45:329-333.  
**Kommentar:** Kleinere Fallserie (n=25 Personen) mit kasuistischer Ergebnismitteilung unter Thorium-X-Behandlung
- (480) Will R, Laing B, Edelman J, Lovegrove F, Surveyor I. Comparison of two yttrium-90 regimens in inflammatory and osteoarthropathies. Ann Rheum Dis 1992; 51(2):262-265.  
**Kommentar:** Fallserie zur Radiosynoviorthese mit Yttrium; Patienten mit AS (n=2 Personen)
- (481) Wilms W, Engelhardt R. Nuklearmedizinische Therapie mit Radiumchlorid 224 bei der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), Grundsatzstellungnahme MDK. 1-34. 2001.  
**Kommentar:** Grundsatzstellungnahme im Auftrag des AOK-Bundesverbandes zur Radiumchloridtherapie bei der AS
- (482) Windeyer B. X-ray therapy in the treatment of ankylosing spondylitis. In: Müller WA, Ebert HG, (Editors). Biological Effects of 224-Ra. Boston: Martinus Nijhoff Medical Division the Hague / Boston for The Commission of the European Communities, 1978: 60-70.  
**Kommentar:** Berichtstand zur epidemiologischen Studie nach Strahlentherapie der AS (n=1432 Personen)
- (483) Wingenfeld B. Effekt der Radiosynoviorthese anhand klinischer, laborchemischer und bildgebender Parameter - eine prospektive Studie. Würzburg: Medizinische Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität, 2001.  
**Kommentar:** Dissertation; Offene Studie an 97 Patienten zur Wirksamkeit der Radiosynoviorthese
- (484) Winkler-Heil R, Hofmann W. Comparison of modeling concepts for radon progeny lung dosimetry. Int Congr Ser 2002; 1225:169-177.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Dosimetrie von Radon
- (485) Zielke VA, Just L, Schubert M, Tautenhahn B. Zur objektiven Bewertung einer komplexen Balneotherapie auf Radonbasis bei Spondylitis ankylosans und progressiv chronischer Polyarthrit. Z Physiother 1973; 25(2):113-117.  
**Kommentar:** Strukturierte Auswertung, s. Anhang 11.7
- (486) Zink A, Braun J, Listing A, Wollenhaupt J, the German Collaborative Research Centers. Disability and Handicap in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis - Results of the German Rheumatological Database. J Rheumatol 2000; 27:613-622.  
**Kommentar:** Zwischenauswertung der rheumatologischen Basisdokumentation
- (487) Zink A, Mau W, Schneider M. Epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen. Internist (Berl) 2001; 42(2):211-222.  
**Kommentar:** Datenlage zur Kerndokumentation
- (488) Zink A, Huscher D, Westhoff G. Versorgungsforschung im Kompetenznetz Rheuma - Was leistet sie für die Verbesserung der Versorgung? Z Rheumatol 2002; 61(1):3-12.  
**Kommentar:** Bericht zum Stand der rheumatologischen Versorgungsforschung auf der Basis der Kerndokumentation
- (489) Zink A, Huscher D, Listing J. Die Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren als Instrument der klinischen Epidemiologie und der Qualitätssicherung der rheumatologischen Versorgung. Z Ärztl Fortbild Qual sich 2003; 97:399-405.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Versorgung auf der Basis der Kerndokumentation

### 11.2.3. Recherche zu Sicherheitsaspekten: Fachübergreifende Gesellschaften / Institutionen

s. auch [2. Abkürzungsverzeichnis](#) bzw. [10.1.2 Gesamtliteraturliste](#)

Institution / Gesellschaft	Berücksichtigte Publikation	Web-Adresse / Abrufdatum
ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry	Toxicological Profile for Radium. 1990. Atlanta, GA, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services	<a href="http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp144.pdf">http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp144.pdf</a> Abrufdatum: 03.09.2003
	Toxicological Profile for Radon. Radon. 1990. Atlanta, GA, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.	<a href="http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp145.pdf">http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp145.pdf</a> Abrufdatum: 03.09.2003
AWMF-online Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	Farahati J, Reiners C, Fischer M, Mödder G, Franke C, Mahlstedt J et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese. Nuklearmedizin 1999; 38(6A):254-255. s. auch DGN	<a href="http://www.awmf-online.de">www.awmf-online.de</a> bzw. <a href="http://leitlinien.net/">http://leitlinien.net/</a>  <a href="http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/nukl-023.htm">http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/nukl-023.htm</a> Abrufdatum: 01.09.2003
BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	<i>Zulassung für ein radioaktives Arzneimittel zur Anwendung am Menschen. 23-10-2000</i>	<a href="http://www.bfarm.de">www.bfarm.de</a>
	<i>Arzneimittel-Zulassungen zur Radionuklid-Therapie des Morbus Bechterew. 20-2-2003 (Schreiben)</i>	
BfS Bundesamt für Strahlenschutz	<i>Nuklearmedizinische Therapie mit [224Ra]-Radiumchlorid.). 20-6-1997 (Schreiben)</i>	
	Merkblatt zum Strahlenschutz bei der Radiosynoviorthese (RSO). 2002.	<a href="http://www.bfs.de/bfs/druck/infoblatt/merkblatt_rso.pdf">http://www.bfs.de/bfs/druck/infoblatt/merkblatt_rso.pdf</a> Abrufdatum: 01.09.2003
	Eigenforschung. 2003	<a href="http://www.bfs.de/bfs/forschung/e_forschung.html">http://www.bfs.de/bfs/forschung/e_forschung.html</a> Abrufdatum: 24.09.2003; Stand 25.08.2003
	Internationaler Chromosomenworkshop, Essen, 10.09. - 13.09.03. 2003	
	Stellungnahme zur Radon-Balneotherapie. 2003 Stand 31.05.2003	<a href="http://www.bfs.de/ion/medizin/balneotherapie.html">http://www.bfs.de/ion/medizin/balneotherapie.html</a> Abrufdatum: 30.06.2003
BfS Bundesamt für Strahlenschutz Institut für Strahlenhygiene	Bericht über das vom Bundesamt für Strahlenschutz fachlich und verwaltungsmässig begleitete Ressortforschungsprogramm Strahlenschutz des Bundesministeriums für Umwelt,	<a href="http://www.bfs.de/bfs/druck/vz_schriften/prog_report_2000_inhalt.pdf">http://www.bfs.de/bfs/druck/vz_schriften/prog_report_2000_inhalt.pdf</a>

Institution / Gesellschaft	Berücksichtigte Publikation	Web-Adresse / Abrufdatum
	Naturschutz und Reaktorsicherheit; Programmreport 2000	
BGA Bundesgesundheitsamt	Monographie: (Ra-224) Radiumchlorid. BuAnz 1992; 219(44):8827	
BMU Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit	Strahlenschutz in der Medizin. Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV). 24-6-2002. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.	<a href="http://www.goinform.de/demo/arbsch/st/bmu/strlsm.ed.pdf">http://www.goinform.de/demo/arbsch/st/bmu/strlsm.ed.pdf</a> Abrufdatum: 07.10.2003
	Informationen zum Strahlenschutz: Strahlenschutz, Strahlenschutzrecht; Stand Juni 2003 und Stand Oktober 2003	<a href="http://www.bmu.de/de/800/js/sachthemen/strahlen/info_strahlen/main.htm">http://www.bmu.de/de/800/js/sachthemen/strahlen/info_strahlen/main.htm</a> Abrufdatum: 04.09.2003 und Abrufdatum: 29.10.2003
	Informationen zum Strahlenschutz: Strahlenschutz, 7. Radonbelastung. 2003.	<a href="http://www.bmu.de/de/1024/js/sachthemen/strahlen/info_strahlen/">http://www.bmu.de/de/1024/js/sachthemen/strahlen/info_strahlen/</a> Abrufdatum: 04.09.2003
Bundesgesetzblatt	BGBl I: StrlSchV 2001 Anlage VI (zu §§ 3, 47, 49, 55, 95, 117) Dosimetrische Größen, Gewebe- und Strahlungs-Wichtungsfaktoren. 1805-1807. 2001.	<a href="http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/strlschv_2001/anlage_vi_164.html">http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/strlschv_2001/anlage_vi_164.html</a> Abrufdatum: 18.07.2003
	BGBl I: Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen. 2001. 1714. (2002, 1459).	<a href="http://www.verwaltung.uni-freiburg.de/d4/d4.6/Neue%20Betriebsaeinfos/Strahlenschutzverordnung.pdf">http://www.verwaltung.uni-freiburg.de/d4/d4.6/Neue%20Betriebsaeinfos/Strahlenschutzverordnung.pdf</a> Abrufdatum: 18.09.03
Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations	BEIR IV. Genetic, Teratogenic, and Fetal Effects. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington: National Academy Press, 1988	<a href="http://books.nap.edu/books/0309037972/html/index.html">http://books.nap.edu/books/0309037972/html/index.html</a> Abrufdatum: 07.10.2003
	BEIR IV. Appendix IV; Epidemiological Studies of Persons, Exposed to Radon Progeny. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington: National Academy Press, 1988	<a href="http://books.nap.edu/books/0309037972/html/index.html">http://books.nap.edu/books/0309037972/html/index.html</a> Abrufdatum: 07.10.2003
	BEIR IV. Appendix III; The Effects of Radon Progeny on Laboratory Animals. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington: National Academy Press, 1988	<a href="http://books.nap.edu/books/0309037972/html/index.html">http://books.nap.edu/books/0309037972/html/index.html</a> Abrufdatum: 07.10.2003
DGN Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	Farahati J, Reiners C, Fischer M, Mödder G, Franke C, Mahlstedt J et al. Leitlinie für die Radiosynoviorthese. Nuklearmedizin 1999; 38(6A):254-255.	<a href="http://www.nuklearmedizin.de">www.nuklearmedizin.de</a> <a href="http://www.nuklearmedizin.de/oline/oline3_7_de.ht">http://www.nuklearmedizin.de/oline/oline3_7_de.ht</a>

Institution / Gesellschaft	Berücksichtigte Publikation	Web-Adresse / Abrufdatum
		<a href="#">ml</a> Abrufdatum: 01.09.2003
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	KfQ; Kommission für Qualitätssicherung. Radiosynoviorthese, 5.6. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Darmstadt: Steinkopff, 2000	<a href="http://www.rheumanet.org/gs_dgrh/default.htm">http://www.rheumanet.org/gs_dgrh/default.htm</a> Abrufdatum: 11.09.2003
	KfQ. 5.5.4 Spondylitis Ankylosans (ICD-Nr. M 45). Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Darmstadt: Steinkopff, 2000	<a href="http://www.rheumanet.org/gs_dgrh/default.htm">http://www.rheumanet.org/gs_dgrh/default.htm</a> Abrufdatum: 11.09.2003
	KP; Kommission Pharmakotherapie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit Radiumchlorid ( <sup>224</sup> SpondylAT®). Z Rheumatol 2001; 60(2):84-87.	
Deutsche Physikalische Gesellschaft	keine themenrelevante Publikation	<a href="http://www.dpg/physik.de">http://www.dpg/physik.de</a>
DVMB Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew		<a href="http://www.bechterew.de/">http://www.bechterew.de/</a>
	<i>Stellungnahme zur Radium-Therapie bei Morbus Bechterew. 8-7-2002. Bundesverband Selbsthilfeorganisation; DVMB, 97421 Schweinfurt. (Schreiben)</i>	
	Lemmel EM. Die Therapie des Morbus Bechterew mit Radium-224-Chlorid. Bechterew-Brief 2000; 21(80):10-12.	<a href="http://www.bechterew-selbsthilfe.de/inhalt-bb.htm#Aufsaetze">http://www.bechterew-selbsthilfe.de/inhalt-bb.htm#Aufsaetze</a> Abrufdatum: 21.10.2002
Deutscher Bundestag und Bundeszentrale für politische Bildung.		<a href="http://www.bundestag.de">http://www.bundestag.de</a>
	Kostenerstattung bei Morbus Bechterew. Das Parlament 27. 2002. Bonn.	<a href="http://www.das-parlament.de/2002/27_28/PlenumundAusschuesse/039.html">www.das-parlament.de/2002/27_28/PlenumundAusschuesse/039.html</a> Abrufdatum: 05.05.2003
EURATOM (Europäische Atomgemeinschaft)	Richtlinie 97/43/EURATOM des Rates vom 30. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition und zur Aufhebung der Richtlinie 84/466/EURATOM. Amtsblatt L180 vom 09.07.1997, 0022-0027. 1997.	<a href="http://www.bmu.de/files/eu_richtlinie03.pdf">http://www.bmu.de/files/eu_richtlinie03.pdf</a> Abrufdatum: 11.08.2003  auch unter: <a href="http://www.europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1997/de_397L0043.html">http://www.europa.eu.int/eur-lex/de/lif/dat/1997/de_397L0043.html</a>

Institution / Gesellschaft	Berücksichtigte Publikation	Web-Adresse / Abrufdatum
Europäische Gemeinschaft	Richtlinie 2001/83/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. L 311-67-L 311/128. 28-11-2001. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften.	<a href="http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/l_311/l_31120011128de00670128.pdf">http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/l_311/l_31120011128de00670128.pdf</a> Abrufdatum: 06.10.03; Stand 28.11.2001
Europäische Kommission, Generaldirektion Umwelt	Strahlenschutz 109; Leitlinien für diagnostische Referenzwerte bei medizinischen Strahlenexpositionen. Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, 2000.	
Europäische Union	RICHTLINIE 2003/63/EG DER KOMMISSION vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel; Teil III: Besondere Arzneimittel. L 159-80-L 159/94. 27-6-2003. Amtsblatt der Europäischen Union.	<a href="http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2003/l_159/l_15920030627de00460094.pdf">http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2003/l_159/l_15920030627de00460094.pdf</a> Abrufdatum: 06.10.2003
Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EEC)	Radiopharmaceuticals (Guideline). 175-184. 1991.	<a href="http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq20aen.pdf">http://dg3.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq20aen.pdf</a> Abrufdatum: 01.08.2003
Fachverband für Strahlenschutz	keine themenspezifische Publikation	<a href="http://www.fs-ev.de">www.fs-ev.de</a>
Gesellschaft für Strahlenschutz		<a href="http://www.gfstrahlenschutz.de">www.gfstrahlenschutz.de</a>
	Nussbaum, R.H. (Editor): Hormesis Pflugbeil, S. (Editor): Auswirkungen geänderter Wichtungsfaktoren in der neuen Strahlenschutzverordnung (Fassung 09.03.2001)	<a href="http://www.gfstrahlenschutz.de/docs/hormeng2.pdf">http://www.gfstrahlenschutz.de/docs/hormeng2.pdf</a> <a href="http://www.gfstrahlenschutz.de/docs/organgw.pdf">http://www.gfstrahlenschutz.de/docs/organgw.pdf</a>
GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit		<a href="http://www.gsf.de">www.gsf.de</a>
	Kellerer A, Spiess H, Stefani FH. Schlußbericht: Untersuchung über die strahlenbiologische Wirkung von Radium-224; Berichtszeitraum 1.11.1996 - 30.9.1998. München: Ludwig Maximilians-Universität, 1998. Kellerer A, Spiess H. Schlußbericht: Untersuchung über strahlenbiologische Wirkungen von Radium-224; Berichtszeitraum 1.7.1999 - 1.3.2002. München: Ludwig-Maximilians-Universität, 2002	
HMI Hahn-Meitner-Institut Berlin	keine themenspezifische Publikation	<a href="http://www.hmi.de">www.hmi.de</a>
Health Physics Society	Radiation Terms and Definitions	<a href="http://hps.org/publicinformation/radfactsheets/radfa">http://hps.org/publicinformation/radfactsheets/radfa</a>

Institution / Gesellschaft	Berücksichtigte Publikation	Web-Adresse / Abrufdatum
		<a href="#">ct23.html</a>
IARC (WHO) International Agency for Research on Cancer	IARC Scientific Publications, Monographs Volume 43, Radon (Group 1), 1998	<a href="http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol43/43-02.htm">http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol43/43-02.htm</a>  <a href="http://www-cie.iarc.fr/monoeval/eval.html">http://www-cie.iarc.fr/monoeval/eval.html</a> Kapitel 12 Abrufdatum: 04.09.2003
IRSN Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire	La mesure du radon dans l'environnement	<a href="http://www.irsn.org/vf/08_pre/08_pre_7radon.shtm">www.irsn.org/vf/08_pre/08_pre_7radon.shtm</a>
ICRP International Commission on Radiological Protection	Alkaline earth metabolism in adult man. A report prepared by a task group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 20). Health Phys 1973; 24(2):125-221.	<a href="http://www.icrp.org">www.icrp.org</a>
	Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 1 Ingestion Dose Coefficients; 3. Strontium. Ann ICRP 1989; 20 (ICRP Publikation 56)(2):1-122	
	Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. A report of a Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):1-167.	
	Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2 Ingestion Dose Coefficients; 13. Radium. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):85-93.	
	Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 2 Ingestion Dose Coefficients; 10. Barium. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):69-73.	
	Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients; Appendix A: Age-specific biokinetic models for the alkaline earth elements and lead. Ann ICRP 1993; 23(3-4 (ICRP Publication 67)):95-120.	
	IRPA International Radiation Protection Association	Radiation synovectomy with dysprosium-165 ferric-hydroxide - Monitoring of biodistribution and biokinetics with a shadow shield whole-body counter; Prüfert, U. et al 10/2002

Institution / Gesellschaft	Berücksichtigte Publikation	Web-Adresse / Abrufdatum
PRODIGY	Guidance - Ankylosing spondylitis. 1-54. 2002.	<a href="http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=ankylosing%20spondylitis">http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?qt=ankylosing%20spondylitis</a> Abrufdatum: 28.05.2003
Radiation Internal Dose Information Center (USA) (s. auch REAC/TS)	Characteristics of Alpha Radiation	<a href="http://www.orau.org">www.orau.org</a>
SSK Strahlenschutzkommission	Strahlenexposition und mögliches Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von Radon-Zerfallsprodukten in Häusern; Empfehlung der Strahlenschutzkommission. 1986.	<a href="http://www.ssk.de">www.ssk.de</a>
	Therapie mit Ra-224-Radiumchlorid, Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, Schwerpunkte 1998. 1-4. 1998.	<a href="http://www.ssk.de/1998/ra_224_v.htm">www.ssk.de/1998/ra_224_v.htm</a> Abrufdatum: 10.06.2002
	Nachsorge für Patienten nach Strahlenbehandlung. Empfehlung der Strahlenschutzkommission verabschiedet in der 151. Sitzung am 11./12. Februar 1998. BuAnz 44, 11450. 6-8-1998.	<a href="http://www.ssk.de">www.ssk.de</a>
	Strahlenschutz bei der Therapie mit $\beta$ -Strahlern in flüssiger Form im Rahmen einer Brachytherapie, Radiosynoviorthese und einer Radioimmuntherapie; Empfehlung der Strahlenschutzkommission. 1-4. 2003.	<a href="http://www.ssk.de">www.ssk.de</a>
Society of Nuclear Medicine	keine themenspezifische Publikation / Guideline	<a href="http://www.snm.org">www.snm.org</a>
Umweltmedizinischer Informationsdienst	Radon-Balneotherapie Erzberger, A. et al. 3/2000  Lungenkrebsrisiko durch Radon in Wohnungen - derzeitiger Kenntnisstand aus epidemiologischen Studien Kreuzer, M. 3/2000	<a href="http://www.umweltdaten.de/down-d/umid0300.pdf">http://www.umweltdaten.de/down-d/umid0300.pdf</a>
UNSCEAR United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation		<a href="http://www.unscear.org">www.unscear.org</a>

## 11.3. BASFI

[Braun und Sieper, 2002]

Kreuzen Sie bitte an, wie gut Sie während den **letzten 7 Tagen** die jeweiligen Tätigkeiten alleine, also **ohne fremde Hilfe oder Hilfsmittel** ausführen konnten. Entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche Schwierigkeit, die Sie mit der Tätigkeit hatten.

1. Ohne Hilfe und Hilfsmittel (z.B. Strumpfanziehen) Socken oder Strümpfe anziehen:

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

2. Ohne Hilfe von der Hüfte aus nach vorn beugen, um einen Kugelschreiber vom Boden aufzuheben

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

3. Ohne Hilfe (z.B. Greifzange) etwas von einem hohen Regal herunternehmen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

4. Von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen, ohne dabei die Hände oder andere Hilfe zu benutzen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

5. Ohne Hilfe vom Boden aufstehen, wenn Sie auf dem Rücken liegen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

6. Ohne Beschwerden 10 Minuten stehen, ohne sich anzulehnen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

7. 12-15 Treppenstufen steigen ohne Benutzung des Geländers oder von Gehhilfen, 1 Schritt pro Stufe

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

8. Über die Schulter sehen, ohne den Oberkörper zu drehen

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

9. Körperlich anstrengende Tätigkeiten verrichten (z.B. krankengymnastische Übungen, Gartenarbeit oder Sport)

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

10. Zu Hause oder bei der Arbeit den ganzen Tag aktiv sein

einfach 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 unmöglich

**Abb. 1.2:** Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Bewertung: Addition der Punkte 1 bis 10. Die Gesamtsumme wird durch 10 dividiert und ergibt den BASFI Index.

## 11.4. BASDAI

[Braun und Sieper, 2002]

30

1. Einführung und Grundlagen

### Wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen ?

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden Skalen jeweils eine Zahl an.  
Auch wenn die Beschwerden (Schmerzen, Müdigkeit) geschwankt haben,  
entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche  
Stärke der Beschwerden.

#### 1. Wie würden Sie Ihre allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung beschreiben?

keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Müdigk./Ersch.

#### 2. Wie würden Sie die Stärke Ihrer Schmerzen insgesamt einschätzen?

keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

#### 3. Wie stark waren Ihre Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte?

keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

#### 4. Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in anderen Gelenken?

keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr starke Schmerzen

#### 5. Wie stark haben besonders berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen Sie beeinträchtigt?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

#### 6. Wie ausgeprägt war Ihre Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

#### 7. Wie lange dauerte diese Morgensteifigkeit?

in Stunden 0 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≤2  
hatte keine

**Abb. 1.1:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). Bewertung: Addition der Punkte 1 bis 5 sowie des Mittelwertes der Punkte 6+7. Diese Gesamtsumme wird durch 6 dividiert und ergibt den BASDAI Index.

### 11.5. Konsentierter Auswertungsbogen der Arbeitsgruppe

Quelle	
Studientyp und Evidenzkategorie	
Untersuchungs- population	
Prüf- bzw. Ver- gleichsintervention	
Beobachtungsdauer	
Geprüfte Zielkriterien	
Statistische Analyse	
Ergebnisse zu Zielkriterien	
Fazit der Autoren	
Bewertung und Fazit	

## 11.6. Auszug aus den BUB-Richtlinien; 8. Bewertung der Unterlagen

Inkraftsetzung / Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 56 am 21.03.2000

8. Bewertung der Unterlagen	
8.1	<p>Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen</p> <p>I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort)</p> <p>Ila: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien</p> <p>Ilb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe</p> <p>Ilc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen</p> <p>III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte</p>
8.2	<p>Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen</p> <p>I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z.B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort).<sup>5</sup></p> <p>II a: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden</p> <p>II b: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben</p> <p>II c: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben</p> <p>III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.</p>

<sup>5</sup> In dieser Studie wird ein therapeutisches Konzept in einem der Studienarme durch die zu evaluierende Diagnostik induziert bzw. modifiziert, während in einem anderen Studienarm zu diesem Zwecke die bisher etablierte Diagnostik angewendet wird. Der klinische Erfolg in den Studienarmen muß anhand prospektiv festgelegter Zielgrößen verglichen werden

## 11.7. Einzelauswertungen der Primärstudien

### Übersicht über strukturierte Auswertungen der Literatur zur Radiumchlorid-Therapie bei Spondylitis ankylosans

Erstautor	Studientyp	Hauptzielkriterium	Evidenz-Einstufung
Bertrand et al., 1978	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit/Risiken	III
Biskop et al., 1983	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Braun et al., 2002	Anwendungsbeobachtung	Wirksamkeit	III
Chmelevsky et al., 1988	Kohortenstudie	Risiko	IIc
Chmelevsky et al., 1990	Kohortenstudie	Risiko	IIb
De Blecourt, 1973	Übersichtsarbeit	Versorgung	III
Glöbel, 1985	Übersichtsarbeit	Versorgung	III
Gössner, 1999	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Grützediek, 1964	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Haike et al., 1967	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Kellermann, 1968	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Knop et al., 1982	Retrospektive ext. Fallserie	Wirksamkeit	III
Koch und Reske, 1952	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Koch, 1954	Retrospektive ext. Fallserie	Wirksamkeit	III
Koch, 1969	Retrospektive ext. Fallserie	Wirksamkeit	IIc
Koch, 1978	Retrospektive ext. Fallserie	Wirksamkeit	III
Kutz 1957	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit/Risiken	III
Kutz, 1963	Retrospektive ext. Fallserie	Wirksamkeit/Risiken	III/IIc
Laschner, 1973	Retrospektive ext. Fallserie	Wirksamkeit	III
Liprandi, 1976	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Liska, 1980	Restrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Mays et al., 1985	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Müller, 1993	Retrospektive Fallserie/KG	Wirksamkeit	III
Müller, 1978	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Nekolla et al., 1999	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Nekolla et al., 2000	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Recordier und Roux, 1977	Therapiestudie ohne Random.	Wirksamkeit	III
Redeker et al, 1982	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Reinwald und Reinwald, 1980	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Rudolph, Salewski, 1979	Retrospektive Erhebung	Wirksamkeit	III
Rudolph et al., 1980	Retrospektive Erhebung	Wirksamkeit/Risiko	III
Rudolph et al, 1982	Retrospektive Erhebung	Wirksamkeit/Risiko	III
Rütt, 1952	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Schickentanz de Balmacea, 1974	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Schmitt, 1978	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit/Versorgung	III
Schmitt et al., 1983	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit/Fallserie	III
Schneller, 1951	Kleine retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III

Erstautor	Studientyp	Hauptzielkriterium	Evidenz-Einstufung
Seyfarrth, 1987	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Spiess und Mays, 1970	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Spiess et al., 1978	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Stefani et al., 1985	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Tiepol et al., 2002	Anwendungsbeobachtung	Wirksamkeit	III
Tunn, 1990	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Uibe, 1958	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit/Risiko	III
Unverhau, 1965	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit/Risiko	III
Weber-Böllhoff, 1959	Retrospektive Erhebung	Risiko	III
Wesiger, 1967	Retrospektive Fallserie	Wirksamkeit	III
Wick und Gössner, 1983	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Wick et al., 1985	Kohortenstudie	Risiko	IIb
Wick et al., 1999	Kohortenstudie	Risiko	IIb

<b>Quelle</b>	Bertrand, A.; Legras, B.; Martin, J.: Use of radium-224 in the treatment of ankylosing spondylitis an rheumatoid synovitis. Health Phys 1978; 35 (1): 57-60
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Verkürzte Ergebnismitteilung über zwei retrospektive Erhebungen mit unterschiedlichen Untersuchungsgruppen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retrospektive Fallserie ohne Kontrollen (Ergebnismitteilung zur Wirksamkeit)</li> <li>2. Retrospektive Fragebogenerhebung (zur Erfassung von Nebenwirkungen und Strahlenspät Schäden)</li> </ol> Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans, Rheumatoide Arthritis <u>Patientencharakteristika:</u> (Spondylitis ankylosans-Gruppe), keine Angaben zur Geschlechtsverteilung, die Altersverteilung zum Zeitpunkt der <sup>224</sup> [Ra]Radiumtherapie lag zwischen 21 und 55 Jahren, 5 Patienten waren unter 30 Jahren. <u>Krankheitsdauer:</u> keine Angaben <u>Patientenzahl:</u> Bei der retrospektiven Fallserie wurden 60 Patienten einbezogen, die retrospektive Patientenbefragung erfolgte für 140 Patienten mit Spondylitis ankylosans/oder Rheumatoider Arthritis, die mit <sup>224</sup> [Ra]Radium behandelt wurden. Der Rücklauf betrug 104 Bögen.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Behandlungsgruppe:</u> Die Gesamtdosis betrug für 47 Patienten 560µCi <sup>224</sup> [Ra]Radium, 10 Patienten hatten eine Gesamtdosis von 1120 µCi <sup>224</sup> [Ra]Radium und 3 Patienten hatten eine Gesamtdosis von 1680 µCi ( <sup>224</sup> [Ra]Radium). Keine Angaben zu Begleittherapien.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Bis maximal 10 Jahre, keine differenzierten Angaben
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Globale Einschätzung von Schmerz und Funktionsverbesserung durch Autor mit einer Aufteilung in drei Kategorien: „gute Ergebnisse“; „vorübergehende Besserung“ und „ohne Erfolg“.</li> <li>2. Rückkehr in das Berufsleben als Erfolgsparameter</li> <li>3. Als Surrogatparameter werden Blutbild bzw. Differentialblutbild genannt (keine Ergebnismitteilung).</li> </ol>
<b>Statistische Analyse</b>	Ergebnismitteilung in Prozentangaben
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Wirksamkeitsbeurteilung</u> (n=43) der <sup>224</sup> [Ra]Radium durch den Autor: 65 % der Patienten zeigten ein gutes Ergebnis; 25% eine vorübergehende Besserung; 10 % der Patienten blieben ohne Erfolg. Bei 65% der Fälle zeigte die <sup>224</sup> [Ra]Radiumtherapie nach Einschätzung des Autors einen positiven Einfluss auf das Krankheitsgeschehen. Bei 50 % war nach <sup>224</sup> [Ra]Radiumtherapie eine Rückkehr ins Berufsleben möglich. Die Auswertung der Befragung bezüglich möglicher <u>Strahlenschäden</u> (n=104) ergab keinen Fall mit Osteosarkom oder Weichteiltumor, die Ursachen für die drei Todesfälle werden nicht genannt.
<b>Fazit der Autoren</b>	In Ermangelung einer alternativen wirksamen Therapie für die AS sollte die <sup>224</sup> [Ra]Radiumtherapie [Thorium -X] als mögliche Therapieoption beibehalten werden.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Aufgrund der erheblich verkürzten Ergebnismitteilung der retrospektiven Erhebungen ohne Kontrollgruppe, ohne klinische Daten und differenzierte Katamnesedaten

	bezüglich der im Text erwähnten Zielparameter sind Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit der <sup>224</sup> [Ra]Radiumtherapie für die Spondylitis ankylosans nicht möglich. Die Erfassung möglicher Risiken wird nicht vollständig dargestellt, so dass offen bleibt, was genau bei den mit <sup>224</sup> [Ra]Radium behandelten Patienten erfragt wurde. Die Nachbeobachtungsdauer von maximal 10 Jahren bei einzelnen Patienten ist zur Beurteilung von Strahlenspät Schäden in der Therapiekohorte nicht ausreichend.
--	---

Erläuterung:

Die Evidenzeinstufung erfolgte durch die Bewerter der HTA-Arbeitsgruppe unter Bezug auf die im **Anhang 11.6** wiedergegebenen BUB-Richtlinien.

<b>Quelle</b>	Biskop, m.; Arnold, W.; Weber, Ch.; Reinwald, A.-K.; Reinwald, H.: Kann durch Radium 224 die Progredienz der Bechterewschen Erkrankung beeinflusst werden. Beitr Orthop Traumatol (1983); 30(7): 374-381.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Retrospektive Fallserie mit ergänzender Fragebogenerhebung Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> : keine Angaben <u>Patientencharakteristika</u> : Keine Angaben zu Alter oder Geschlechtsverteilung, keine Stadieneinteilung, keine Zuordnung nach Klassifikationskriterien <u>Krankheitsdauer</u> : keine Angaben <u>Patientenzahl</u> : gesamt: 139 <u>Interventionsgruppe</u> : 100; Kontrolle = 39 (für Teiluntersuchung) <u>Vergleichbarkeit</u> : Mangelnde Vergleichbarkeit durch dokumentierte unterschiedliche Ausgangsbefunde zwischen Interventions- und Kontrollgruppe..
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Behandlungsgruppe</u> : <sup>224</sup> [Ra]Radiumchlorid i.v. (336 µCi Gesamtdosis), keine genauen Angaben zur Begleittherapie. <u>Kontroll-Gruppe</u> : medikamentöse Behandlung, Physiotherapie
<b>Beobachtungsdauer</b>	>= 10 Jahre
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<u>Zielkriterien</u> (ohne weitere Differenzierung): über Patientenselbsteinschätzung Schmerz, globale Beweglichkeit, Gesamtbefinden, Mobilität (Finger-Bodenabstand, Atembreite, Schoberprüfung, Kinn-Jugulum -Abstand, WS-Beweglichkeitsprüfung) <u>Surrogatparameter</u> : BSG, Blutbild, Leberwerte, Urinstatus,
<b>Statistische Analyse</b>	Angabe eines Fragebogenrücklaufs von 60%, ansonsten deskriptive Ergebnismitteilung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Beweglichkeit (Untersuchungsbefund)</u> : Globale oder zwischenzeitliche Besserung der Interventionsgruppe im Zeitverlauf anhand der Parameter Schober und HWS-Beweglichkeit bei schlechteren Ausgangswerten im Vergleich zur Kontrollgruppe. <u>Patienteneinschätzung (n=60)</u> : 90 % Schmerzabnahme, 7 % keine Wirkung, 3 % Schmerzverstärkung, 56 % verbesserte Beweglichkeit 35 % konstante Beweglichkeit 9 % verschlechterte Beweglichkeit 79 % Verbesserung des Gesamtbefindens 14 % gleichbleibendes Gesamtbefinden 7 % verschlechtertes Gesamtbefinden Subjektive Überlegenheit der <sup>224</sup> [Ra]Radiumbehandlung bei 75 % der Befragten (keine Beschreibung des Bezugsrahmens) .
<b>Fazit der Autoren</b>	Eindeutiger Wirksamkeitsnachweis bezüglich Beweglichkeit, Linderung der Schmerzen und Verbesserung des Allgemeinbefindens (AZ).

<b>Bewertung und Fazit</b>	Beim Zielkriterium Beweglichkeit ist eine Vergleichbarkeit der Gruppen nicht gegeben. Die Kriterien Schmerzlinderung und AZ-Verbesserung wurden ohne Kontrollen geprüft, ein Selektions-Bias ist nicht ausgeschlossen. Aufgrund methodischer Defizite ist die vorliegende Arbeit zum sicheren Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet.
----------------------------	---

<b>Quelle</b>	Braun, J.; Kress, A.; Brandt, J.; Reiners, Chr.; Sieper, J. : Behandlung der ankylosierenden Spondylitis (AS) mit SpondylAT ®([ <sup>224</sup> Ra]Radiumchlorid). Zwischenergebnisse einer Anwendungsstudie, 2002.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Anwendungsbeobachtung ohne Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Ein- und Ausschlusskriterien:</u> keine Angaben <u>Patientencharakteristika:</u> durchschnittliche Alter: 45,9 Jahre, Geschlechtsverteilung m:w: 76,2%: 23,8 % , keine Verwendung von Klassifikationskriterien <u>Krankheitsstadium:</u> II bis III <u>Patientenzahl:</u> gesamt: 156 Patienten <u>Einteilung in drei Beobachtungsgruppen:</u> n=133 (Untersuchung am 1, 6. und 10. Tag nach Intervention); n= 68 (Untersuchung nach 22 Wochen); n=52 (Untersuchung nach 34 Wochen)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Behandlungsgruppe:</u> <sup>224</sup> [Ra]Radiumchlorid i.v. (10MBq Gesamtdosis), keine Angaben zur Begleittherapie. <u>Berichtete unerwünschte Wirkungen:</u> Auftreten einer Iritis mit Notwendigkeit der Therapieunterbrechung in drei Fällen, in 9 % (n=133) transientes Flaresyndrom
<b>Beobachtungsdauer</b>	Gruppe 1: 10 Tage, Gruppe 2: 22 Wochen, Gruppe 3: 34 Wochen
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<u>Zielkriterien:</u> Krankheitsaktivität (BASDAI) Funktionsstatus (BASFI), allgemeines Patientenurteil mittels visueller Analogskala, Verbesserung nach ASAS-Kriterien
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Statistik, keine weiteren Angaben
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Erreichung der ASAS-Kriterien für 20 % Besserung:</u> Nach 22 Wochen: von 62 % (n=68) Nach 36 Wochen: von 49 % (Größe der Testgruppe nicht angegeben) <u>Ergebnisse zur Krankheitsaktivität (BASDAI, Score, Mittelwert)</u> Vor Intervention: 6,1 (n=156) 6 Wochen nach Intervention: 5,4 10 Wochen nach Intervention: 4, 6 22 Wochen nach Intervention: 4,4 <u>Ergebnisse zum Funktionsstatus (BASFI, Score-Mittelwert)</u> Vor Intervention: 5,3 6 Wochen nach Intervention: 4,8 10 Wochen nach Intervention: 4,2 22 Wochen nach Intervention: 3,8 34 Wochen nach Intervention: 3,9 <u>Ergebnisse über Befinden mittels (VAS, 0-10) Einschätzung Patient/ Behandler</u> Patienten: Mittelwert: 3,5 ; Behandler: Mittelwert: 2,9
<b>Fazit der Autoren</b>	Besserung aller Parameter gegenüber dem Ausgangsbefund von mindestens 26 % (p<0,001). Unter Verwendung der o.a. Messinstrumente sehen sie ein Benefit unter der Radiumchloridtherapie als gesichert an.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Die gewählte Form der Anwendungsbeobachtung ohne Kontrollgruppe eignet sich methodisch nicht für Aussagen zur Wirksamkeit.

<b>Quelle</b>	Chmelevsky, D.; Mays, C.W.; Spiess, H.; Stefani, F.H.; Kellerer, A.M.: An epidemiological assessment of lens opacifications that impaired vision in patients injected with radium-224. Radiat Res 1988; 115 (2): 238-257.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Risikoanalyse auf der Basis von Kohortendaten Evidenzkategorie: II c
<b>Untersuchungspopulation</b>	<u>Diagnose:</u> Tuberkulose, Spondylitis ankylosans, andere Erkrankungen <u>Kohortencharakteristika:</u> In die Analyse einbezogen wurden 831 mit $^{224}\text{Ra}$ Radium behandelte Personen. Unter diesen Exponierten traten 58 Katarakte auf. 2 Fälle waren vor der untersuchten Exposition präexistent, 1 Kataraktfall trat innerhalb des 1. Behandlungsjahres auf. 55 Katarakte wurden bei der vorliegenden Arbeit weiter analysiert. 25 Fälle hatten ein Manifestationsalter unter 54 Jahren. Die Falldefinition erfolgte nach ophthalmologischer Diagnosesicherung. <u>Zum Zeitpunkt der Erstexposition (Standardvarianz in Klammern) zeigten:</u> Erwachsene (gesamt) ein durchschnittliches Manifestationsalter von 59,5 J. (12,7 J.). Erwachsene (mit SpA) ein durchschnittliches Manifestationsalter von 62,6 J. (11,5 J.). Erwachsene (Tbc) ein durchschnittliches Manifestationsalter von 56,2 J. (13,3 J.). Kinder/Jugendliche (gesamt) ein durchschnittliches Manifestationsalter von 33,1 J. (9,9 J.)
<b>Prüf- bzw. Vergleichsintervention</b>	Wiederholte intravenöse Injektionen von $^{224}\text{Ra}$ Radium in der Zeitspanne von 1945-1952. Die ermittelte mittlere Dosis (Standardvarianz) betrug zum Zeitpunkt der Exposition für die Erwachsenen 0,551 MBq/kg (0,397) für die Kinder/Jugendliche 1,036 MBq/kg (0,807)
<b>Beobachtungsdauer</b>	Kohortenansatz mit zurückverlegtem Zeitpunkt (Exposition), seit 1964 Datenevaluation der Kohorte in 3-Jahres-Abständen. Seit 1969 spezielle Befragung der Kohorte hinsichtlich einer möglichen Sehproblematik. Die vorliegende epidemiologische Datenanalyse berücksichtigt den Stand des Follow-up bis 1986.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<u>Quantifizierung</u> aller inzidenten Fälle in der Expositions kohorte durch systematische Erfassung aller Sehstörungen mit diagnostizierter Linsentrübung. Quantitative Analyse differenziert nach Personen unter Risiko, Dosisklassen und Altersklassen. <u>Verteilungsmuster</u> der frühen Katarakte differenziert nach Dosis, Alter bei Exposition und Zeitintervall zwischen Zeitpunkt der Erstexposition und Kataraktmanifestation (Zeitpunkt der Diagnosestellung) <u>Überprüfung</u> von Assoziationen zwischen Inzidenzrate, Dosis und unterschiedlichen Zeitfaktoren. Testfit zur Prüfung der gewählten Approximation.
<b>Statistische Analyse</b>	Ausführliche Darstellung der unterschiedlichen Analyseschritte: 1. Analyse möglicher Assoziationen mit graphischer Darstellung (Scatterdiagramme) der Häufigkeitsdaten 2. Überprüfung des „Propotional-Hazard“-Modells 3. Testfit, Maximum-Likelihood-Methodik 4. Überprüfung am Weibul-Modell
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Die Zusammenhänge zwischen Kataraktinzidenz, Expositionsgröße (Dosis- $^{224}\text{Ra}$ Radium), Alter bei Erstexposition und Zeitlatenz bis zur Manifestation konnten differenziert abgebildet werden. Es zeigte sich eine starke lineare Beziehung zwischen

	<p>Inzidenz und Dosis über <u>alle</u> Alterklassen hindurch.</p> <p>Die Subgruppenanalyse bestätigte die Dosisabhängigkeit der kumulativen Inzidenzen nicht nur über die einzelnen Alterstufen, sondern auch über die einzelnen Grunderkrankungen hindurch.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>In der untersuchten Kohorte (<math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Kohorte I, sog. Spiess-Kohorte) zeigt sich eine Strahlenempfindlichkeit in Dosisabhängigkeit. Die Kataraktinduktion kann somit als nichtstochastische Strahlenfolge betrachtet werden. Als mögliche Dosischwelle kann nach vorliegender Analyse die Dosis von 0,5 MBq/kg gemutmaßt werden. Weitere tierexperimentelle Studien sind zum Verständnis des <math>^{224}\text{Ra}</math>Radiumeffektes auf die Augenlinse erforderlich.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Grundlegende epidemiologische Arbeit zur Risikoabschätzung <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-induzierter Katarakte. Bei der Analyse ist die fehlende Würdigung anderer kataraktogener Faktoren kritisch anzumerken. Weiterhin fehlt die detaillierte Würdigung zur festgelegten Altersgrenze zum senilen Katarakt.</p>

<b>Quelle</b>	Chmelevsky, D.; Mays, C.W.; Spieß, H.; Stefani, H.F.; Kellerer, A.M.: The reverse protection factor in the induction of bone sarcomas in radium -224 patients. Radiat Res 1990; 124 (1 Suppl): S 69-S 79.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Risikoanalyse auf der Basis von Kohortendaten Evidenzkategorie II b
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Tuberkulose, Spondylitis ankylosans, andere nicht spezifizierte Erkrankungen. <u>Charakteristika der Kohorte:</u> Einbezogen wurden 785 mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium therapierte Personen, bei denen eine gesicherte Dosisberechnung möglich war. Unter den 98 ausgeschlossenen Personen sind 10 Patienten mit diagnostiziertem Knochensarkom bekannt, die unberücksichtigt bleiben. Zum Zeitpunkt der Exposition mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium waren 587 Personen im Erwachsenenalter und 198 im Kindes- oder Jugendalter. Das durchschnittliche Alter bei Exposition betrug in der Erwachsenengruppe 38,7 Jahre (SD: 10,8 J.), in der Gruppe der Kinder- und Jugendliche 11,6 Jahren (SD: 5,3 J.)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Exposition:</u> Behandlung mit [ <sup>224</sup> Ra]-Radium i.v. mit variierender Therapiedauer von 1 Injektion (1 Sitzung) bis maximal 2,5 Jahren. Die ermittelte mittlere Skelettdosis in Gy (mit Standardabweichung) betrug für die Erwachsenen 2,12 Gy (2,12 Gy) für Kinder und Jugendliche 17,71 Gy (8,78 Gy).
<b>Beobachtungsdauer</b>	Kohortendesign mit historischem Ansatz (Exposition mit <sup>224</sup> [Ra]Radium), Stand des berichteten Follow-Up: 1987
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<u>Übergeordnete Forschungsfrage:</u> Prüfung des tierexperimentell erarbeiteten „reverse protection factors“ in der vorliegende Kohorte unter Literaturhinweis auf Müller, W.A.; Gössner, W.; Hug, O.; Luz, A.: Late effects after incorporation of the short a-emitters radium -224 and thorium -227 in mice. Health Phys 1978 (35):33-55. <u>Datenanalyse</u> in Bezug auf die 44 auswertbaren malignen Knochentumoren in der Kohorte mit verbesserter Adjustierung bezüglich Expositionsdauer und Höhe der Exposition. Überprüfung der bisherigen postulierten Beziehung (Dosis; Tumorzinzidenz, Alter bei Exposition) als lineare Funktion. Implikation einer Abweichung mit Darstellung einer linearquadratischen Dosisabhängigkeit. Nonparametrische Prüfung auf die Existenz und Effekt eines Zeitfaktors (Fraktionierung/Protraktion).
<b>Statistische Analyse</b>	Multiple statistische Analysen zur Prüfung der Forschungshypothese, darunter: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deskriptive Statistik mit graphischer Darstellung von Variablenbeziehungen (Alter zum Zeitpunkt der Exposition und ermittelte Dosis; Dauer der Exposition und ermittelte Dosis) (Scatterdiagramme)</li> <li>2. Rank-Order-Test mit graphischer Darstellung der Häufigkeitsverteilung um den Wert 0,5 sowie Anwendung des Rank-Order-Tests zur präziseren Datenabbildung für die gebildeten Klassen (Osteosarkomfall plus zugehörige Kontrollgruppe)</li> <li>3. Test-Fit, Maximum-Likelihood-Methode zur Modellüberprüfung: Abhängigkeit der Inzidenz maligner Knochentumoren von: a. der Dosis; b. der Expositionsdauer; c. dem Intervall nach Behandlung.</li> <li>4. Regressionsanalysen zwischen dem log. Dosiswerten und log. Werten der Expositionsdauer innerhalb der einzelnen gebildeten Dosisklassen</li> </ol>

	(Verbesserte Skalierung der Expositionszeit durch ermittelten Regressionskoeffizienten).
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Als Ergebnis der drei wesentlichen Modifikationen : Genauere Adjustierung, Einsatz des Rank-Order-Tests und Gruppenvergleiche in Klassen mit Expositionen, die sich in weniger als 25 % unterscheiden lässt sich der „reverse protection factor“ bestätigen. Das getestete Modell ist auf der einen Seite charakterisiert durch eine proportionale Beziehung der Osteosarkominzidenz von der applizierten <sup>224</sup> [Ra]Radiumdosis bei <u>konstanter</u> Expositionsdauer, die sich durch eine lineare Funktion abbilden lässt. Bei <u>konstanter</u> Dosis steigt die Inzidenz deutlich mit der Länge der Expositionsdauer an: Sie ist fast doppelt so groß, wenn bei gleicher Dosis die Exposition von 5 Monaten auf 15 Monaten erhöht wird.
<b>Fazit der Autoren</b>	Bestätigung des „reverse protection factors“ unter verbesserter Modellierung für die Behandlungskohorte mit hoher [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Exposition.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Grundlegende epidemiologische Arbeit zur besseren Abschätzung des Einflusses der Variablen „Zeit unter Risiko“ bei der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie mit präziserer Abbildung der Expositionsdauer. Bestmögliche Analyse auf der Basis der verfügbaren epidemiologischen Daten zur Behandlungskohorte mit hoher [ <sup>224</sup> Ra]Radiumexposition.

<b>Quelle</b>	De Blécourt, J.J. : 533 Patients with ankylosing spondylitis, seen and follow in the period 1948 to 1971 Ann Rheum Dis 1973; 32 (4): 383-385.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Erfahrungsbericht zur Versorgungsepidemiologie Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika:</u> Patienten mit Spondylitis ankylosans, die von 1948 bis 1971 in der niederländischen Region Gröningen behandelt wurden. <u>Alter bei Diagnose im Zeitverlauf (aufgeschlüsselt nach Geburtskohorte):</u> Geburtsdatum vor 1910: 60 % im Lebensalter über 35 J Geburtsdatum nach 1930: 80 % im Lebensalter unter 25 J. Geburtsdatum zwischen 1948-1951: 22 % im Lebensalter unter 20 J. Geburtsdatum zwischen 1951- 1961: 39 % im Lebensalter unter 20 J. Geburtsdatum zwischen 1961- 1971: 45 % im Lebensalter unter 20 J. <u>Patientenzahl:</u> 533 ( keine genauen Angaben zur Erhebung der Datenbasis)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Analyse wesentlicher versorgungsepidemiologischer Aspekte
<b>Beobachtungsdauer</b>	23 Jahre
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Änderungen im Zeitpunkt der Diagnosestellung im Zeitverlauf Erfasste Beschwerdekompexe in der Initialphase der Erkrankung Häufige Untersuchungen im betrachteten Kollektiv Änderung des Stellenwertes der Radiotherapie im Behandlungsregime im Zeitverlauf
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptiv Ergebnismitteilung, z.T. unvollständig ohne Angabe des Referenzrahmens.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Häufig diagnostizierte Beschwerdenkomplexe in der Initialphase</u> Tiefsitzende Rückenschmerzen: 70 % Morgensteifigkeit: 9 % Peripherer Gelenkbefall: 20 % Iritis/Iridozyklitis: 14 % <u>Häufige Untersuchungen im Rahmen der SpA-Behandlung:</u> BSG: 40 % Waller-Rose-Test: 4 % Beckenübersicht: 5 % <u>Stellenwert der Radiotherapie in Zeitverlauf:</u> 1948 - 1960: 60 % 1960 - 1972: 11 % In der ersten Phase wurden signifikant mehr Leukämien im untersuchten Kollektiv gefunden.

	<p><u>Berufstätigkeit bei Erstbehandlung/ im weiteren Verlauf:</u></p> <p><u>Männer:</u> 60 % verübten körperlich schwere Arbeit zum Zeitpunkt der Diagnose. Nur 10 % konnten ihre Tätigkeit in fortgeschrittenen Stadien halten.</p> <p><u>Frauen:</u> 68 % der Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Hausfrauen. 48 % konnten das Tätigkeitsspektrum im häuslichen Bereich im fortgeschrittenem Stadium halten.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	Das Behandlungsregime der AS im Bezirk um Groningen strebt eine ganzheitliche Behandlung und eine frühe Diagnosestellung an.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Es handelt sich um einen ersten versorgungsepidemiologischen Ansatz zur Abbildung der Versorgung einer definierten Patientengruppe im Bezirk Groningen. Methodisch entspricht die Arbeit nicht den heutigen Anforderung an versorgungsepidemiologischen Studien. Die Erhebung der Datenlage wird nicht beschrieben. Es fehlen überwiegend absolute Zahlenangaben und Kriterien für die Auswahl der dargestellten Versorgungsaspekte. Verzerrungen sind nicht auszuschließen.

<b>Quelle</b>	Glöbel, B. :Ra-224 zur internen Strahlentherapie der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) – eine Alternative zur Chemotherapie? NUC Compact 1985; 16 (5): 272-277.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Narrative Übersicht auf der Basis von 29 Studien (1955-1983) mit unterschiedlicher Evidenz (Stand: 1985) mit anschließender Nutzen-Risiko-Analyse Evidenzkategorie: III
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	Intravenöse Ra- <sup>224</sup> [Ra]Radium -Behandlung, Kombination Peteosthor/Thorium X ( <sup>224</sup> Ra]Radium) und Röntgentherapie versus medikamentöse Therapie (NSAID)
<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine näheren Angaben
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Vergleich der Nutzen-Risiko-Relation der medikamentösen und der internen [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie anhand von globalen Wirksamkeitsangaben (Besserung in Prozent) und Angaben zu Leukämie- und Knochenkrebsfälle (Angaben in Prozent) auf der Basis von 29 Studien (n=139.372 Patienten).
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptiv in Tabellenform, ohne nachvollziehbare Angaben zur Datenanalyse.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Bezüglich <u>Nutzen</u> ermittelt der Autor eine vergleichbare Wirksamkeit von medikamentöser Behandlung (70-95% Besserung) und [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Behandlung (65-97 % Besserung). Bezüglich <u>Nebenwirkungen und Risiken</u> ermittelt der Autor bei der medikamentösen Therapie: 15 % allgemeine Nebenwirkungen, 5 % Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen sowie 0,04-0,6 % medikamenteninduzierte Todesfälle. Bei der [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie beschreibt er seltene Nebenwirkungen (keine numerischen Angaben) und 0,1 % Todesfälle mit der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie assoziierte Todesfälle.
<b>Fazit der Autoren</b>	Bessere Nutzen-Risiko-Relation der [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei Spondylitis ankylosans (Stand 1985)
<b>Bewertung und Fazit</b>	Starke Aggregation der Studiendaten (n=113.082 medikamentöser Arm; n=8.790 Radium -Arm) als Basis für die Nutzen-Risiko-Relation, überwiegend niedrige Evidenzstufe der einbezogenen Studien, fehlende Quellenangaben der zitierten Studien sowie Heterogenität von Design und Studienpopulation lassen eine Vergleichbarkeit bezüglich Nutzen/ Risiko nicht zu. Auf Grund des Reviewstands von 1985 sind zudem beispielsweise risikoreduzierende Effekte durch den verstärkten Einsatz von Protonenpumpenhemmer oder H <sub>2</sub> - Antagonisten nicht berücksichtigt. Weiterhin fehlen Kriterien für die vorgenommene Auswahl der NSAID.

<b>Quelle</b>	Gössner, W.: Pathology of radium-induced bone tumor: new aspects of histopathology and histogenesis. Radiat Res 1999; 152 (6 Suppl): S 12-S15.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Studie zur Histopathologie und Histogenese strahleninduzierter Knochentumoren auf der Basis von Kohortendaten.  Evidenzkategorie IIb
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Tuberkulose, Spondylitis ankylosans, andere Erkrankungen  <u>Patientencharakteristika:</u> Detaillierte Beschreibung der Kohortendaten bei: Nekolla, E.A.; Kellerer, A.M.; Kuse-Isingschulte, M.; Eder, E.; Spieß, H: Malignancies in patients treated with high doses of radium -224. Radiat Res 1999; 152 (6 Suppl): S3-S7.  Betrachtet wurden die inzidenten malignen Knochentumoren der Kohorte (n=60 beobachtete Fälle. Die Diagnosestellung erfolgte im Zeitintervall: 1930-1970.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Als Exposition gilt die <sup>224</sup> Ra]Radium-Injektionsbehandlung: Die Dosisermittlung wird ebenfalls beschrieben bei: Nekolla, E.A.; Kellerer, A.M.; Kuse-Isingschulte, M.; Eder, E.; Spieß, H: Malignancies in patients treated with high doses of radium -224. Radiat Res 1999; 152 (6 Suppl): S3-S7.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Aus der Fallanalyse der inzidenten malignen Knochentumoren (aufgeschlüsselt nach Histologiekriterien) sind folgende Zeitintervalle angegeben:  <u>Knochensarkom:</u> Mittleres Alter bei erster <sup>224</sup> [Ra]Radium -Injektion: 17 J. Mittleres Alter bei Diagnosestellung: 32 J. <u>Malignes fibröses Histiozytom des Knochens:</u> Mittleres Alter bei erster <sup>224</sup> [Ra]Radium -Injektion: 24 J. Mittleres Alter bei Diagnosestellung: 36 J. <u>Chondrosarkom:</u> Mittleres Alter bei erster <sup>224</sup> [Ra]Radium -Injektion: 7J. Mittleres Alter bei Diagnosestellung: 24 J.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analyse von 46 Knochentumoren mit bekannter Histologie auf der Basis der revidierten WHO-Klassifikation von 1993. Unterschieden werden bei der Arbeit drei Typen: knochenbildende, knorpelbildende Tumoren und Tumoren, die vorwiegend fibröses Bindegewebe produzieren (MFH). Alle drei Tumorarten werden in ihrer Häufigkeit untereinander verglichen. Den Referenzrahmen bildet hier die epidemiologische Datenlage zu Spontanraten (letzter Publikationsstand 1996) unter Einschluss von 5676 Fällen. Es findet weiterhin ein Vergleich zu den publizierten Daten zu Expositions kohorten mit Radium - 226 bzw. Radium -228 und zu Bestrahlungskohorten.</li> <li>2. Abweichungen in der Größe der jeweiligen Tumorfraktion (Angabe als Quotient: Osteosarkom / MFH)</li> <li>3. Vergleich mit den ermittelten alterstratifizierten Raten bei Spontanumoren.</li> </ol>
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung der Häufigkeitsverteilung (absolut und in %) mit Ratenbildung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Nach erneuter histopathologischer Klassifikation (n=46 Tumoren) ergab sich folgende Verteilung: 22 Knochensarkome, 14 fibro-histiocytaire Sarkome des Knochens, 6

	<p>Chondrosarkome, 4 anders klassifizierte Malignome in Skelett-System.</p> <p>Es resultierte ein hoher Anteil an Malignomen vom Bindegewebstyp in der Kohorte mit einer Prävalenz von 30 % (die ermittelte Prävalenz bei Spontantumoren liegt zwischen 8 und 10 %). Folgende Raten konnten ermittelt werden:</p> <p>Rate Knochensarkom / MFH (<math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Kohorte): 1,6 : 1.</p> <p>Rate Knochensarkom / MFH (Spontantumoren, alterstratifiziert) 5,1 : 1.</p> <p>Die anschließende Literaturanalyse ergab auch bei den 226-Radium- und 228-Radiumkohorten sowie bei Knochenbestrahlungskohorten Verschiebungen im Hinblick auf erhöhte MFH-Raten.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Sowohl die Analyse der <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Kohorte als auch der Kohortenvergleich lässt die Hypothese zu, dass die <math>^{224}\text{Ra}</math>Radiumexposition im Zusammenhang mit der beobachteten erhöhten Rate an MFH steht. Der genaue Mechanismus auf zellulärer Ebene ist nicht bekannt. Es ist jedoch aus der vorliegenden Arbeit zu vermuten, dass auch andere Zellreihen, z.B. multipotente mesechymale Stammzellen, ebenfalls als Target-Zellen für die strahleninduzierten Malignomen in Frage kommen.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Grundlegende Arbeit zum Verständnis der strahleninduzierten Risiken der <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Therapie mit einer Verknüpfung von histopathologischen Befunden und epidemiologischen Daten. Aufgrund der fehlenden empirischen Datenlage für Kohorten mit low-level-Exposition, ist die vorliegende Arbeit die methodisch bestmögliche Annäherung zum Verständnis potentieller strahleninduzierter Risiken durch <math>\alpha</math>-Strahler.</p>

<b>Quelle</b>	Grützediek, H.: Zur Frage der Schädigung oder Spätschädigung bei der vor 5 bis 10 Jahren mit Peteosthor oder Thorium -X behandelten Bechterew-Patienten. Dissertation; Christian-Albrechts-Universität Kiel, 1964
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Fallserie Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : Therapie zwischen 1949 und 1958 aufgrund einer Spondylitis ankylosans , keine genauen Angaben. <u>Patientenzahl</u> : 59 (Kasuistiken)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Peteosthor oder Thorium -X mit unterschiedlicher Dosis im Rahmen einer Komplexbehandlung, darunter Radiogold, Röntgenbestrahlung und Cortison.
<b>Beobachtungsdauer</b>	1958-1962 (zwischen 5 und 10 Jahre)
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Retrospektive Erhebung aus Archivmaterial aus der Klinikambulanz mit Todesursachenanalyse, Analyse von Nebenwirkungen und Spätschäden.
<b>Statistische Analyse</b>	Rein deskriptiv ohne detaillierte Angaben zur Häufigkeitsverteilung und ohne Angaben zum Referenzrahmen
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 9 Patienten in der Zwischenzeit verstorben. In zwei Fällen war die Todesursache nicht bekannt. Ein Tumor mit Todesfolge wir beschrieben (Histologie unbekannt). Ansonsten habe die Analyse der Todesursachen keinen Zusammenhang zur Radiumbehandlung ergeben. Die Sichtung der verbleibenden Datenlage ergab Blutbildveränderungen (Abfall der Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl oder Hb-Abfall) während der Therapie in 5 Fällen.
<b>Fazit der Autoren</b>	Kein sicherer Hinweis auf strahlenbedingte Komplikationen oder Folgeschäden durch $[^{224}\text{Ra}]$ Radium.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Aufgrund der kleinen Fallzahl, des retrospektiven Ansatzes mit unvollständigen klinischen Daten und unvollständiger Ergebnismitteilung lassen sich Schlussfolgerungen bezüglich der Therapierisiken nicht ziehen.

<b>Quelle</b>	Haike, H.; Steltner, D.; Schulze, H.: Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung der Spodylitis ankylopoetica mit Thorium X und Peteosthor. Z. Orthop Grenzgeb 1967; 102 (3): 372-380.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Retrospektive Fallserie aus Klinikarchivmaterial mit Datenergänzung über retrospektive Befragung  Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans  <u>Patientencharakteristika:</u> Durchschnittliches Alter von 41 Jahren (Alterspanne 24J- bis 73 J.), ansonsten keine weiteren Angaben zum Stadium der Erkrankung, Indikationsstellung oder Ein- und Ausschlusskriterien.  <u>Krankheitsdauer:</u> keine Angaben.  <u>Patientenzahl:</u> Von den insgesamt 60 Patienten, konnten 45 Pat. ermittelt werden. 25 Patienten wurden nachuntersucht. Darunter 11 Patienten lediglich über schriftliche Befragung der behandelnden Hausärzte. 9 Patienten waren zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Intravenöse [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Therapie mit unterschiedlicher Gesamtdosis nur für eine Subgruppe bekannt.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Ausgewählte Fälle mit einem Verlauf von mindesten 10 Jahren nach der 1.Thorium X-Injektion ( <sup>224</sup> [Ra]Radium).
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<u>Globale Befundbeschreibung</u> nach [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Therapie mit Einteilung in: „Befund dauerhaft gebessert“, „Befund nahezu unverändert“, „weitere Verschlechterung“. Bestimmung des 137-Cäsiumgehaltes und des radioaktiven Kalium- und Kalziumgehaltes in der Ganzkörpermesskammer (n=25 Patienten) als Hinweis auf mögliche <u>Verunreinigungen</u> der Radiotherapie. <u>Erhebung von Surrogatparametern:</u> Laborbefunde, Röntgenstatus (unvollständige Datenlage) <u>Ermittlung von Spätschäden und Analyse der Todesursachen.</u>
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung in Tabellenform ohne nachvollziehbare Datenanalyse
<b>Ergebnisse zu den Zielkriterien</b>	Bei 8 Patienten hat sich der Befund durch die [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Therapie dauerhaft verbessert, bei 7 Patienten war der Befund nahezu unverändert, bei 11 Patienten hatte sich im weiteren Verlauf der Befund verschlechtert. In keinem Fall war eine dauerhafte Beschwerdefreiheit eingetreten. Im untersuchten Kollektiv waren anhand der Laborparameter nach [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Radiumtherapie keine Spätschädigungen nachzuweisen (keine konkrete Ergebnismitteilung). Die befundeten Röntgenbilder zeigten nach der [ <sup>224</sup> Ra]Radium eine weitere Krankheitsprogression (Keine konkrete Ergebnismitteilung). Die Todesursachenanalyse ergab: 4 Lungenkrankheiten, 1 Suizid, 1 Patient (42J.) mit Paramyeloblastenleukämie, 1 Magenkarzinom, 1 Rektumkarzinom, bei einem Patienten war die genaue Todesursache mit eruierbar.
<b>Fazit der Autoren</b>	Unter [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie findet sich eine passagere, aber keine dauerhafte Verbesserung des Befundes. Auf die Krankheitsprogression hat die [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie keinen Einfluss. Beschriebene Komplikationen zeigen keinen eindeutigen kausalen Zusammenhang.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Auf Grund des gewählten Designs ohne Kontrollgruppe, der kleinen Fallzahl, der Möglichkeit von Selektionseffekten und auf Grund der lückenhaften Datenlage sind Schlussfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit und Risiken der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie nicht möglich. Zudem erhielten die Patienten eine Komplextherapie.

<b>Quelle</b>	Kellermann, P.: Erfolge und Gefahren bei der Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium X. Berlin, Humboldt Universität, Inauguraldissertation vom 09.12.1968.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Retrospektive Erhebung klinischer Daten sowie kleinere retrospektive Befragung Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : 15 Frauen und 142 Männer mit Spondylitis ankylosans unterschiedlicher Stadien, erhebliche Heterogenität in der Vorbehandlung. <u>Krankheitsdauer</u> : Diagnosestellung nach Beginn der Beschwerden in Jahren: Varianz zwischen 1 J. und über 10 Jahre. <u>Patientenzahl</u> : 157 ohne Kontrollen. 66 Fälle konnten retrospektiv über die Dauer von mindesten 4 Jahren ausgewertet werden, bei 34 Patienten fand eine Befragung statt.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Behandlung mit Thorium X ( <sup>224</sup> Ra]Radium) in der Zeitspanne von 1954 bis 1956 im Rahmen einer Komplextherapie mit zusätzlichen balneophysikalischen Maßnahmen. Die retrospektiv ermittelte Gesamtdosis betrug 2400 e.s.E (elektrostatische Einheiten) bei unterschiedlicher Anzahl von Kuren.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Retrospektiv bis maximal 7 Jahre nach <sup>224</sup> Ra]Radium .
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<u>Globale Einschätzung durch Untersucher</u> in 5 Gruppen: a. beschwerdefrei, b. wesentlich gebessert, c. gebessert, d. keine Besserung, e. Verschlechterung. Die rekrutierten Datenquellen waren vorwiegend Ambulanzberichte und körperliche Untersuchungsbefunde. 34 mit Thorium X vorbehandelte Patienten waren einer retrospektiven Befragung bezüglich Beschwerden nach o.g. Schema zugänglich. Blutbild und BSG sowie andere <u>Surrogatparameter</u> wurden unvollständig dokumentiert, bei 19 Patienten liegen funktionelle Funktionsparameter teilweise ohne Vorbefunde vor. Röntgenologische Befunde werden in Form einzelner Kasuistiken dargestellt.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnisdarstellung multipler Untergruppen mit unvollständiger Analyse der Häufigkeitsverteilung, keine Drop-out-Analyse
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Über eine Beschwerdefreiheit im ersten Jahr ( n=157) nach Thorium X ( <sup>224</sup> Ra]Radium) wird bei 21 Patienten berichtet (13 %), eine wesentlich gebesserte Beschwerdesymptomatik gaben 75 Patienten an (49 %), gebessert fühlten sich 46 Patienten (29%), 13 Patienten gaben keine Besserung an (8 %), 2 Patienten gaben eine Verschlechterung an (1 %).  Die Einstufung in der schriftlichen Befragung (Zeitverlauf 2 bis 7 Jahre) ergab folgende Ergebnisse: a. beschwerdefrei: kein Patient; b. wesentlich gebessert: 15 Patienten; c. gebessert: 13 Patienten; keine Besserung: 6 Patienten. Aufgrund lückenhafter Befunde ließen die Surrogatparameter nur bedingt Aussagen zu.  Nebenwirkungen: Leukozytenabfälle unmittelbar nach der <sup>224</sup> Ra]Radiumapplikation, Leberparachymschäden, eine chronische Hepatitis und drei Frühgeburten.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die gleich nach der Thorium -X-Kur bei der überwiegenden Anzahl der Patienten aufgetretene Besserung des Befindens hielt in der Mehrzahl der Fälle nicht über den beobachteten Gesamtzeitraum an. Irreversible Schäden, die sich eindeutig aus der Thorium-X-Therapie ableiten lassen, seien nicht feststellbar gewesen.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Die retrospektive Erhebung der klinischen Daten, die zudem lückenhaft sind, ohne erkennbare Standardisierung der Befunderhebung und der Therapie lassen nur mit Einschränkung Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit von Thorium - X zu. Die fehlende Beschreibung der Auswahlkriterien für die Bewertung multipler Subgruppen und die reduzierten Katamnesedaten von 34 Patienten von ursprünglich 157 Patienten

11. Anhang

11.7. Einzelauswertungen der Primärstudien

---

	<p>schließen Selektion und „differential drop out“ nicht aus. Die relativ kleine Zahl von Lebendgeburten bei mindestens 129 behandelten Patienten im reproduktionsfähigem Alter lässt keine Risikoabschätzung bezüglich Mutagenität von [<sup>224</sup>Ra]Radium zu. Eine systematische Erfassung von Komplikationen lässt die Arbeit nicht erkennen.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	Knop J, Stritzke P, Heller M, Redeker S, Crone-Münzenbrock W (1982) Ergebnisse einer Radium 224-Therapie der ankylosierenden Spondylitis (M. Strümpell-Marie-Bechterew) Z Rheumatol 41:272-275
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Katamnese bei Teilpopulation einer extendierten Fallserie formale Evidenzstufe: IIc
<b>Untersuchungs- population</b>	ursprünglich 53 Pat. mit Diagnose einer SpA, Krankheitsstadium II – III, und Therapie-resistenz gegenüber konventioneller Behandlung, welche einer Behandlung mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium unterzogen wurden  bei 33 / 53 Pat. Nachkontrollen nach [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Behandlung bei 15 / 53 Pat. klinische, laborchemische, röntgenologische und skelettszintigraphische Nachuntersuchungen nach im Durchschnitt 5 Jahren (9 Monate bis 11 Jahren);  <u>Alter:</u> im Durchschnitt 44 Jahre (36 - 54 Jahre); Geschlecht: m : w = 13 : 2; <u>Diagnosestellung</u> vor im Durchschnitt 11 Jahren (4 - 20 Jahren)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	A) Prüfgruppe: Behandlung mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium i.v. mit einer Gesamtdosis von 280 µCi (10,33 MBq) über 10 Wochen  keine Vergleichsintervention; keine Angaben über eventuelle Begleittherapien  B) Vergleichspopulation bzgl. Skelettszintigraphie: 10 Pat. mit malignem Melanom, welche zum Ausschluss von Knochenmetastasen untersucht wurden
<b>Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer: 10 Wochen;  Katamnesedauer: 9 Monate bis 11 Jahre; im Durchschnitt: 5 Jahre;  Personenzeit unter Risiko: nicht angebar
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	klinisch: a) Befinden bzw. Schmerzfreiheit, b) Beweglichkeit: Schober-Index, Finger-Boden-Abstand, Atembreite  skelettszintigraphisch: Anreicherung von <sup>99m</sup> Tc-Methylendiphosphat ( <sup>99m</sup> Tc-MDP) im Bereich der Sakroiliakgelenke und der Lendenwirbelsäule (LWS)  röntgenologisch: Verknöcherung im Bereich der Sakroiliakgelenke und der LWS  laborchemisch: Differentialblutbild, BSG, Elektrophorese
<b>Statistische Analyse</b>	Rangteste nach Wilcoxon und nach Mann-Whitney
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>klinisch:</u>  a) Befinden bzw. Schmerzfreiheit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dauerhaft keine Schmerzen: 2 / 15 Pat. (13%)</li> <li>• schmerzfreies Intervall von 3 und 8 Jahren: 2 / 15 Pat. (13%)</li> <li>• wesentliche Besserung der Schmerzen: 3 / 15 Pat. (20%)</li> <li>• unverändert Schmerzen: 6 / 15 Pat. (40%)</li> <li>• verschlimmert: 2 / 15 Pat. (13%)</li> </ul> b) verbesserte oder gleichbleibende Beweglichkeit anhand des Schober-Index bei 10 / 15 Pat. (67%), des Finger-Boden-Abstands bei 8 / 15 Pat. (53%) und der Atembreite bei 11 / 15 Pat. (73%)  <u>skelettszintigraphisch:</u> Erhöhung der Transferraten von <sup>99m</sup> Tc-MDP in die LWS bei 9 / 15 der Pat. (60%) im Vergleich zu knochengesunden Personen als Hinweis für das Fortbestehen entzündlich-exsudativer Prozesse  <u>röntgenologisch:</u> LWS-Verknöcherung: stationär bei 4 / 15 der Pat. (27%), geringe Progredienz bei 7 / 15 Pat. (47%), deutliche Progredienz bei 4 / 15 der Pat. (27%)

<b>Fazit der Autoren</b>	Nachhaltige Besserung bei 46% der Patienten; bei 60% der Patienten muss aufgrund der erhöhten Transferraten von $^{99m}\text{Tc}$ -MDP ein Fortschreiten der pathologischen Verknöcherung der LWS angenommen werden.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung sowie die bei einem Teil der untersuchten Patienten hinsichtlich später unerwünschter Wirkungen zu kurze Nachbeobachtungsdauer lassen valide Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit / Sicherheit der parenteralen $^{224}\text{Ra}$ Radium - Behandlung nicht zu. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse und nach Überprüfung der zitierten tierexperimentellen Daten kann eine selektive antiosteoblastische Wirkung von $^{224}\text{Ra}$ Radium von einer allgemeinen Schädigung der Zellfunktion des Knochens nicht sicher differenziert werden.

<b>Quelle</b>	Koch, W.; Reske, W.: Die Ergebnisse der intravenösen Thorium X-Behandlung bei der Spondylarthritis ankylopoetica (M. Bechterew). Strahlentherapie 87, 1952: 439-457.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Fallserie ohne Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans  <u>Patientencharakteristika</u> : Keine Angaben zur soziodemographischen Datenlage, zur Geschlechtsverteilung oder Krankheitsstadium. Als Ausschlusskriterien galten Leber-, Nieren- oder Erkrankungen der blutbildenden Organe. Von den 120 berichteten Fällen hatten 21 Patienten eine Röntgentiefenbestrahlung und 22 Patienten radioaktive Bäder im Vorfeld erhalten.  <u>Patientenzahl</u> : 120 Patienten wurden insgesamt berücksichtigt. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Nachuntersuchung 1951 mit Hilfe eines Fragebogens</u>: 81 Patienten.</li> <li>2. <u>klinische Nachuntersuchung 1951</u>: 36 Patienten</li> </ol>
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention</u> : Thorium -X-Kur ( <sup>224</sup> Ra]Radium ) und/oder Peteosthorbehandlung im Rahmen einer Komplexbehandlung unter stationären Bedingungen (Physiotherapie, Schwimmen, verschiedene Massageformen, Infiltrationsbehandlung mit Lokalanästhetika) in der <u>Zeitspanne</u> von 4/1948 bis 12/1950.  <u>Dosisangaben</u> : Zur applizierten Gesamtdosis an <sup>224</sup> Ra]Radium werden folgende prinzipielle Angaben gemacht: 200 e.s.E T horium -X /Woche. Die Gesamtzahl der Injektionen beschränkte sich auf 10-12 Spritzen. Eine detaillierte Gesamtdosisermittlung der teilweise bereits vorbehandelten Patienten wird nicht vorgenommen.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Ermittlung der Beobachtungsdauer erfolgte zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle 1950 retrospektiv für 81 (im Originaltext n= 80) Patienten. Gemessen wurde die Spanne nach abgeschlossener <sup>224</sup> Ra]Radiumbehandlung bis zur ersten Nachuntersuchung. Für 41 Patienten war die Zeitspanne größer als 1 Jahr. Für 29 Patienten betrug die Zeitspanne unter einem Jahr. Bei 11 Patienten fiel Nachbeobachtung und Therapie-Ende zeitlich eng zusammen.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Die Beurteilung <u>der Wirksamkeit</u> der Intervention erfolgte durch den Untersucher nach folgendem Schema: „ Beschwerdefreiheit“, „ wesentlich gebessert“, „gebessert“, „nicht gebessert“. Weiterhin wurde bei 36 Patienten die Atembreite vor der Intervention und nach der Intervention gemessen.  Als <u>Surrogatparameter</u> dienten die „Gewichtszunahme“, die „Blutsenkung“ (gemessen als BSG-Mittelwert unter 10 mm n.W. bei 23 Patienten) sowie eine „ausgiebige“ Röntgendiagnostik ohne nähere Beschreibung im Text.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung mit teilweise fehlerhafter Summenbildung.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Als Behandlungsergebnis wird in 60 Fällen eine Beschwerdefreiheit angegeben. 18 Patienten gaben eine wesentlich Besserung an und bei 2 Patientinnen blieb die Behandlung mit <sup>224</sup> Ra]Radium erfolglos.  <u>Atembreite</u> vor und nach Intervention und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung: (n=36 Patienten): Hier wird eine durchschnittliche Besserung der Atembreite von 2,3 cm unmittelbar nach Behandlung ermittelt. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hat sich die Atembreite um durchschnittlich 3,3 cm im Vergleich zum Ausgangsbefund vor der Intervention verbessert.  Einen durchschnittlichen <u>BSG-Wert unter 10 mm n.W.</u> erreichte zum Zeitpunkt vor der Therapie nur ein Patient, nach der Intervention 4 Patienten und zum Zeitpunkt der

	<p>Nachuntersuchung 18 Patienten (Gesamtzahl: 23 Patienten).</p> <p>In keinem Fall der Patienten konnte eine <u>Zunahme der Verknöcherung</u> im Bereich der Wirbelsäule oder Gelenke festgestellt werden. Durchschnittlich konnte eine Gewichtszunahme von 1,7 kg im Patientenkollektiv unter Therapie dokumentiert werden. Als Komplikationen werden Blutbildveränderungen, Iritiden, Ikterus. Spätschäden werden verneint.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Die [<sup>224</sup>Ra]Radiumbehandlung erzielt mehr als nur eine symptomatischen Beseitigung der Schmerzen, sondern hat Einfluss auf das zugrundeliegende Krankheitsgeschehen.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Die vorliegende Arbeit kann aufgrund methodischer Aspekte den Wirkungsnachweis der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie nicht erbringen. Es fehlen nicht nur die jeweiligen Kontrollgruppen für die untersuchten Parameter, sondern grundlegende Daten zum Ausgangsbefund der Interventionsgruppe als wesentliche Indikatoren für eine standardisierte Diagnostik und Intervention. Grobe Selektionseffekte sind durch die Einzelbetrachtung einzelner Untergruppen nicht auszuschließen, so fehlen die wesentlichen Charakteristika der 40 nicht nachuntersuchten Patienten. Eine differentielle Selektion ist daher denkbar. Zur besseren Risikoabschätzung fehlt das prospektive Design und die systematische Erfassung der Komplikationen. Bei den Komplikationsangaben fehlt zudem die Angabe des Referenzrahmens.</p>

<b>Quelle</b>	Koch W (1954): Neuere Ergebnisse de Radioisotopen-Anwendung in der Orthopädie. Verh Dtsch Orthopädischen Ges <u>86</u> :320-326															
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	extendierte Fallserie mit Katamnese bei Teilpopulation, offene Prüfbedingungen formale Evidenzstufe: III															
<b>Untersuchungs- population</b>	insgesamt 297 AS-Patienten der Univ.-Klinik Münster, mit Thorium X (ThX) behandelt; Einteilung in 2 Teilpopulationen: a) nach Abschluss der Injektionsserie untersuchte SpA-Patienten (n=297, davon 22 Frauen) b) nach bis zu 5 Jahren nachuntersuchte SpA-Patienten (n=104, davon 8 Frauen) Angaben zur Diagnosestellung der SpA, Krankheitsstadien, Schweregrad, Dauer der SpA-Erkrankung, Alter der Patienten etc. werden nicht gemacht .															
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Prüfintervention: ThX-Lösung (200 e.s.E.), 10 – 12 Injektionen i.v., jeweils einmal wöchentlich Keine Vergleichsintervention Begleittherapien werden nicht spezifiziert															
<b>Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer: 10 – 12 Wochen; Katamnesedauer: nicht näher spezifiziert, bis zu 5 Jahre Personenzeit unter Risiko: nicht angebbar															
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	klinisch: a) Befinden bzw Schmerzfreiheit b) Nebenwirkungen [lediglich kursorische Angaben]															
<b>Statistische Analyse</b>	keine eigentliche statistische Analyse deskriptive Angaben (Absolut- und Prozent-Werte)															
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<table border="0"> <tr> <td>klinisch: a)</td> <td><u>nach 10 – 12 Wochen</u></td> <td><u>nach bis zu 5 Jahren</u></td> </tr> <tr> <td>ThX-Patienten</td> <td>297</td> <td>104</td> </tr> <tr> <td>schmerzfrei:</td> <td>58,5%</td> <td>57,6%</td> </tr> <tr> <td>gebessert:</td> <td>39,2%</td> <td>36,6%</td> </tr> <tr> <td>ohne Erfolg</td> <td>2,3%</td> <td>5,8%</td> </tr> </table> <p>b) Schmerzreaktion als „prognostisch günstiges Zeichen Iritis in einigen Fällen Kein Anhalt für eine bösartige Neubildung</p>	klinisch: a)	<u>nach 10 – 12 Wochen</u>	<u>nach bis zu 5 Jahren</u>	ThX-Patienten	297	104	schmerzfrei:	58,5%	57,6%	gebessert:	39,2%	36,6%	ohne Erfolg	2,3%	5,8%
klinisch: a)	<u>nach 10 – 12 Wochen</u>	<u>nach bis zu 5 Jahren</u>														
ThX-Patienten	297	104														
schmerzfrei:	58,5%	57,6%														
gebessert:	39,2%	36,6%														
ohne Erfolg	2,3%	5,8%														
<b>Fazit der Autoren</b>	ThX-Anwendung wird bei der AS als Behandlungsmethode der Wahl angesehen															
<b>Bewertung und Fazit</b>	Methodische Mängel wie fehlende Vergleichsgruppe, fehlende Verblindung, vermutlich unterschiedlich lange Katamnesezeiträume etc. lassen valide Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit / Sicherheit der parenteralen ThoriumX-Behandlung (200 e.s.E 10 – 12 x wöchentlich) nicht zu. Eine Nachbeobachtungsphase von maximal 5 Jahre ist für Schlussfolgerungen bezüglich Strahlenspätchäden zu kurz gewählt.															

<b>Quelle</b>	Koch W (1969): Ergebnisse einer zwanzigjährigen parenteralen Thorium-X-Therapie der knöchern-entzündlichen Wirbelsäulenversteifung (Morbus Bechterew). Verh Dtsch Ges Rheumatol 1:132-140																																										
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Katamnese bei Teilpopulation einer extendierten Fallserie formale Evidenzstufe: IIc																																										
<b>Untersuchungs- population</b>	<p>insgesamt 1070 SpA-Patienten der Univ.-Klinik Münster, davon 695 mit Thorium X (ThX) und 375 nicht mit ThX behandelt; Einteilung in 4 Teilpopulationen:</p> <p>a) nachuntersuchte, mit ThX vorbehandelte SpA-Patienten der Jahre 1953 (n=104), 1961 (n=75) und 1968 (n=71); unklar, ob offene oder geschlossene Kohorte oder keine Kohorte</p> <p>b) mit Fragebögen befragte Patienten: 132 mit ThX und 73 nicht mit ThX behandelt</p> <p>c) im Jahr 1968 nachuntersuchte Patienten: 71 mit ThX und 36 nicht mit ThX behandelt</p> <p>d) verstorbene Patienten: 31 mit ThX und 25 nicht mit ThX behandelt</p> <p>Angaben zur Diagnosestellung der SpA, Krankheitsstadien, Schweregrad, Dauer der SpA-Erkrankung, Alter und Geschlecht der Patienten etc. werden nicht gemacht und werden nur sporadisch im Rahmen von Einzelfallschilderungen angegeben</p> <p>Eine Randomisierung erfolgte nicht; Angaben zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen fehlen, so dass nicht von einer Strukturhomogenität ausgegangen werden kann</p>																																										
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<p>Prüfintervention: ThX-Lösung ("Ixtor Buchler") 35 µCi (200 e.s.E.), 10 Injektionen i.v., jeweils einmal wöchentlich</p> <p>Vergleichsintervention: keine Injektion von ThX-Lösung</p> <p>Begleittherapien wie Physiotherapie, Bechterew-Gymnastik, Schmerzmittel, Operationen etc. werden erwähnt, aber nicht näher spezifiziert</p>																																										
<b>Beobachtungsdauer</b>	<p>Behandlungsdauer: offenbar 10 Wochen;</p> <p>Katamnesedauer: nicht näher spezifiziert, offenbar bis zu 19 Jahre</p> <p>Personenzeit unter Risiko: nicht angebar</p>																																										
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<p>klinisch: a) Befinden bzw Beschwerdefreiheit, b) Beweglichkeit: Atembreite</p> <p>röntgenologisch: Verknöcherung im Bereich der HWS und der LWS;</p> <p>Darstellung im Rahmen von Fallschilderungen</p> <p>laborchemisch: BSG</p>																																										
<b>Statistische Analyse</b>	keine eigentliche statistische Analyse deskriptive Angaben (Absolut- und Prozent-Werte)																																										
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1953,</th> <th>1961</th> <th>und 1968</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ThX-Patienten</td> <td>104</td> <td>75</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>beschwerdefrei:</td> <td>57,6%</td> <td>65%</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>gebessert:</td> <td>36,6%</td> <td>30%</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>ohne bleibenden Erfolg</td> <td>5,8%</td> <td>5%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>b) Fragebogenerhebung:</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">ThX-Behandlung</td> <td>keine ThX-Behandlung</td> </tr> <tr> <td>beschwerdefrei</td> <td colspan="2">86 von 132 (65,2%)</td> <td>[?]</td> </tr> <tr> <td>[?]</td> <td colspan="2">[?]</td> <td>[?]</td> </tr> <tr> <td>Verschlimmerung</td> <td colspan="2">[?]</td> <td>44 von 73 (60,4%)</td> </tr> </tbody> </table>				1953,	1961	und 1968	ThX-Patienten	104	75	71	beschwerdefrei:	57,6%	65%	63%	gebessert:	36,6%	30%	32%	ohne bleibenden Erfolg	5,8%	5%	4%	<b>b) Fragebogenerhebung:</b>					ThX-Behandlung		keine ThX-Behandlung	beschwerdefrei	86 von 132 (65,2%)		[?]	[?]	[?]		[?]	Verschlimmerung	[?]		44 von 73 (60,4%)
	1953,	1961	und 1968																																								
ThX-Patienten	104	75	71																																								
beschwerdefrei:	57,6%	65%	63%																																								
gebessert:	36,6%	30%	32%																																								
ohne bleibenden Erfolg	5,8%	5%	4%																																								
<b>b) Fragebogenerhebung:</b>																																											
	ThX-Behandlung		keine ThX-Behandlung																																								
beschwerdefrei	86 von 132 (65,2%)		[?]																																								
[?]	[?]		[?]																																								
Verschlimmerung	[?]		44 von 73 (60,4%)																																								





<b>Bewertung und Fazit</b>	Methodische Mängel wie fehlende Vergleichsgruppe, fehlende Verblindung, vermutlich unterschiedlich lange Katamnesezeiträume etc. lassen valide Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit / Sicherheit der parenteralen <sup>224</sup> [Ra]Radium -Behandlung (28 µCi 10x wöchentlich) nicht zu.
----------------------------	--

<b>Quelle</b>	Kutz, G.W.: Zur Behandlung des Morbus Bechterew mit Thorium-X. Frankfurt, Medizinische Fakultät vom 25. Okt. 1957 ed. Oberursel/Taunus: 1957
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Fallserie ohne Kontrollen Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : keine genauen Angaben <u>Krankheitsdauer</u> : keine genauen Angaben <u>Patientenzahl</u> : 28 Patienten, bei 8 Patienten wurde im Zusammenhang mit der Behandlung eine Sternalpunktion durchgeführt. Bei 5 Patienten wurde eine Sternalpunktion vor und nach der <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie durchgeführt. 11 Patienten konnten nach Entlassung körperlich nachuntersucht werden.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Die Patienten erhielten im Zeitraum von 1951 bis 1956 Thorium-X ( <sup>224</sup> Ra]Radium) im Rahmen einer Komplexbehandlung. Die ermittelte durchschnittliche Gesamtdosis variierte zwischen 1400 und 3000 e.s.E.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Zeitspanne zwischen Therapie und Nachuntersuchung variierte zwischen 5 Jahre bis unter einem Jahr.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	1. Schmerz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Angaben durch den Autor): Einteilung in die Kategorien „Beschwerdefreiheit“, „mäßige Besserung“ und „keine Wirkung“. 2. Funktionsmaße zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (unvollständige Datenlage) 3. Atembreite und Vitalkapazität im Verlauf (unvollständige Datenlage) 4. morphologische Bewertung der gewonnenen Sternalpunktate vor und nach <sup>224</sup> Ra]Radium (n=5). 5. Erfassung von Nebenwirkungen und Strahlenschäden
<b>Statistische Analyse</b>	Rein deskriptive Ergebnismittelung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Als Ergebnis der nachuntersuchten Patienten (n=11) wird über eine Schmerzfreiheit bei 8 Patienten, eine mäßige Verbesserung bei einem Patienten und keine Wirkung bei 2 Patienten berichtet. Nach Einschätzung des Autors zeigten die positiven Ansprechraten eine erhebliche zeitliche Varianz von mehreren Monaten bis 5 Jahre. Die Daten bezüglich Atembreite, Vitalkapazität und Funktionsmaße vor und nach Therapie mit <sup>224</sup> Ra]Radium sind unvollständig, so dass die angegebene „überwiegende“ funktionelle Verbesserung der Behandelten nicht überprüfbar wird. Bezüglich möglicher Risiken unter der <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie wird über einen Fall von Panmyelopathie mit Todesfolge 42 Monate nach Thorium-X-Behandlung berichtet. Der morphologische Vergleich der Sternalpunktate vor und nach der <sup>224</sup> Ra]Radiumbehandlung zeigt bei 4 von 5 untersuchten Patienten deutliche Zellatypien.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie zeigt insbesondere bezüglich Schmerz einen positiven Effekt. Die gefundenen Zellatypien nach Therapie werden im ursächlichen Zusammenhang mit der Thorium -X-Gabe gesehen.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Aufgrund methodischer Schwierigkeiten mit kleinem Kollektiv, Fehlen einer Kontrollgruppe, lückenhafter klinischer Datenlage und der fehlenden differenzierten deskriptiven Statistik können Schlussfolgerungen auf die Wirksamkeit der <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie nicht gezogen werden. Trotz dieser methodischen Mängel handelt es sich um eine relevante Arbeit über morphologische Zellschädigungen im Knochenmark vor und nach erfolgter <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie.

<b>Quelle</b>	Kutz G (1963) Zur Frage von Spätschäden nach der Behandlung mit Thorium X Z Orthop 97:474-482																																				
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	extendierte Fallserie mit Katamnese bei Teilpopulation, offene Prüfbedingungen formale Evidenzstufe: III /IIc																																				
<b>Untersuchungs- population</b>	insgesamt offenbar 192 SpA-Patienten, in den Jahren 1952 – 1961 mit Thorium X (ThX) behandelt; Einteilung in 2 Teilpopulationen: a) SpA-Patienten mit ThX-Injektionen 2x / Woche (n=92), bis 1957 b) SpA-Patienten mit ThX-Injektionen 1x / Woche (n=100), nach 1957  Angaben zur Diagnosestellung der SpA, Krankheitsstadien, Schweregrad, Dauer der SpA-Erkrankung, Alter der Patienten, Geschlecht etc. werden nicht gemacht																																				
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Prüfintervention: ThX-Lösung (200 e.s.E.), 10 – 12 Injektionen i.v., jeweils einmal oder zweimal wöchentlich Keine Vergleichsintervention Begleittherapien werden nicht spezifiziert																																				
<b>Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer: a) 5 – 6 Wochen bzw. b) 10 – 12 Wochen; Katamnesedauer: nicht näher spezifiziert, 2 - 5 Jahre Personenzeit unter Risiko: nicht angebar																																				
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	klinisch: a) Befinden bzw Schmerzfreiheit b) Nebenwirkungen [lediglich kursorische Angaben] c) Blutbildveränderungen																																				
<b>Statistische Analyse</b>	keine eigentliche statistische Analyse deskriptive Angaben (Absolut- und Prozent-Werte)																																				
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>klinisch: a)</th> <th>ThX 2 x / Woche</th> <th>ThX 1 x / Woche</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ThX-Patienten</td> <td>92</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>schmerzfrei:</td> <td>55</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>gebessert:</td> <td>31</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>keine Besserung</td> <td>6</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>b) Iridozyklitis</td> <td>5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Panmyelopathie (letal)</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>c) Sternalmarkpunktate</td> <td>insgesamt ? Pat.</td> <td>23 Pat.</td> </tr> <tr> <td>Zellatypien [Myelozyten]</td> <td>3,4 – 30 %</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>keine Atypien</td> <td>?</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>nicht beurteilbar</td> <td>?</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Gewebsmastzellen</td> <td>3 Pat.</td> <td>n.b.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sternalmarkveränderungen sowohl unmittelbar als auch nach bis zu 5 Jahren, im peripheren Blutbild in beiden Gruppen jeweils keine Auffälligkeiten</p>	klinisch: a)	ThX 2 x / Woche	ThX 1 x / Woche	ThX-Patienten	92	109	schmerzfrei:	55	n.b.	gebessert:	31	n.b.	keine Besserung	6	n.b.	b) Iridozyklitis	5		Panmyelopathie (letal)	1		c) Sternalmarkpunktate	insgesamt ? Pat.	23 Pat.	Zellatypien [Myelozyten]	3,4 – 30 %	4	keine Atypien	?	18	nicht beurteilbar	?	1	Gewebsmastzellen	3 Pat.	n.b.
klinisch: a)	ThX 2 x / Woche	ThX 1 x / Woche																																			
ThX-Patienten	92	109																																			
schmerzfrei:	55	n.b.																																			
gebessert:	31	n.b.																																			
keine Besserung	6	n.b.																																			
b) Iridozyklitis	5																																				
Panmyelopathie (letal)	1																																				
c) Sternalmarkpunktate	insgesamt ? Pat.	23 Pat.																																			
Zellatypien [Myelozyten]	3,4 – 30 %	4																																			
keine Atypien	?	18																																			
nicht beurteilbar	?	1																																			
Gewebsmastzellen	3 Pat.	n.b.																																			
<b>Fazit der Autoren</b>	ThX-Anwendung wird bei Morbus Bechterew bei entsprechender als Behandlung der Wahl angesehen: "überzeugend und segensreich" gewisse Schädigung der Blutbildungsstätten bei höherer Dosierung nicht mehr zweifel-																																				

---

	haft
<b>Bewertung und Fazit</b>	Methodische Mängel wie fehlende Vergleichsgruppe, fehlende Verblindung, vermutlich unterschiedlich lange Katamnesezeiträume etc. lassen valide Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit / Sicherheit der parenteralen ThoriumX-Behandlung (200 e.s.E. 1 – 2 x wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 2000 – 2400 e.s.E.) nicht zu.

<b>Quelle</b>	Laschner W (1973) Ergebnisse und Komplikationen der Thorium -X-Behandlung bei M. Bechterew. Z. Orthop <u>111</u> :743-748		
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	extendierte Fallserie mit Katamnese bei Teilpopulation, offene Prüfbedingungen formale Evidenzstufe: III [IIc]		
<b>Untersuchungs- population</b>	A) insgesamt 109 SpA-Patienten mit "Ixthor" ( <sup>224</sup> Ra]Radium -Injektionslösung) behandelt; davon 81 Pat. ausgewertet (74 m, 7 w; 26 – 65 Jahre, im Mittel 43,9 Jahre) B) insgesamt 133 SpA-Patienten mit "X-Thor" (Thorium X) behandelt, Ergebnisschilderung unter Hinweis auf vorherige Publikation von Laschner, Röhlig und Schüler (1969); Nachuntersuchung 3 Jahre nach letzter X-Thor-Injektion Angaben zur Diagnosestellung der AS, Krankheitsstadien, Schweregrad sowie Dauer der SpA-Erkrankung werden nicht gemacht		
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Prüfintervention: A) Ixthor-Lösung (keine Strahlendosisangabe), 12 Injektionen i.v., jeweils einmal wöchentlich; bei 17 der 81 Pat. erfolgte Ixthor-Injektionsserie zum 2. Mal, bei 1 Pat. offenbar zum 3. Mal B) X-Thor; keine weiteren Angaben hierzu; bei 26 der 133 Pat. erfolgte eine "Wiederholungskur", bei 2 der 133 Pat. erfolgte eine "Peteosthorkur" keine Angaben, ob Ixthor und X-Thor bzgl. Zusammensetzung und / oder Strahlendosis identisch sind Keine Vergleichsintervention Begleittherapien werden nicht spezifiziert		
<b>Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer: 12 Wochen; Befunderhebung vor und 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung (zu Pat. unter A)) Katamnesedauer (zu Pat. unter B): nicht näher spezifiziert, mindestens 3 Jahre, offenbar bis zu 12 Jahre Personenzeit unter Risiko: nicht angebar		
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	klinisch: a) Befinden bzw Schmerzfreiheit b) klinische Messwerte bzgl. Beweglichkeit [siehe unter Ergebnisse] c) Laborbefunde d) Nebenwirkungen [lediglich kursorische Angaben]		
<b>Statistische Analyse</b>	keine eigentliche statistische Analyse deskriptive Angaben (Absolut- und Prozent-Werte)		
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	A)	Ixthor-Patienten	81
	a) Schmerzfreiheit:	wesentliche Schmerzlinderung	51
		geringe Schmerzlinderung:	24
		kein Behandlungserfolg	6
	b) Bewegungsmaße:	wesentlicher Zuwachs	19
		geringer Zuwachs	32
		unverändert	26
		Verringerung	4
	Übereinstimmung: Pat.-Selbstbeurteilung / Untersuchungsbefund: 58 Pat. (71,6%)		

	<p>durchschnittliche Veränderungen [cm]:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>vorher</th> <th>nachher</th> <th>Besserung (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>maximaler Zahnreihenabstand</td> <td>4,17</td> <td>4,37</td> <td>104,8</td> </tr> <tr> <td>Kinn-Jugulum -Abstand</td> <td>9,18</td> <td>10,44</td> <td>113,7</td> </tr> <tr> <td>Atemexkursion</td> <td>2,30</td> <td>2,80</td> <td>121,7</td> </tr> <tr> <td>Schober'sches Zeichen</td> <td>0,95</td> <td>1,66</td> <td>174,7</td> </tr> <tr> <td>maximaler Innenknöchelabstand</td> <td>81,88</td> <td>83,95</td> <td>102,5</td> </tr> <tr> <td>minimaler Fingerspitzen-Boden-Abstand</td> <td>33,21</td> <td>30,86</td> <td>107,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>c) Laborbefunde</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>BSG</th> <th>Leukozytenzahl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anstieg</td> <td>6</td> <td>11 (in 1 Fall &gt; 100.000)</td> </tr> <tr> <td>gleichbleibend</td> <td>44</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Rückgang</td> <td>31</td> <td>7 (in 1 Fall ≤ 3.000)</td> </tr> </tbody> </table> <p>d) Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abbruch der Behandlung in jeweils 1 Fall wegen Ulcus ventriculi bzw. starker Iridozyklitis;</li> <li>- stationär behandlungsbedürftige normochrome Anämie bei 1 Pat. (nach "Wiederholungskur"</li> <li>- leichte bis mittelschwere Iridozyklitis bei 8 Pat.</li> </ul> <p>B) X-Thor-Patienten: 133</p> <p>a) jahrelang anhaltende Schmerzlinderung und wesentlicher Bewegungszuwachs bei 92%, völlige Beschwerdefreiheit noch nach Jahren bei 29 Patienten, wesentliche Besserung nach bis zu 12 Jahren bei 55 Patienten</p> <p>d) "Steinanfälle" bei Urolithiasis bei 3 Pat.          Hepatitis bei 2 Pat.          Iridozyklitis bei 8 Pat.</p> <p>bei 21 kranken Elternteilen Geburt gesunder Kinder; keine Mißbildungen</p>		vorher	nachher	Besserung (%)	maximaler Zahnreihenabstand	4,17	4,37	104,8	Kinn-Jugulum -Abstand	9,18	10,44	113,7	Atemexkursion	2,30	2,80	121,7	Schober'sches Zeichen	0,95	1,66	174,7	maximaler Innenknöchelabstand	81,88	83,95	102,5	minimaler Fingerspitzen-Boden-Abstand	33,21	30,86	107,1		BSG	Leukozytenzahl	Anstieg	6	11 (in 1 Fall > 100.000)	gleichbleibend	44	63	Rückgang	31	7 (in 1 Fall ≤ 3.000)
	vorher	nachher	Besserung (%)																																						
maximaler Zahnreihenabstand	4,17	4,37	104,8																																						
Kinn-Jugulum -Abstand	9,18	10,44	113,7																																						
Atemexkursion	2,30	2,80	121,7																																						
Schober'sches Zeichen	0,95	1,66	174,7																																						
maximaler Innenknöchelabstand	81,88	83,95	102,5																																						
minimaler Fingerspitzen-Boden-Abstand	33,21	30,86	107,1																																						
	BSG	Leukozytenzahl																																							
Anstieg	6	11 (in 1 Fall > 100.000)																																							
gleichbleibend	44	63																																							
Rückgang	31	7 (in 1 Fall ≤ 3.000)																																							
<b>Fazit der Autoren</b>	Thorium-X verbessert die Gelenkbeweglichkeit und führt zu einer nachhaltigen Schmerzlinderung																																								
<b>Bewertung und Fazit</b>	Methodische Mängel wie fehlende Vergleichsgruppe, fehlende Verblindung, fehlende Angaben zu Begleittherapien, vermutlich unterschiedlich lange Katamnesezeiträume, möglicher Selektionsbias bei Katamnese-Erhebungen, etc. lassen valide Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit / Sicherheit der parenteralen ThoriumX-Behandlung nicht zu.																																								

<b>Quelle</b>	Liprandi, D.: Le Traitement de la Spondylarthrite Ankylosante par le Thorium X (Ra224). Dissertation, Section Médecine, B.I.U. Marseille, 1976
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Retrospektive Fallserie ohne Randomisierung und ohne Kontrollgruppe. Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans ohne nähere Angaben zum Krankheitsstadium. <u>Patientencharakteristika</u> : Aus der Einzelkasuistik wird eine Geschlechtsverteilung von 2:28 (Frauen:Männer) ersichtlich. Der ermittelte Altersdurchschnitt beträgt: 49,6 Jahre. Der älteste Patient war 73 Jahre, der jüngste Patient war 33 Jahre alt. <u>Krankheitsdauer</u> : keine näheren Angaben <u>Patientenzahl</u> : n=30
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Es werden zwei Behandlungsgruppen mit unterschiedlicher Therapiedosis unterschieden: <u>Gruppe A</u> (n=17 Patienten) erhielten eine <sup>224</sup> [Ra]Radiumgesamtdosis zwischen 448 µCi bis 1344 µCi. Bei 11 Patienten dieser Gruppe lag die Gesamtdosis über 1000 µCi. <u>Gruppe B</u> (n=13 Fälle) erhielt die durchschnittliche Gesamtdosis von 840 µCi. 7 Patienten der Gruppe B erhielten weniger als 700 µCi <sup>224</sup> [Ra]Radium i.v.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Aus den Einzelkasuistiken lassen sich stark variierende Nachbeobachtungszeiten zwischen 3 und 18 Monate ermitteln. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 4,2 Monate. Von 4 Patienten gibt es keine Nachbeobachtung nach Therapieabschluss, 3 Abbrüche werden berichtet.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Schmerzsymptomatik und Beweglichkeit (Einschätzung durch Untersucher) sowie funktionelle Parameter, wie Kinn-Sternum -Abstand, Hinterkopf-Wand-Abstand, Entfaltung der Brustwirbelsäule. <u>Surrogatparameter</u> : BSG, Blutbild (rote und weiße Blutkörperchen)
<b>Statistische Analyse</b>	Rein deskriptiv, Surrogatparameter stark aggregiert
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Schmerzsymptomatik (n=30)</u> : 4 Patienten ohne Veränderung, Verbesserung der Schmerzsymptomatik bei 26 Patienten (Einschätzung durch Untersucher). <u>Beweglichkeit (n= 26)</u> : leichte Zunahme bei 2 Patienten, bei 22 Patienten deutliche Zunahme der Beweglichkeit, 1 Abbruch, 1 Patient ohne Verbesserung. <u>Funktionsparameter (keine differenzierte Ergebnismitteilung (n=26))</u> : 8 Patienten zeigten unveränderte Werte unter Therapie. 10 Patienten zeigten eine funktionelle Verbesserung, 4 Patienten zeigten eine „Normalisierung“ (keine näheren Erläuterungen), 3 Patienten zeigten einer Verschlechterung, 1 Patient zeigte bereits vor der Therapie unauffällige Funktionsparameter. <u>BSG-Veränderungen</u> (ohne Fallzuordnung) (n=48 Messungen) Bei 24 Messungen während der Therapie wird ein BSG-Abfall dokumentiert. <u>Blutbildveränderungen</u> : Einen Abfall der roten Blutkörperchen wurde in keinem Fall beobachtet. Ein Leukozytenabfall (zwischen 5000-3000) wurde in 13 Fällen beobachtet. In zwei Fällen lag der Leukozytenabfall unter 3000. In der Nachbeobachtungsgruppe wurde ein bleibender Leukozytenabfall in 3 Fällen beobachtet. Ein Thrombozytenabfall unter 200 000 konnte in 5 Fällen (26 Messungen) gefunden werden. <u>Weitere unerwünschte Wirkungen</u> : 15 Patienten zeigten während der Injektionstherapie eine Müdigkeitssymptomatik, 11 Patienten eine passagere Schmerzexazerbation, 7 Patienten hatten Cephalgien, 6 Patienten klagten über Schwindel und Übelkeit, 1 Patient zeigte eine Iritis, weitere 3 Patienten beklagten Sehstörungen,

	Gerinnungsstörungen ohne nachweisbare Laborveränderung zeigten weitere 3 Patienten.
<b>Fazit der Autoren</b>	Es werden überwiegend gute Resultate (26 von 30 Patienten) nach durchgeführter ( $^{224}\text{Ra}$ )Radium -Therapie i.v. berichtet. Der Autor vermutet einen analgetischen Effekt. Die Verbesserung der Beweglichkeit interpretiert er als Sekundäreffekt durch die radiuminduzierte Analgesie.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Aufgrund methodischer Defizite (fehlende Kontrollgruppe, fehlende Beschreibung der Ausgangssituation, aggregierte Labordaten) ist ein Wirkungsnachweis der $^{224}\text{Ra}$ Radium -Therapie nicht sicher abzuleiten. Auch zur Dosisfindung kann die Arbeit nur sehr beschränkt herangezogen werden, da eine Vergleichbarkeit der Gruppen A und B nicht a priori angenommen werden kann.

<b>Quelle</b>	Liska, G.: Die Spondylarthritis ankylopoetica und ihre Behandlung mit Thorium -X. Nachuntersuchungen an Patienten der Orthopädischen Universitätsklinik Würzburg. Dissertation ed. 1980.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans, unterschiedliche Krankheitsstadien <u>Patientencharakteristika:</u> Geschlechtsverteilung: 2 Frauen: 17 Männer <u>Patientenzahl:</u> 19 Patienten, Nachuntersuchung 1977 bei 16 Patienten möglich.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Thorium -X-Behandlung ( <sup>224</sup> Ra]Radium) ab 1954 mit einer ermittelten Gesamtdosis zwischen 1000 bis 2400 e.s.E. (unterschiedliche Therapiezyklen) im Rahmen einer Komplextherapie mit balneophysikalischen Maßnahmen, Phenylbutazon und teilweise Prednison.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Zeitspanne zwischen erster <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie (Thorium -X) und Nachuntersuchung variierte zwischen 6 Monate und 17 Jahre.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Globale Einschätzung bezüglich Schmerz (Beschwerden) durch die Untersucherin mit einer Einteilung in: „Schmerzfreiheit“, „Besserung“ und „keine Beeinflussung der Beschwerden“, verschiedene Funktionsparameter (lückenhafte Datenlage).  Als Surrogatparameter für die Krankheitsprogression wurden Röntgenbefunde, Vitalkapazität und Blutuntersuchungen (unvollständige Datenlage) aus klinischem Archivmaterial gewählt.  Bei der Nachuntersuchung 1977 wurden mögliche Spätkomplikationen erhoben.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnisdarstellung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Als Resultat der Komplexbehandlung (n= 16) wird von einer Schmerzfreiheit bei 9 Patienten, einer Besserung bei 5 Patienten und von keiner Beeinflussung der Beschwerden bei 2 Patienten berichtet. Zu 3 Patienten werden keine Angaben gemacht. Vom ursprünglichen Kollektiv waren vier Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorben. In diesen Fällen wurden Daten aus den Krankenunterlagen gewertet. Die Todesursachen werden nicht angegeben.  Ein positiver Einfluss auf die Krankheitsprogression anhand der Surrogatparameter konnte nicht sicher nachgewiesen werden.  Nebenwirkungen: 1 Potenzstörung (n=19), 2 Fällen mit Magen-Darm-Beschwerden (n=19), 9 Fälle (n=19) von beobachtete Osteoporose. In 2 Fällen hatte die Kalksalzminderung nach <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie deutlich abgenommen.
<b>Fazit der Autoren</b>	Überwiegende Zufriedenheit der Patienten mit der erfolgten <sup>224</sup> Ra]Radiumbehandlung. Eine objektive Zunahme der Beweglichkeit war in keinem Fall zu verzeichnen.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Es handelt sich um die Nachuntersuchung einer kleinen Fallserie, die aufgrund der retrospektiven Erhebung der Zielparameter erhebliche Datenlücken im Befundstatus vor und nach <sup>224</sup> Ra]Radiumbehandlung aufweist. Die Therapie mit <sup>224</sup> Ra]Radium erfolgte ebenfalls ohne strenge Standardisierung (unterschiedliche Krankheitsstadien, unterschiedliche Befunderhebung, unterschiedlich lange Therapiezyklen). Eine Selektion kann nicht ausgeschlossen werden. Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit der <sup>224</sup> Ra]Radium lassen sich nicht sicher ziehen.

<b>Quelle</b>	Mays CW, Spiess H, Chmelevsky D, Kellerer A (1985) Bone sarcoma cumulative tumor rates in patients injected with <sup>224</sup> Ra. Strahlentherapie 80 [Sonderband]:27-41																														
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Katamnesestudie mit geschlossener Kohorte und mit verschiedenen "Normalbevölkerungs"-Kollektiven als Vergleichsgruppe, ohne Standardisierung, publiziert als Zusammenfassung eines Kongress-Beitrags formale Evidenzstufe: IIb																														
<b>Untersuchungs-population</b>	lt. Stand Juni 1984: insgesamt 899 Personen; unterteilt nach:  Alter bei erster <sup>224</sup> Ra-Injektion: a) 1 – 20 J: 218 Personen; davon verstorben: 81; b) Erwachsene: 681 Personen; davon verstorben: 369;  861 von 899 Personen mit bekannter Strahlendosis: Geschlecht: 594 m, 267 w; davon 374 Patienten mit AS.  Hinsichtlich der SpA-Patienten werden Angaben zu Diagnosestellung, Krankheitsstadien, Schweregrad, Dauer der Erkrankung, Alter der Patienten, Geschlecht etc. nicht gemacht  "Normalbevölkerungs"-Kollektive als Vergleichsgruppe: Bevölkerung der DDR (Krebsinzidenzraten) Bevölkerung der BRD (Krebstodesursachenstatistik bzgl. Leukämien)																														
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	Prüfintervention: intravenöse <sup>224</sup> Ra-Injektion ein- oder zweimal pro Woche; zumeist zur Behandlung einer Tuberkulose oder einer AS; durchschnittl. <sup>224</sup> Ra-Strahlendosis: 18 µCi/kg; [zu a) 28 µCi/kg; zu b) 15 µCi/kg;] durchschnittl. Skelettdosis: 4,16 Gy; durchschnittl. Skelettdosis bei SpA-Pat.: 1,43 Gy  Keine Vergleichsintervention  Begleittherapien werden nicht spezifiziert bzw. wurden offenbar nicht erhoben																														
<b>Beobachtungsdauer</b>	Behandlungsdauer: nicht angegeben  Katamnesedauer: im Durchschnitt 22 Jahre (0 – 38 Jahre)  Personenzeit unter Risiko: s. hierzu analoge Angaben unter "Ergebnisse"																														
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Spätschäden an Hand von Morbidität (und Mortalität) von Skelett-und "Weichteil"-Erkrankungen, einschl. Krebserkrankungen / Neoplasien																														
<b>Statistische Analyse</b>	keine konfirmatorische statistische Analyse  deskriptive Angaben (Absolut-, Mittel- und Prozent-Werte)  Ermittlung des kumulativen Tumorrisikos durch "sum limit method"																														
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Todesfälle: insgesamt 450 Personen; zu a) 81 Personen; zu b) 369 Personen Todesursachen werden nicht spezifiziert  Erkrankungen: <table style="display: inline-table; vertical-align: top; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">beobachtet (alle)</th> <th style="text-align: center;">erwartet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Knochensarkom</td> <td style="text-align: center;">53</td> <td style="text-align: center;">0,2</td> </tr> <tr> <td>Leukämie*</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2 – 5</td> </tr> <tr> <td>Nierenkarzinom (Hypernephrom)</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>Nierenerkrankungen</td> <td style="text-align: center;">64</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>Lebererkrankungen</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td>Katarakt</td> <td style="text-align: center;">44</td> <td style="text-align: center;">–</td> </tr> <tr> <td>Zahnschäden / -bruch</td> <td style="text-align: center;">44</td> <td style="text-align: center;">–</td> </tr> <tr> <td>Exostosen</td> <td style="text-align: center;">28</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>Wachstumsverzögerung</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">(2 % möglichen Wachstums / 1 Gy)</td> </tr> </tbody> </table>		beobachtet (alle)	erwartet	Knochensarkom	53	0,2	Leukämie*	5	2 – 5	Nierenkarzinom (Hypernephrom)	4	1	Nierenerkrankungen	64	3	Lebererkrankungen	25	7	Katarakt	44	–	Zahnschäden / -bruch	44	–	Exostosen	28	1	Wachstumsverzögerung	(2 % möglichen Wachstums / 1 Gy)	
	beobachtet (alle)	erwartet																													
Knochensarkom	53	0,2																													
Leukämie*	5	2 – 5																													
Nierenkarzinom (Hypernephrom)	4	1																													
Nierenerkrankungen	64	3																													
Lebererkrankungen	25	7																													
Katarakt	44	–																													
Zahnschäden / -bruch	44	–																													
Exostosen	28	1																													
Wachstumsverzögerung	(2 % möglichen Wachstums / 1 Gy)																														

	<p>Erwachsene mit SpA: bei 374 Personen: 5 Knochensarkome; 4 Leukämien  kumulatives Risiko: <math>1,24 \pm 0,57</math> Knochensarkome / <math>10^6</math> Personen <math>\times</math> Gy  Risiko pro Gy: nach 10 Jahren ca. 0,5% Risiko, nach 20 Jahren ca. 1% Risiko</p> <p>* bei Leukämien Diskussion der möglichen ursächlichen Rolle von nichtsteroidalen Anti-phlogistika wie z.B. Phenylbutazon und Ausschluss der möglichen ursächlichen Rolle einer externen Strahlentherapie</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>zusätzliche Knochensarkome können alle, oder so gut wie alle, als durch <math>^{224}</math> Ra-Bestrahlung verursacht betrachtet werden,  bei Leukämien 0 – 3 der 5 Fälle können als durch <math>^{224}</math> Ra-Bestrahlung verursacht betrachtet werden,  auch Nierenkarzinome zeigen signifikant erhöhte Inzidenz, ebenso Nieren- und Lebererkrankungen</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Raten für relatives Risiko bzw. Odds Ratios oder Daten für eine "risk-attributable fraction" werden nicht angegeben. Eine konfirmatorische statistische Analyse zum Nachweis einer Assoziation wurde nicht durchgeführt. Unter der Teilstichprobe von 450 verstorbenen Patienten wird die Todesursache nicht angegeben. Die Katamnese-Methodik und die Vergleichbarkeit von Erhebungsstichprobe und "Normalbevölkerung" werden nicht hinreichend problematisiert (z.B. Standardisierung hinsichtlich Alter, Geschlecht etc., Berücksichtigung anderer Risikofaktoren oder Störvariablen). Die Studie begründet den Verdacht eines Zusammenhangs zwischen <math>^{224}</math> Ra-Bestrahlung und dem Auftreten von Knochensarkomen, eine statistisch abgesicherte Aussage zur Krebsmorbidity von mit <math>^{224}</math>Ra behandelten AS-Pat. lässt diese Studie jedoch nicht zu.</p>

<b>Quelle</b>	Müller, D.: Die 5-jährige Verlaufskontrolle der Radium -Behandlung ( $^{224}\text{Ra}$ ) bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetika unter besonderer Berücksichtigung der Szintigrafie. Leipzig, Univ., Dissertation ed. 1993
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Fallserie mit retrospektiv gewählter Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika:</u> Unterschiedliche Krankheitsstadien und Verlaufsformen, Geschlechtsverteilung in der [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium -Gruppe: 7 Frauen und 39 Männer, Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Untersuchung 42 Jahre. <u>Krankheitsdauer:</u> konnte für 20 Patienten erhoben werden und variierte zwischen unter 10 Jahre bis 20 Jahre bis zur ersten [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium -Radiumbehandlung. <u>Patientenzahl:</u> Gesamtzahl: 46 26 Patienten mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumbehandlung 20 retrospektiv anhand von Krankenunterlagen rekrutierte Patientengruppe als mit Spondylitis ankylosans, jedoch ohne durchgeführte [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium -Behandlung. <u>Vergleichbarkeit:</u> Mangelnde Vergleichbarkeit beider Gruppen aufgrund fehlender Randomisierung, fehlender Würdigung der klinikinternen Indikationspraxis für die [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumtherapie, fehlende Angaben über vergleichbare Ausgangsbefunde beider Gruppen sowie Unterschiede in der medikamentösen Therapie. So wurde beispielsweise nach Angaben des Untersuchers ein höherer Anteil der Kontrollen mit einem Basistherapeutikum behandelt.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Prüfintervention: Intravenöse [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumtherapie über die Dauer von 10 Wochen mit einer wöchentlichen Dosis von $28\ \mu\text{Ci}$ [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium, keine genauen Angaben zur Anzahl von vorangegangenen Therapiezyklen mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium, medikamentöse Therapie und Physiotherapie. Vergleichsintervention: Medikamentöse Therapie und Physiotherapie
<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Ergebnismitteilung unterteilt die Phasen Zeitpunkt vor [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radiumtherapie, 6 Monate und 5 Jahre nach [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium therapie.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Erhebung ausschließlich anhand von Angaben aus den Krankenunterlagen der Jahrgänge 1984/85: <u>Subjektive Einschätzung</u> der Patienten (z.B. Schmerzen, Allgemeinbefinden, empfundene Beweglichkeit, Entzündungsschübe), Funktionsparameter (z.B. Kinn-Jugulum -Abstand, Ott- und Schober-Index) <u>Surrogatparameter:</u> Medikamentenverbrauch, unterschiedliche Laborparameter, Röntgenbefunde, Szintigraphische Befunde.
<b>Statistische Analyse</b>	Lückenhafte Ergebnismitteilung, deskriptive und graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Die mitunter sehr komplexe Ergebnisdarstellung lässt zusammenfassend folgende Resultate erkennen (für die Erhebung mit Kontrollgruppe): <u>Einfluss auf das Allgemeinbefinden</u> (Kategorien: Erfolg/Misserfolg) 5 Jahre nach der Therapie gaben 22 der mit [ $^{224}\text{Ra}$ ]Radium behandelten Patienten einen Erfolg und 4 einen Misserfolg an. In der Kontrollgruppe gaben 5 Patienten einen Erfolg an, 15 Patienten einen Misserfolg an.

	<p><u>Subjektive Schmerzbeeinflussung (Kategorien: Erfolg/ Misserfolg)</u></p> <p>5 Jahre nach der Therapie gaben 21 der mit [<sup>224</sup>Ra]Radium behandelten Patienten einen Erfolg und 5 einen Misserfolg an. In der Kontrollgruppe gaben 5 Patienten einen Erfolg an, 15 Patienten einen Misserfolg an.</p> <p><u>Subjektiv empfundene Beweglichkeit (Kategorien: Erfolg/Misserfolg)</u></p> <p>5 Jahre nach der Therapie gaben 22 der mit [<sup>224</sup>Ra]Radium behandelten Patienten einen Erfolg und 4 einen Misserfolg an. In der Kontrollgruppe gaben 5 Patienten einen Erfolg an, 15 Patienten einen Misserfolg an.</p> <p><u>Angaben zum Einfluss der Therapie auf Entzündungsschübe (Kategorien: Erfolg/Misserfolg)</u></p> <p>5 Jahre nach der Therapie gaben 17 der mit [<sup>224</sup>Ra]Radium behandelten Patienten einen Erfolg und 7 einen Misserfolg an. In der Kontrollgruppe gaben 2 Patienten einen Erfolg an, 18 Patienten einen Misserfolg an.</p> <p><u>Einfluss auf Medikamenteneinnahme (Kategorien: Erfolg/Misserfolg)</u></p> <p>5 Jahre nach der Therapie gaben 23 der mit 224-Radium behandelten Patienten einen Erfolg und 3 einen Misserfolg an. In der Kontrollgruppe gaben 12 Patienten einen Erfolg an, 8 Patienten einen Misserfolg an.</p> <p><u>Klinische Parameter:</u> Hier konnte nach der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie lediglich nach 6 Monaten eine durchschnittliche Bewegungsverbesserung von 1 cm an den WS-Etagen dokumentiert werden.</p> <p>Surrogatparameter:</p> <p>(Labor): Durchschnittlich niedrigere BSG nach 6 Monaten in der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Gruppe, verminderte Aktivitäten der sauren Phosphatase.</p> <p>(Röntgenbefund): Einfluss der [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie auf den Röntgenbefund .</p> <p>(Szintigrafie ohne Kontrollen): 6 Monate nach Therapie war ein erhöhte Aktivität, nach 5 Jahren durchschnittlich eine niedrigere Aktivität als zum Zeitpunkt der Ausgangsszintigraphie nachweisbar.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	Nachweis der Wirksamkeit auf die Beschwerden, Nachweis eines antiosteoblastischen Effektes bis 6 Monaten nach [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Therapie.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Die nähere Analyse der Ergebnisse ergibt eine überwiegend fehlende Signifikanz, insbesondere der klinischen Parameter mit hohen Standardabweichungen. Die kleine Fallzahl, die fehlende Standardisierung der Therapie in der Kontrollgruppe und die fehlende Randomisierung lassen valide Schlussfolgerungen auf die geprüfte Wirksamkeit nicht zu.

<b>Quelle</b>	Müller WA (1978): Epidemiologische Erhebungen über Spätschäden bei mit Radium-224 behandelten Personen. Z Orthop <u>166</u> :619-621
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Katamnesestudie mit vermutlich offener Kohorte und mit "Normalbevölkerung" als Vergleichsgruppe ohne Standardisierung, publiziert als Zusammenfassung eines Kongress-Beitrags formale Evidenzstufe: IIb
<b>Untersuchungs-population</b>	A) Diagnose: Morbus Bechterew; ohne Angaben zu Schweregrad oder Krankheitsdauer; keine Angaben zu expliziten Ein- oder Ausschluss-Kriterien  Patientenzahl: n=1.850; davon werden zu 1.823 Pat. Informationen berichtet  Rekrutierung der Pat. über Kliniken  Stratifizierung nach Höhe der Skelettdosen bei n=1.625 Patienten; Dosisangabe in rad, umgerechnet aus $\mu\text{Ci}$  keine Angaben zum Alter; Angaben zum Geschlecht zur Teilstichprobe der dosis-stratifi- zierten Patienten: n=1.620; m: 1429 Pat., w: 191 Pat.  B) "Normalbevölkerung": aus Todesfallstatistik der Bundesrepublik Deutschland 1972; n=731.264 Todesfälle; keine Standardisierung z.B. bzgl. Alter; keine Balancierung z.B. bzgl. Geschlecht
<b>Prüf- bzw. Ver- gleichsintervention</b>	A) Prüfgruppe: Vorbehandlung mit Thorium X B) nicht mit Prüfintervention vorbehandelte Vergleichsgruppe: "Normalbevölkerung"  keine Angaben zu Begleittherapien; sporadische Angaben zu intervenierenden Risiko-Expositionen
<b>Beobachtungs- dauer</b>	Behandlungsdauer: unklar, da keine Angaben Katamnesedauer: unklar, da keine Angaben Personenzeit: nicht angebar
<b>Geprüfte Ziel- kriterien</b>	Spätschäden an Hand von Todesfällen durch Krebserkrankungen / Neoplasien
<b>Statistische Ana- lyse</b>	deskriptive statistische Auswertung mittels Angabe von Häufigkeiten  Gegenüberstellung der Häufigkeiten von Todesfällen durch Krebserkrankungen / Neo- plasien zwischen den mit Thorium X vorbehandelten Patienten und der "Normal- bevölkerung" ohne statistische Analyse
<b>Ergebnisse zu Ziel- kriterien</b>	Neoplasien als Todesursache von mit <sup>[224Ra]</sup> Radium behandelten Pat. in 14,1% der Fälle (59 / 418 Pat.), davon 4 Fälle von Osteosarkomen, 2 Fälle von "Panmyelopathien", 1 Fall von "Retikulose des Knochenmarks" sowie 1 Fall von "paraproteinämischer Anämie"; keine Bezugnahme auf Skelettstrahlendosen  Neoplasien als Todesursache in "Normalbevölkerung" bei 19,7% der Fälle  strahlenbedingte genetische Schäden bei 1 von 69 Kindern von mit 224Ra behandelten Pat.
<b>Fazit der Autoren</b>	"Der Prozentsatz an Neoplasien sieht niedriger aus als in der Normalbevölkerung"; dies wäre jedoch "noch genauer zu prüfen".
<b>Bewertung und Fazit</b>	Bei dieser Studie handelt es sich um eine Fortführung der sog. "Schaales-Studie"; im Hin- blick auf die Daten von Wick et al. 1983; 1985; 1999 um eine vorläufige Zwischen- auswertung. Eine statistische Analyse erfolgte weder konfirmatorisch noch deskriptiv. Unter der Teilstichprobe von 418 verstorbenen Patienten war die Todesursache bei 32 (7,6%) nicht bekannt. Die Katamnese-Methodik und die Vergleichbarkeit von Teilstichprobe und "Normalbevölkerung" werden nicht problematisiert. Eine Aussage zur Krebsmortalität von mit <sup>[224Ra]</sup> Radium der AS läßt diese Studie nicht zu.

<b>Quelle</b>	Nekolla, E.A.; Kellerer, A.M.; Kuse-Isingschulte, M.; Eder, E.; Spiess, H.: Malignancies in patients treated with high doses of radium -224. Radiation Research 1999 152 (6 Suppl): S3-S7
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Modellüberprüfung auf der Basis von Kohortendaten (Stand der Inzidenzanalyse: September: 1998) unter Einbezug einer Kontrollgruppe zur Confounderanalyse  Evidenzkategorie II b
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose zum Zeitpunkt der Exposition</u> ( <sup>224</sup> Ra]Radium): Tuberkulose (n= 455 ); Spondylitis ankylosans (n= 393), keine näheren Angaben (n= 51)  <u>Patientencharakteristika</u> : Kohorte von 1945 bis 1955, Ausgangskollektiv (n=899) mit 278 Frauen und 621 Männer.  <u>Krankheitsdauer</u> : nicht bekannt  <u>Patientenzahl</u> : lebend zum Zeitpunkt September 1998: 219 (92 Frauen; 127 Männer)  <u>Kontrollgruppe (historische Kohorte)</u> : 182 Tuberkulosekranke ohne Exposition mit <sup>224</sup> Ra]Radium , die zwischen 1944 bis 1954 in deutschen Sanatorien behandelt wurden (Behandlungsalter: 8 bis 21 Jahre).
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Exposition</u> : Injiziertes 224-Radium, geschätzte durchschnittliche Dosis an der Knochenoberfläche von 30 Gy, durchschnittliche spezifische Aktivität von 0.66 MBq/kg.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Retrospektives Follow-up seit Zeitpunkt der Exposition ( <sup>224</sup> Ra]Radium).  Stand der Inzidenzanalyse und Modell-Fit :September: 1998.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Inzidenzen für maligne Knochentumoren unterschiedlicher Histologie in der Kohorte, Inzidenzen für andere maligne Erkrankungen außerhalb des Skelettsystems.
<b>Statistische Analyse</b>	Analyse auf der Basis der revidierten dosimetrischen Berechnungen von Henrichs et al., 1995, Berechnung der standardisierten Inzidenzraten, Schätzung mit Maximum-Likelihood-Methode und Test-Fit zur Überprüfung des logistischen Modells, Confounderanalyse.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Häufigkeiten</u> :  Erhöhte Inzidenzraten für maligne Knochentumoren (überwiegend Knochensarkome) : n= 56 mit einer Häufigkeitsspitze 8 Jahre nach Exposition.  Maligne solide Tumore: n= 188 bei einer erwarteten Häufigkeit von 150 (Krebsregister Saarland) (P =0.004). Ein erhöhtes relative Risiko (ERR/Sievert = 9.4) konnte insbesondere für die Subkohorte der weiblichen Exponierten (Expositionsalter unter 21Jahren) ermittelt werden. In diesem Kollektiv traten 17 Brustkarzinome auf (Erwartungswert: 1.8 Fälle).  Folgende weitere Inzidenzerhöhungen in der <sup>224</sup> Ra]Radium kohorte werden ermittelt: 7 Fälle mit Weichteiltumoren (Erwartungswert: 0.9), 5 Schilddrüsenkarzinome (Erwartungswert: 0.8), 14 Blasen Tumoren (Erwartungswert: 7.2), 10 Nierentumoren (Erwartungswert: 4.2).  Keine Risikoerhöhung ließ sich bezüglich Lungenkrebs ausmachen. Einen Zusammenhang mit dem Confounder Rauchen wird vermutet (geringere Exposition der Kohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung).  Bezüglich der erhöhten Brustkrebsinzidenz wird unter Einbezug einer Kontrollgruppe und nach Confounderanalyse (damalige Durchleuchtungstechnik) die

---

	[ <sup>224</sup> Ra]Radiumbehandlung als Ursache für das erhöhte Risiko diskutiert.
<b>Fazit der Autoren</b>	Nach erneuter durchgeführter Analyse konnte die These des „inverse protection factor“ bestätigt werden als Gegenthese zur Vorstellung einer verminderten Schädlichkeit einer Bestrahlung mit Protraktion oder Fraktionierung. Die [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Behandlung wird als Ursache für die erhöhte Brustkrebsinzidenz diskutiert.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Eingeschränkte Darstellung der Confounderanalyse in der [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Kohorte, ansonsten methodisch korrekter epidemiologischer Zugang zur Abschätzung potentieller Späteffekte von Alpha-Strahlen auf der Basis einer Behandlungskohorte .

<b>Quelle</b>	Nekolla, E.A.; Kreisheimer, M.; Kellerer, A.M.; Kuse-Isingschulte, M.; Gössner, W.; Spiess, H.: Induction of malignant bone tumors in radium -224 patients: risk estimates based on the improved dosimetry. Radiat Res 2000; 152(1): 93-103.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Teiluntersuchung einer Kohortenstudie (Stand 1997) mit Risikoanalyse auf der Basis der revidierten [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Dosimetrie nach Henrichs, 1995. Evidenzkategorie II b
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Tuberkulose (n=455), Spondylitis ankylosans (n=393), andere Erkrankungen (n=51) <u>Patientencharakteristika:</u> keine näheren Angaben <u>Patientenzahl:</u> n= 899, 621 Frauen und 278 Männer Kohorte zum Zeitpunkt September 1998 (lebend): 219 Patienten ( 92 Frauen und 127 Männer)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Exposition:</u> Exposition mit injiziertem [ <sup>224</sup> Ra]Radium von 1942 bis 1964, Analyse der Dosis für 861 Patienten, unter diesen haben 50 Patienten einen Knochentumor bzw. Knochtumoren (1 Patient mit zwei Sarkomen) entwickelt.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Retrospektives Follow-up seit Exposition mit Evaluation der Gesundheitsdaten alle drei bzw. zwei Jahre bis Sept. 1998.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Inzidenzen von malignen Knochenkrankungen stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt der Exposition, Dauer der Exposition und Dosis, histopathologische Datenerhebung, Todesursachendokumentation.
<b>Statistische Analyse</b>	Schätzungen des absoluten und des relativen Risikos durch die 224-Radiumbehandlung, Schätzung des Lebenszeitattributivrisikos pro Einheit Knochenoberflächendosis stratifiziert nach Expositionsalter (5 J.; 15 J.; 30 J.; 45 J.; 60 J.), Modellierung der Risikoanalyse, Anpassung geeigneter Risikomodelle mit Hilfe der Maximum-Likelihood-Methode unter Verwendung der individuellen Daten (LRT) und Testfit (Güte der Anpassung).
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Stand: September 1998: Individuelle Datenerhebung</u> Inzidenzen: 56 maligne Knochtumoren (55 Patienten) überwiegend innerhalb der ersten 25 Jahre nach Exposition. Innerhalb der inzidenten Fälle lag in 37 Fällen die Exposition mit 224-Radium unterhalb des 21. Lebensjahres, bei 19 malignen Knochtumoren ( 18 Patienten) lag das Expositionsalter oberhalb von 21 Jahren. <u>Histopathologisch</u> konnten 42 maligne Tumoren befundet werden: Osteosarkom (52%), Fibrohistiozytäres Sarkom (FHS) (29%), Chondrosarkom, malignes Chordom, ossäres malignes Lymphom(19%). Insbesondere das FHS war innerhalb der malignen Knochtumoren in der 224-Kohorte häufiger als erwartet vertreten. Die errechnete Rate der 224-Ra-induzierten Osteosarkome zu den FHS betrug in der [ <sup>224</sup> Ra]Radium: 1.8. Im Vergleich beträgt die Spontanrate (Osteosarkom/FHS) in der Bevölkerung 6. <u>Risikoanalyse:</u> Mit der revidierten Dosimetrie resultieren niedrigere Organdosen für die Knochenoberfläche. Die Modellierung zeigt einen Alterseffekt mit erhöhtem Risiko bei geringerem Expositionsalter. Die geschätzten Werte für das zusätzliche relative Risiko pro Sievert Knochenoberflächendosis reichen von 0,45 (ERR/Sv) bei Exposition Fünfjähriger und abfallend bis 0,04 (ERR/Sv) für ein Expositionsalter von 60 Jahren (für akute Exposition).
<b>Fazit der Autoren</b>	Der „inverse protection factor“ im Sinne eines zunehmenden Risikos bei Protraktion der

---

	<p>gleichen Dosis kann nach Einschätzung der Autoren bestätigt werden.</p> <p>Die signifikante Zunahme des Risikos für die Entwicklung eines malignen Knochentumors in Anhängigkeit vom Alter bei der Exposition von [<sup>224</sup>Ra]Radium kann bestätigt werden.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Bei der hier analysierten Kohorte handelt es sich um Patienten mit hoher [<sup>224</sup>Ra]Radium-Exposition. Die dargestellte Risikoanalyse und Modellannahmen müssen für den Low-Dose-Bereich zukünftig diskutiert werden.</p>

<b>Quelle</b>	Recordier, A.-M.; Roux, H.: Le traitement de la spondylarthrite ankylosante par l'Ixthor. <i>Rhumatologie</i> 29, 1977: 361-362
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Therapiestudie ohne Randomisierung Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : 39 Patienten mit Spondylitis ankylosans und vorhandene Kontraindikationen bezüglich anderer Therapieformen. <u>Geschlechtsverteilung</u> : 3 Frauen, 36 Männer
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Das Behandlungskollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Ein prospektiver Ansatz ist nicht erkennbar.  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gruppe (n=17 Patienten): erhielten eine durchschnittliche Gesamtdosis von 1000 µCi.</li> <li>2. Gruppe (n=22 Patienten): erhielten eine durchschnittliche Gesamtdosis von 500 µCi.</li> </ol>
<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Angaben
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Schmerz (ohne genaue Spezifizierung), Beweglichkeit (ohne genaue Spezifizierung), Surrogatparameter: BSG
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung
<b>Ergebnisse zu den Zielkriterien</b>	<u>Gruppe 1 (n=17 Patienten)</u> : 10 Patienten zeigten ein sehr gutes Resultat bezüglich Schmerz, 2 Patienten ein gutes, 1 Patient ein befriedigendes Ergebnis. Drei Patienten sprachen auf die Therapie nicht an. Von einem Patienten gibt es keine Ergebnismitteilung. Bezüglich der Beweglichkeit hatte die durchgeführte Therapie in 6 Fällen keinen Einfluss. In 16 Fällen kam es nach der Therapie zur BSG-Senkung.  <u>Gruppe 2 (n=22 Patienten)</u> : 9 Patienten zeigten ein sehr gutes Resultat bezüglich Schmerz, 6 Patienten ein gutes, 2 Patienten ein befriedigendes Ergebnis. Drei Patienten sprachen auf die Therapie nicht an. Bei 2 Patienten war das Ergebnis nicht beurteilbar.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die <sup>224</sup> Ra]Radium -Radiumtherapie kommt zur Behandlung von Patienten mit Spondylitis ankylosans nach Ausschöpfung etablierter Therapiemethoden in Frage.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Es handelt sich um eine sehr verkürzte Ergebnismitteilung einer kleinen Therapiestudie, die zur Dosisfindung beitragen soll. Sie erfolgte ohne Randomisierung. Angaben zur Rekrutierung und Charakterisierung des Kollektivs fehlen weitgehend, so dass Selektionseffekte nicht ausschließbar sind. Eine Vergleichbarkeit der beiden Therapiearme ist nicht garantiert. Die niedrige Evidenz lässt einen sicheren Wirksamkeitsnachweis nicht zu. Unter Hinzuziehung der zweiten Publikation (Recordier, Roux, 1977 A) wird ein retrospektiver Ansatz bei der Gruppenbildung wahrscheinlich.

<b>Quelle</b>	Redeker, S.; Crone-Münzebrock, W.; Weh, L.; Montz, R.: Szintigraphische, radiologische und klinische Ergebnisse nach erfolgter Radium 224-Therapie bei 53 Patienten mit Spondylitis ankylosans [Scintigraphic, radiologic and clinical results after radium 224 therapy in 53 patients with ankylosing spondylitis]. Beitr Orthop Traumatol 1982; 29(4):218-223.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	retrospektive Fallserie mit ergänzender Fragebogenerhebung Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : durchschnittl. Alter: 35,9 J. (21 bis 57 J.); Geschlechtsverteilung: 47 m: 6 w <u>Krankheitsstadium</u> : II und III nach Koch <u>Krankheitsdauer</u> : durchschnittl. 9,35 Jahre (1 bis 24 Jahre) <u>Patientenzahl</u> : 53 ohne Kontrollgruppe
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention</u> : [ <sup>224</sup> Ra]Radium i.v. über 10 Wochen (Gesamtdosis 280 µCi = 10,36 MBq Ra 224); <u>Vorbehandlung</u> : sympt. antirheumatisch (keine differenzierten Angaben); Basisbehandlung mit Gold (n=9); <u>Begleittherapie</u> : Krankengymnastik, Antirheumatika b. Bedarf.
<b>Beobachtungsdauer</b>	10 Wochen (bis Therapieende) n=53 durchschnittl. 7,1 Jahre (2 – 13 Jahre) Nachbeobachtung n=33
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Mobilität (max. Atembreite, Vitalkapazität, Schober, Finger-Boden-Abstand); Schmerzmittelverbrauch; subjekt. Angaben (Fragebogenerhebung); Röntgenkontrolle, Skelettszintigraphie nach durchschn. 7,1 J. Surrogatparameter: Laborwerte.
<b>Statistische Analyse</b>	Ergebnismitteilung in Prozentangaben
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Orthopädische Messdaten zur Beweglichkeit (n=53) <u>nach Therapieende</u> (Zunahme im Vergleich zum Ausgangsbefund): max. Atembreite 50%; Vitalkapazität: 10 %; Schober 93 %; Finger-Boden-Abstand 55%. Funktionsparameter (n=33) <u>nach durchschn. 7,1 J.</u> : max. Atembreite 40 %; Vitalkapazität 6,4 %; Schober 52 %; Finger-Boden-Abstand 30%. Subjektive Angaben (n=53) <u>nach Therapieende</u> : beschwerdefrei n=19 (36%) gebessert n=25 (47%), unverändert n=9 (17%). Schmerzmittelverbrauch: 30 %ige Reduktion n=22, 50 %ige Reduktion n=13, unverändert n=9. Subjekt. Angaben (n=33) <u>nach 2 Jahren u. am Ende der Nachbeobachtung (durchschnittl. 7,1 J.)</u> : beschwerdefrei 10 %; gebessert: 55 %; unverändert 25 %; verschlimmert 10 %. Röntgen: keine Änderung n=7; Progredienz n=16; wesentl. Verschlechterung d. ankylot. Veränderungen n=8. Skelettszintigraphie n=21: unauffällig n=6; mäßige Aktivitätsanreicherung ISG u. untere LWS n=8; deutl. Aktivitätsanreicherung n=7. Laborparameter: keine signifikanten Unterschiede vor und nach Therapie. <u>Berichtete Nebenwirkungen</u> : Iridozyklitis und Uveitis (reversibel) bei 3 Patienten, eine Therapieabbruch aufgrund der Augensymptomatik unter Therapie erforderlich.

<b>Fazit der Autoren</b>	<sup>224</sup> [Ra]Radium (Thorium -X) ist als Alternativbehandlung bei Versagen anderer Therapieformen und unter strenger Indikationsstellung anzusehen. Es kann nicht sicher entschieden werden, ob die Zunahme der Beweglichkeit auf die [ <sup>224</sup> Ra]Radium - Therapie, die Physiotherapie oder die medikamentöse antirheumatischen Behandlung zurückzuführen ist.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Das kleine Untersuchungskollektiv ohne Vergleichsgruppe lässt nur mit Einschränkung Rückschlüsse auf Wirksamkeit zu. Reduzierte Katamnesedaten (33 Pat. von ursprünglich 53 am Ende der Beobachtungsdauer) schließen Selektion nicht aus. Die Nachbeobachtungszeit (2 bis 13 Jahre) wurde nicht standardisiert, es fehlen Angaben darüber, welche Befunde nach welchen Nachbeobachtungszeiträumen erhoben wurden. Eine systematische Erfassung der Nebenwirkungen fehlt ebenfalls. Aufgrund der beobachteten Anzahl von drei Geburten bei zwei Patientinnen kann auf eine fehlende Keimschädigung von [ <sup>224</sup> Ra]Radium nicht geschlossen werden.

<b>Quelle</b>	Reinwald, A.K.; Reinwald, H.: Ergebnisse in der Behandlung des Morbus Bechterew nach einmaliger Thorium-X-Therapie, Diplomarbeit der Medizinischen Fakultät der Karl-Marx-Universität Leipzig, 1980
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Fallserie mit retrospektiv rekrutierter Kontroll-Gruppe ohne Randomisierung oder Matching (n=139) Fragebogenerhebung (n=103) Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Ein- und Ausschlusskriterien:</u> Zeitspanne von der Erstbehandlung mit Thorium-X bis zur Nachuntersuchung mindestens 10 Jahre, Vorhandensein auswertbarer Untersuchungsergebnisse (Bias) vor und nach Thorium-X-Behandlung. <u>Patientencharakteristika:</u> keine ausreichenden Angaben <u>Krankheitsdauer:</u> keine ausreichenden Angaben <u>Patientenzahl:</u> gesamt: 139 Patienten <u>Interventionsgruppe:</u> 100 Patienten, <u>Kontrollgruppe:</u> 39 Patienten (Teiluntersuchung) <u>Vergleichbarkeit:</u> Vergleichbarkeit nicht überprüfbar
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Behandlungsgruppe:</u> [ <sup>224</sup> Ra] Radium (Thorium-X), keine genauen Angaben zur Begleittherapie. <u>Kontroll-Gruppe:</u> medikamentöse Behandlung, Physiotherapie
<b>Beobachtungsdauer</b>	>= 10 Jahre
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<u>Zielkriterien:</u> FBA in cm, Atembreite, Schober, KJA, HWS-Beweglichkeit, Beinspreizen. Unterschiedliches Vorgehen bezüglich Zeitpunkt der Befunderhebung zwischen Intervention- und Kontrollgruppe. <u>Subjektive Befundänderung</u> mittels Patientenfragebogen hinsichtlich Schmerz, Beweglichkeit und Gesamtbefinden (n= 03). Rücklaufquote: 58,2% (n=60)
<b>Statistische Analyse</b>	Vorher-Nachher-Design, T-Test für unabhängige Stichproben, fehlende statistische Angaben zur erhobenen Varianz.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Auswertung der Ausgangsbefunde</u> bei fehlender Randomisierung: Durchschnittlich schlechtere Ausgangsbefunde in der Interventionsgruppe. <u>Auswertung im Verlauf:</u> Statistisch gesicherte Besserung in der Interventionsgruppe bezüglich Atembreite und HWS-Drehung. Statistisch gesicherte Verschlechterung in der Interventionsgruppe bezüglich Beinspreizen 4 Wochen nach Intervention. Der genaue Erhebungszeitpunkt für die Kontrollgruppe bleibt unklar (Intervall: 1 J.). Im weiteren Follow-up sollen nach Angaben der Untersucher weiterhin in der Interventionsgruppe signifikant bessere Befunde erhoben worden sein. Es fehlt bei der Arbeit allerdings die nachvollziehbare vollständige Ergebnismitteilung mit detaillierten Angaben der erhobenen Befunde. Weitgehend vollständiges Fehlen der methodischen Vorgehensweise bei der durchgeführten Klassenbildung (+, ++, +++) zur Klassifizierung der Befundänderung. <u>Patienteneinschätzung (n=60):</u> (Zeitlatenz zwischen Erhebungszeitpunkt und Intervention bleibt unklar) 89,9 % Schmerzabnahme ( n=51) , 6,7 % keine Wirkung (n=6),

	<p>3,4 % Schmerzverstärkung ( n= 2, fehlerhafte Ergebnismitteilung, p. 46 ),          56,1 % verbesserte Beweglichkeit (n=32)          35,1 % konstante Beweglichkeit (n=20)          8,8 % verschlechterte Beweglichkeit (n= 5)          79,3 % Verbesserung des Gesamtbefindens ( n=46)          13,8 % gleichbleibendes Gesamtbefinden (n=8)          6,9 % verschlechtertes Gesamtbefinden (n=4)          subjektive Überlegenheit der Radiumbehandlung bei etwa 75 % der Befragten (keine Beschreibung des Bezugsrahmens beim Therapievergleich) .</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Eindeutiger Wirksamkeitsnachweis bezüglich Beweglichkeit, Linderung der Schmerzen und Verbesserung des Allgemeinbefindens (AZ) mit Einfluss auf die Krankheitsprogression.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Es handelt sich hierbei um eine Mehrfachpublikation auf der Basis eines Therapiekollektivs der Leipziger Universitätsklinik (vgl. Biskop et al., 1983). Die vertiefte Analyse der vorliegenden Primärliteratur lässt identische methodische Mängel erkennen. Fehlende Randomisierung, unterschiedliches Ausgangsniveau der erhobenen Parameter zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, unvollständige Ergebnismitteilung mit lediglich Angaben von Durchschnittswerten, biasbehaftete Einschlusskriterien mit Auswahl nach Vollständigkeit der verfügbaren Krankenunterlagen sind wichtige methodische Mängel der Arbeit. Die vorliegende Arbeit kann weder den Wirksamkeitsnachweis erbringen noch zur sicheren Risikobeurteilung herangezogen werden.</p>

<b>Quelle</b>	Rudolph, F.; Salewski, H.: Spätergebnisse bei der Thorium -X-Behandlung des Morbus Bechterew unter besonderer Berücksichtigung der Ossifikation und Tumorfrequenz. Halle, Univ. Med. Fak., Dissertation A., 1980
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Kombinierte Untersuchung: A. Retrospektive Erhebung mit nichtvalidierten Fragebogen ohne Kontrollgruppe B. Retrospektive Auswertung von Archivmaterial mit Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans unterschiedlicher Stadien <u>Patientencharakteristika</u> : Hier finden sich lediglich bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Teil B der Arbeit detaillierte Angaben (vgl. Gruppeneinteilung) <u>Krankheitsdauer</u> : keine Angaben <u>Patientenzahl</u> : Teil A: 155 ausgewertete Fragebögen; Teil B: 181 Patienten, die in der Zeit von 1956 bis 1971 mit $^{224}\text{Ra}$ Radium behandelt wurden. <u>Interventionsgruppe</u> : 122 Patienten mit Spondylitis ankylosans, die etwa zur gleichen Zeit ohne $^{224}\text{Ra}$ Radium behandelt wurden. Kein prospektiver Ansatz. <u>Vergleichbarkeit</u> : Auf Vergleichbarkeit wurden die beiden Patientengruppen lediglich bezüglich der Altersverteilung geprüft. Bei fehlender Randomisierung und fehlenden Angaben zur Standardisierung der Therapie der Kontrollgruppe kann von einer Vergleichbarkeit nicht ausgegangen werden.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Hier wird für die Mehrzahl der Patienten nur das prinzipielle Behandlungsschema der Klinik angegeben: Vor 1976: $^{224}\text{Ra}$ Radium als Injektion (200 e.s.E., entspricht 35 $\mu\text{Ci}$ ) über 12 Wochen, Nach 1976: $^{224}\text{Ra}$ Radium -Injektionslösung (je 28 $\mu\text{Ci}$ $^{224}\text{Ra}$ Radium über 10 Wochen im Rahmen einer Komplextherapie mit intensiver Physiotherapie und medikamentöser Behandlung. In der Anfangsphase der $^{224}\text{Ra}$ Radiumbehandlung stationäre Aufnahme für durchschnittlich 6 Wochen. Bei 36 Patienten wird eine abweichende Dosis angegeben (zweifache $^{224}\text{Ra}$ Radiumkuren). 97,4 % der Patienten erhielten eine Komplextherapie.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Beobachtungsdauer wird retrospektiv ausgehend vom Zeitpunkt der Erhebung angegeben und beträgt 5 bis 15 Jahren. Die Zeitspanne zwischen $^{224}\text{Ra}$ Radium -Ersttherapie und Erhebungszeitpunkt bleibt somit unklar.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<b>Teil A</b> : Subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich: <u>Behandlungserfolg</u> (unterteilt in die Kategorien: dauernde Besserung, zeitweise Besserung mit Angabe der Zeitspanne, keine Besserung, weiterhin Verschlechterung). <u>Wohlbefinden</u> nach der $^{224}\text{Ra}$ Radium -Therapie, Änderung der <u>Wirbelsäulenbeweglichkeit/Versteifung</u> von Wirbelsäule oder Gelenke Angaben von <u>Zweiterkrankungen</u> seit der $^{224}\text{Ra}$ Radium -Therapie: Blutkrankheiten, Tumorerkrankungen, Augenentzündung, Leberentzündung (Gelbsucht), Zahl der gezeugten Kinder, Lungentuberkulose, Änderung des Geschlechtstriebes, Krankenhausaufenthalte nach der $^{224}\text{Ra}$ Radiumbehandlung. <b>Teil B</b> : Beurteilung des Einflusses auf die <u>Krankheitsprogression</u> mittels Surrogatparameter (Röntgenstatus: a.p. und seitliche Aufnahmen der WS, Beckenübersicht) Beurteilung der Parameter zum Zeitpunkt T0 (vor Therapie), T1 (nach 5 J.); T2 (nach 10 J.) für Interventions- und Kontrollgruppen. Einschätzung möglicher Therapiekomplicationen von $^{224}\text{Ra}$ Radium anhand der

	Laborbefundungen nach erfolgter Therapie.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung, Diskriminanzanalysen, teilweise differenzierte Angaben zur Varianz und zum Signifikanzniveau, ansonsten lückenhafte Ergebnisdarstellung.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<p>Teil A</p> <p><u>Patienteneinschätzung</u>: Zum <u>Effekt</u> der [<sup>224</sup>Ra]Radiumbehandlung äußerten sich 155 Patienten:</p> <p>Dauernde Besserung: 34 Patienten (21,9%)</p> <p>Zeitweise Besserung (durchschnittlich 6 Jahre): 87 Patienten (56 %) keine Angaben zur Varianz</p> <p>Beschwerden konstant: 19 Patienten ( 12,3 %)</p> <p>Weiterhin Verschlechterung: 15 Patienten ( 12,3 %)</p> <p><u>Subjektive Beweglichkeit</u>: 91 Patienten gaben eine Verbesserung an, 102 Patienten verneinten eine verbesserte Beweglichkeit.</p> <p><u>Zeugungsfähigkeit</u>: 3 Patienten zeugten jeweils ein gesundes Kind. Keine Angaben zu Früh- oder Fehlgeburten.</p> <p><u>Allgemeinbefinden</u>: 115 Patienten gaben eine Besserung an, 40 Patienten verneinten.</p> <p>Teil B:</p> <p><u>Röntgenbefundung</u> mit Kontrollgruppen für die Verlaufsintervalle: 5 bis 10 J. und 11 bis 15 Jahre (mit Kontrollgruppe):</p> <p>Einen signifikant positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression und Überlegenheit der 224-Radium -Gruppe konnte anhand der Parameter: Zunahme des Kyphosewinkels in °, Zunahme der absoluten Syndesmophytenzahl, Zunahme der Syndesmophytengröße, Zunahme des Stadiums der Iliosakralfugen für beide Verlaufsintervalle festgestellt werden.</p> <p>Die Auswertung <u>der Laborbefunde</u> (ohne Zuordnung zur erhaltenen Dosis, ohne Kontrollgruppe) hinsichtlich: BSG, Hb, Erythrozyten-, Thrombozyten-, Leukozyten- und Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Urinuntersuchung und alkalische Leukozytenphosphatase nach Therapie mit [<sup>224</sup>Ra]Radium ergab keine Auffälligkeiten.</p> <p>Die Analyse der Todesursachen in der [<sup>224</sup>Ra]Radiumtherapiegruppe (24 Todesfälle unter 181 Patienten) ergab als dokumentierte Ursache: 3 Patienten mit Apoplex, 3 Patienten, 10 Patienten mit Herzerkrankungen, 4 mit Niereninsuffizienz, 3 Patienten mit Pneumonie, 1 Patient mit Magenkarzinom, 1 Patient mit Bronchialkarzinom, 1 Suizidfall.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Untersucher betrachten die [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie in der Dosierung (1800 e.s.E. über 10 Wochen) in Kombination mit einer aktiven und passiven Physiotherapie als Methode der Wahl bei der Behandlung der AS.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Trotz der aufwendigen Untersuchung ist die Arbeit biasbehaftet. Ein Recall-Bias ist bei einer abgefragten Zeitspanne von 5 bis 15 Jahren zum Therapieerfolg nahezu unvermeidlich. Auf die Diskrepanz zwischen subjektiven Angaben zur Beweglichkeit und Auswertungsergebnisse der Röntgenbefundung gehen die Autoren nicht ein. Selektionseffekte bei der nicht randomisierten Wahl der Patientengruppen sind nicht ausschließbar. Es findet sich teilweise keine Ergebnismitteilung zu gestellten Fragen. Die Überlegenheit der [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie ist mit dem gewählten Studiendesign nicht zu führen.

<b>Quelle</b>	Rudolph, F.; Salewski, H.; Franke, J.: Spätergebnisse nach Thorium X-Behandlung des Morbus Bechterew (eine 15-Jahres-Studie) [Late results of thorium -X treatment in Bechterew's disease (a 15-year study)]. Beitr Orthop Traumatol 1980; 27(1):29-37
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	retrospektive Auswertung von Archivmaterial mit Kontrollgruppe (Patienten der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg aus den Jahren 1956 bis 1971). Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans keine Angaben zu Ein-/Ausschlusskriterien. Krankheitsstadium und Krankheitsdauer. <u>Interventionsgruppe:</u> 181 Pat., die in der Zeit von 1956 bis 1971 mit ( <sup>224</sup> Ra)Radium behandelt wurden, <u>Vergleichsgruppe:</u> 122 Pat. mit Spondylitis ankylosans, die etwa zur gleichen Zeit ohne [ <sup>224</sup> Ra]Radium behandelt wurden. Einteilung in vier Gruppen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. n=93 (m: 88, Durchschnittsalter 38 J./ w: 5, Durchschnitts-alter 42 J.),</li> <li>2. dazu Vergleichsgruppe n=76 (m: 73, Durchschnittsalter 38 J/ w: 3, Durchschnittsalter 32 J) : Untersuchung 5-10 Jahre n. T herapie</li> <li>3. n=88 (m: 84, Durchschnittsalter 51 J./ w: 4, Durchschnittsalter 52 J.)</li> <li>4. dazu Vergleichsgruppe n=46 (m: 43, Durchschnittsalter 53 J./ w: 3, Durchschnittsalter 50 J.): Untersuchung 11-15 Jahre n. Therapie.</li> </ol>
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> 12 Injektionen a 200 e.s. E. Thorium X (entspricht 35 µCi) i. v., keine Angaben zu Begleittherapie, in d. Diskussion jedoch Hinweise auf Bewegungstherapie. <u>Vergleichsgruppe:</u> medikamentöse und physiotherapeutische Behandlung (keine näheren Angaben). Kein prospektiver Ansatz erkennbar.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Gruppe 1 und 2: 5 – 10 Jahre, Gruppe 3 und 4: 11 – 15 Jahre. Vergleich der erhobenen Befunde jeweils mit Ausgangsbefund vor Therapie mit Thorium X bzw. zu Therapiebeginn mit medikamentöser und physiotherapeutischer Behandlung bei den Vergleichsgruppen.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Röntgenologische Merkmale: Differenz des Kyphosewinkels in Graden; Zunahme der absoluten Syndesmophytenzahl; Zunahme der Syndesmophytengröße; Zunahme des Stadiums der Iliosacralfugenveränderungen.  (Bei der Interventionsgruppe wurde eine Erhebung der subjektiven Daten mittels Fragebogenaktion und laborchemischer Daten zur Fahndung nach präleukämischen Zustandsbildern oder Präkanzerosen durchgeführt. Diese Daten wurden in der gleichen Zeitschrift 1982 veröffentlicht).
<b>Statistische Analyse</b>	mehrdimensionale Varianz- und Diskriminanzanalyse
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>durchschnittl. Zunahme des Kyphosewinkels:</u> Gruppe 1): 2.1 Grad; Gruppe 2) : 6.0 Grad; Gruppe 3): 3.2 Grad; Gruppe 4) : 7.5 Grad. <u>Durchschnittl. Zunahme der absoluten Syndesmophytenzahl:</u> Gruppe 1): 1,7; 2. Gruppe 2): 4,5; Gruppe 3): 3,0; Gruppe 4): 5,7.

	<p><u>Durchschnittl. Zunahme d. Syndesmophytengröße:</u> Gruppe 1): 0,98; Gruppe 2): 1,5; Gruppe 3): 1,3; Gruppe 4): 1,8.</p> <p><u>Durchschnitt. Zunahme des Stadiums der ISF:</u> Gruppe 1): 0,9; Gruppe 2): 2,4; Gruppe 3): 1,3; Gruppe 4): 3,2.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Durch [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie wird eine objektivierbare Hemmung der Verknöcherung bewirkt. Eine fortschreitende Einsteifung des Achsenskeletts kann durch [<sup>224</sup>Ra]Radiumtherapie zwar nicht verhindert werden, allerdings schreitet sie signifikant geringer voran. Ein Einfluss der intensiven Bewegungstherapie wird von den Autoren eingeräumt.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Vermutlich handelt es sich um die Auswertung des gleichen Studienkollektiv wie in der Dissertation von Rudolph, F. und Salewski, H. von 1979.</p> <p>Die jeweiligen Gruppen wurden auf Vergleichbarkeit lediglich im Hinblick auf die Altersverteilung geprüft. Bei fehlender Standardisierung der Therapie der Kontrollgruppe kann nicht von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden.</p>

<b>Quelle</b>	Rudolph, F.; Salewski, H.; Franke, J.: Spätschäden nach Thorium X-Behandlung (Radium 224) des Morbus Bechterew,? [Late damage following thorium X treatment (radium 224) of Bechterew disease?]. Beitr Orthop Traumatol 1982; 29(4):212-218.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	retrospektive Fragebogenerhebung ohne Kontrollgruppe. Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans keine Angaben zu Ein-/Ausschlusskriterien. Krankheitsstadium und Krankheitsdauer. <u>Patientenzahl:</u> 181 Patienten der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, die im Zeitraum zwischen 1956 und 1971 mit 224-Radium behandelt wurden, davon wurden 155 einer Fragebogenerhebung und laborchemischen Untersuchungen unterzogen; keine Vergleichsgruppe.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> Peteosthorkur (12x200 e.s.E ThoriX): n=24, Thorium -X-Kur (12x200 e.s.E. ThorX): n=157. Davon n=12 insgesamt 2 Kuren (2xThorX: n=7, 1xPeteosthor +1xThorX: n=5)
<b>Beobachtungsdauer</b>	5-15 Jahre
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<u>Fragebogenerhebung:</u> Auftreten von neuen Erkrankungen; evtl. geborene/gezeugte Kinder, Knochenbrüche. <u>Laborbefunde:</u> alkalische Leukozytenphosphatase als Hinweis auf subkl. präleukämische Zustände und Präkanzerosen. <u>Todesursachen.:</u> Die Daten wurden durch Einsicht in die Sterberegister bzw. Auskunft durch die entsprechenden Dienststellen erhoben.
<b>Statistische Analyse</b>	Ergebnismitteilung teilweise in Prozentzahlen.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Fragebogenauswertung (n=155):</u> Fragen nach Blut- u. Geschwulstkrankheiten, Gelbsucht, Lungentuberkulose, Knochenbrüchen zu 100% verneint; Augenentzündungen b. Abschluss d. Therapie: n=3 (1,9%); gesunde Kinder von 3 Pat. gezeugt. <u>Labor:</u> keine path. Werte b. BSG u. Blutbild, alk. Leukocytenphosphatase: über Normwert von 100: n=2, unter Normwert von 10: n=2. Bei weitergehender Unters. dieser Pat. kein Hinweis auf Leukämie. <u>Todesursachen (n=24):</u> 8,3 % Neoplasien (Magenkarzinom: n=1, 11 Jahre nach Therapie mit 2400 e.s. E. Thorium X; Bronchialkarzinom: n=1, 12 Jahre nach Therapie mit 2400 e.s. E. Thorium), Schlaganfall (n=3), Herzerkrankung (n=10), Niereninsuffizienz (n=5), Pneumonie (n=3), Suizid (n=1). Ein 26-jähr. Pat. (Beh. mit 12x ThorX), der an akuter Paramyeloblastenleukämie 1,5 J. nach Therapie verstarb – jedoch nicht in der Studie eingeschlossen war - wird erwähnt
<b>Fazit der Autoren</b>	Bei der derzeit üblichen Dosierung sind keine Strahlenschäden zu erwarten. Die beobachteten Neoplasien b. den Todesursachen (8.3%) liegen unterhalb des Prozentsatzes von 20 % für Neoplasien, der in der Todesursachenstatistik (die Autoren beziehen sich auf Angaben in der epidemiologische Erhebung von Spätschäden bei mit <sup>224</sup> Ra]Radium m behandelten Patienten von 1978) im allgemeinen angegeben wird und unterhalb der Neoplasierate von 14,1 %, die in der genannten epidemiologischen Studie von Müller (1978) anhand der Todesursachen von 481 mit <sup>224</sup> Ra]Radium behandelten Patienten erhoben wurde. Früher beschriebene Strahlenschäden sind auf sehr hohe Dosen des mit langlebigen Nuklide verunreinigten Peteosthor, das besonders bei Kindern zur Behandlung von extrapulmonaler Tuberkulose eingesetzt wurde, zurückzuführen.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Vermutlich handelt es sich um die Auswertung des gleichen Studienkollektiv wie in der

	<p>Dissertation von Rudolph, F. und Salewski, H. von 1979.</p> <p>Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsgruppe und die unterschiedlichen Therapieschemata innerhalb der Interventionsgruppe erschweren den Wirksamkeitsnachweis. Die Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn mit [<sup>224</sup>Ra]Radium und Erhebungszeitpunkt bleibt abgesehen von den Angaben bei den an Magenkarzinom und Bronchialkarzinom verstorbenen Patienten unklar. Eine Überprüfung der subjektiven Angaben der Fragebogenerhebung bezüglich Zweiterkrankung erfolgte nicht. Eine valide Aussage zu Krebsmorbidity und -mortality lässt diese Studie auf Grund des geringen Patientenkollektivs und nicht definierter Todesursachenstatistik (die Autoren beziehen sich auf die epidemiologische Studie von Müller aus dem Jahr 1978) nicht zu.</p>
--	---

<b>Quelle</b>	Rütt, A. Zur Therapie des Morbus Bechterew. Dtsch Med Wochenschr 1952; 77: 649-652.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	26 verschieden vorbehandelte Patienten mit AS in unterschiedlichen Krankheitsstadien und Krankheitsdauer
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> Peteosthor [ <sup>224</sup> Ra]Radium als Komplextherapie mit Krankengymnastik ohne detaillierte Dosisangabe und Herdsanierung. Zahl der Peteosthor-Injektionen: 12 – 20.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Zum Zeitpunkt der Berichterstattung betrug die längste Nachbeobachtungszeit 2 Jahre, die kürzeste 1 Monat (n=20). 6 Patienten befanden sich noch in der Therapiephase.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Änderung des Beschwerdebildes (Einschätzung durch Untersucher) eingeteilt in d. Kategorien: „mit sehr gutem Erfolg“, „mit gutem Erfolg“ und „unbeeinflusst“. In diese Gesamtbeurteilung flossen folgende Kriterien ein: subjektive Schmerzangabe, Änderung der Vitalkapazität, Änderung im Brustumfang, Finger-Boden-Abstand und Gelenkbeweglichkeit</li> <li>2. Status der Arbeitsfähigkeit vor und nach der Intervention.</li> </ol>
<b>Statistische Analyse</b>	Lückenhaft, deskriptiv mit Prozentangaben.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Von den 26 behandelten Patienten musste bei zwei Patienten die Behandlung aufgrund schwerer Komplikationen abgebrochen werden (anaphylaktischen Schock und Pleuritis). 13 Patienten zeigten einen sehr guten Erfolg, 4 Patienten einen guten Erfolg und bei einem Patienten blieb das Beschwerdebild unbeeinflusst. Über den Verlauf bei den verbleibenden 6 Patienten wird nicht berichtet. 18 Patienten waren vor der Intervention arbeitsunfähig. Nach der Intervention waren es lediglich 3.
<b>Fazit der Autoren</b>	Mit Peteosthor ([ <sup>224</sup> Ra]Radium) kann über lange Zeit eine Besserung des Krankheitsbildes erreicht werden.
<b>Fazit und Bewertung</b>	Aufgrund methodischer Aspekte und verkürzter Ergebnismitteilung bei relativ kleinem Kollektiv lässt sich ein Wirksamkeitsnachweis nicht aus der vorliegenden Publikation valide ableiten.

<b>Quelle</b>	Schickentanz de Balmaceda, M.: Einfluss von Thorium X auf die Laboratoriumsbefunde bei Patienten mit Spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew). Münster (Westfalen), Univ., Medizinische Fakultät., Dissertation 1974 ed. Münster 1974.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Zweiteilige retrospektive Erhebung mit und ohne Kontrollen Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika:</u> Daten bezüglich Altersverteilung, Krankheitsstadium, Diagnosesicherung und Therapiedosis fehlen bei Behandlung- und Kontrollgruppe gleichermäßen. <u>Patientenzahl:</u> Teil I: 114 mit Thorium -X ( <sup>224</sup> Ra]Radium ) behandelte Patienten, als Kontrollgruppe gelten 200 gewählte Laboruntersuchungen der Klinik. Teil II: schriftliche Qualitative Befragung: 104 mit 224-Radium behandelte Patienten (ohne Kontrollgruppe) <u>Vergleichbarkeit:</u> Für Teil I nicht gegeben.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Thorium -X-Behandlung in der Klinik, keine detaillierten Angaben.
<b>Beobachtungsdauer</b>	<u>Einteilung in zwei Gruppen:</u> Gruppe 1: Zeitintervall seit [ <sup>224</sup> Ra]Radium behandlung über 8 Jahre. Gruppe 2: Zeitintervall seit [ <sup>224</sup> Ra]Radium behandlung unter 8 Jahre
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><u>Schriftliche Erhebung</u> mittels eines einfachen Fragebogens (6 weitgehend offene Fragen) zur Analyse der Wirksamkeit (Beschwerden an Wirbelsäule und proximalen Gelenken, Schübe nach Therapie) und zur Erfassung möglicher Spätschäden (Rücklaufquote: 91,2%).</li> <li><u>Retrospektiv erhobene Surrogatparameter:</u> Umfangreiche Laboruntersuchungen (über 13 Parameter, u.a. Transaminasen, Elektrophorese, Blutbild, Nierenretentionswerte (224-Arm und Kontrollen).</li> </ol>
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Als Ergebnis der Befragung (n=104) berichtet die Autorin über eine Besserung der Wirbelsäulenbeschwerden bei 91, 3% der Befragten.</li> <li>Angaben zur Wirksamkeit auf die proximalen Gelenken lagen von 74 Patienten vor: 60,8% dieser Gruppe gaben hier eine Besserung der Beschwerden durch 224-Radium an.</li> <li>45 Patienten äußerten sich zu den distalen Gelenken. Hier könne kein positiver Effekt nachgewiesen werden.</li> <li>Die Zeitlatenz zwischen [<sup>224</sup>Ra]Radium -Therapie und neuerlicher Schübe lag zwischen 2 und 15 Monate (n= 85 ausgewertete Antworten)</li> <li>Als Hauptresultat der Laboruntersuchungen mit Kontrollen sieht die Untersucherin den Nachweis einer BSG-Normalisierung nach 8 und Jahren bei 51 % der Patienten in der Thorium -X-Gruppe (n=114). Im Vergleich hierzu lag eine BSG-Normalisierung in der Kontrollgruppe (n=200) lediglich bei 14% der Messungen vor. Die weiteren Laboruntersuchungen ergaben keine sicheren</li> </ol>

	Hinweise auf strahlenbedingte Schäden.
<b>Fazit der Autoren</b>	Nachweis der antiphlogistischen Wirkung von Thorium -X ( $[^{224}\text{Ra}]$ Radium) bei der Spondylitis ankylosans bei Abwesenheit strahlenbedingter Schäden.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Die Arbeit ist methodisch stark fehlerbehaftet. Die Wahl der Kontrollen ist für die Fragestellung ungeeignet. Es fehlen überwiegend klinische und katamnetische Daten zur Kontrollgruppe, so dass keine Kenntnis zur Verteilung zugehöriger Risikofaktoren in den untersuchten Gruppen verfügbar ist. Die benutzte Datenquelle (Laborparameter, Teil I der Untersuchung) ist für die vorliegende Fragestellung zur Wirksamkeit oder zu Spätschäden nicht geeignet. Die Nachbeobachtungsphase ist zudem zur Beurteilung von Strahlenspätschäden zu kurz gewählt.

<b>Quelle</b>	Schmitt, E.: Eine Langzeitstudie zum therapeutischen Effekt des Radium-224 bei Morbus Bechterew [Long-term study on the therapeutic effect of radium 224 in Bechterew's disease]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1978; 116(4):621-624.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	retrospektive Fallserie mit Fragebogenerhebung Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans keine Angaben zu Alters- und Geschlechtsverteilung, Ein-/Ausschlusskriterien. Krankheitsstadium und Krankheitsdauer. <u>Patientenzahl</u> : insgesamt 200 Behandlungen mit Thorium X ([ <sup>224</sup> Ra]Radium) zwischen 1952-1970, davon 129 Nacherhebungen per Fragebogen, 80 Nachuntersuchungen, 26 Pat. waren verstorben. <u>Vergleichsgruppe</u> : 70 Pat., die im gl. Zeitraum ohne Thorium X stationär beh. wurden.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Prüfintervention</u> : 25 bis 28 µCi 224-Ra einmal wöchentlich i.v. (keine Angaben über Behandlungsdauer), <u>Begleittherapie</u> : physikal. Therapie, Analgetika b. Bedarf. <u>Vergleichsintervention</u> : keine Angaben über die durchgeführte Therapie.
<b>Beobachtungsdauer</b>	≥ 20 Jahre (durchschnittliche 10,3 Jahre)
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<u>Todesursachen</u> ; <u>Patientenselbsteinschätzung</u> : Angaben zu Zustandsveränderung und Analgetikaverbrauch; <u>Mobilität</u> : HWS-u Hüftgelenksbeweglichkeit, Atembreite, Schober; <u>Röntgenaufnahmen</u> ; <u>Laborwerte</u> : Eiweiß, BSG, Blutbild, alk. Phosphatase, Leberwerte.
<b>Statistische Analyse</b>	Ergebnismitteilung teilweise in Prozentangaben
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Todesursachen</u> (n=26; Sektionsbefunde lagen nicht vor, die Angaben werden daher vom Autor als nicht präzise eingeschätzt): Herz-Kreislaufversagen (n=12, davon n=6 Infarkt), Lungenerkrankung (n=3), Nierenerkrankung (n=1), Arteriosklerose (n=1), Kachexie (n=2), Unfall (n=2), Suizid (n=1), Malignom ohne nähere Bezeichnung (n=3), Panmyelopathie (n=1; dieser Patient wurde vor 1952 außerdem mit Peteosthor behandelt). <u>Patientenselbsteinschätzung</u> (n=129): langanhaltende Besserung 52 %; vorübergehende Besserung 21,7 %; keine Besserung 17,8 %. <u>Nachuntersuchung</u> n=80 n. durchschnittl. 10,2 J.(davon n=7 zweimalige Behandlung mit Thorium X, n=3 Vorbehandlung mit Peteosthor). <u>Subjektive Angaben</u> : Besserung 79,5 % (unmittelbar n. Behandlung), 75,6 % (n. 2 Jahren); 70,5 % (am Ende der Nachbeobachtung); Verschlechterung: 1,3 % unmittell. n. Therapie, 5,1 % am Ende der Nachbeobachtung. <u>Mobilität</u> (n=76): ungestörte HWS-Beweglichkeit n=11, komplette Versteifung HWS n=18; Schober und Atembreite bei 100 % eingeschränkt; Beteiligung d. Hüftgelenke n=63, freie Hüftgelenksbeweglichkeit n=14. <u>Labor</u> : BSG Erhöhung bei 66 % (n=43) von 65 untersuchten Pat., sonst keine Auffälligkeiten im Labor. <u>Röntgenuntersuchung</u> (n=70): keine Progredienz 10% (n=7); mäßige Verschlechterung bei 20 % (n=14); deutl. Verschlechterung bei 70 % (n=49). <u>Vergleichsgruppe</u> : Besserung 19,9 %; gleich bleibend 72,9 %; schlechter 7,2 %. Keine Unterschiede b. klinischen Befunden (Mobilität, Röntgenbefunde). Labor: höherer Anteil mit erhöhter BSG.

<b>Fazit der Autoren</b>	Gute Wirksamkeit der Thorium X-Therapie bei deutlicher Reduktion der Schmerzhaftigkeit und milderem Verlauf, geringe Gefahr d. Strahlenschadens b. strenger Indikationsstellung und exakter Dosierung.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Keine Vergleichbarkeit der Gruppen erkennbar, keine diff. Angaben zu Schmerz, Beweglichkeit, Röntgenkontrollen, Uneinheitlichkeit der Behandlungsgruppe bezüglich Dosierung und Behandlungsdauer und -häufigkeit. Auf Grund der genannten Mängel kann keine valide Aussage bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung getroffen werden. Trotz angegebener Kontrollgruppe, ist kein prospektiver Ansatz erkennbar, daher Evidenzkategorie III.

<b>Quelle</b>	Schmitt, E.; Ruckbeil, C.; Wick, R. R.: Long-term clinical investigation of patients with ankylosing spondylitis treated with <sup>224</sup> Ra. Health Phys 1983; 44 Suppl 1:197-202.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	retrospektive Fallserie mit Fragebogenerhebung; Gruppe 1: Erhebung von 1970/71 (vorgestellt in Z. Orthop. Ihre Grenzgebiete 1978 – s. Auswertebogen 25), Gruppe 2: Erhebung bei 49 weiteren Pat. 1980. Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans. keine Angaben zu Alters- und Geschlechtsverteilung, Ein-/Ausschlusskriterien. Krankheitsstadium und Krankheitsdauer. <u>Patientenzahl</u> : insgesamt 300 Behandlungen mit <sup>224</sup> -Ra zwischen 1952-1980 in der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt, davon Gruppe 1: n=129, Gruppe 2: n= 49. <u>Vergleichsgruppe</u> : Gruppe 1: 70 AS-Pat., die im gl. Zeitraum ohne [ <sup>224</sup> Ra]Radium stationär beh. wurden; Gruppe 2: keine Angaben zur Anzahl d. Pat.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention</u> : 25 bis 28 µCi <sup>224</sup> -Ra einmal wöchentlich i.v. (über 10 Wochen), gesamte Skelettdosis: 56 rad. Begleittherapie: physikal. Therapie, Analgetika b. Bedarf). Keine Angaben z. Behandlung in der Vergleichsgruppe. <u>Vergleichsintervention</u> : keine Angaben über die durchgeführte Therapie.
<b>Beobachtungsdauer</b>	25 Jahre (Gruppe 1), 20 Jahre (Gruppe 2).
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<u>Todesursachen</u> (aus Todesbescheinigungen, keine Autopsien); <u>Pat.selbsteinschätzung</u> : Angaben zu Zustandsveränderung und Analgetikaverbrauch; <u>Mobilität</u> : HWS-u Hüftgelenks-Beweglichkeit, Atembreite, Schober; <u>Röntgenaufnahmen</u> : <u>Laborwerte</u> : Eiweiß, BSG, Blutbild, alk. Phosphatase, Leberwerte.
<b>Statistische Analyse</b>	Lückenhafte Ergebnismitteilung, teilweise lediglich in Prozentangaben.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Gruppe 1: siehe Auswertung der Untersuchung von 1978. Gruppe 2: allgemein langanhaltendes schmerzfreies Intervall (keine präzisen Angaben). Medikamenteneinnahme v. Therapie: 82 % d. Pat. regelmäßig, b. Nachuntersuchung: 28 % regelmäßig, 12 % ohne. Keine Angaben über Art d. Med. (Analgetika, Entzündungshemmer). Schmerzen b. Liegen, Sitzen, Gehen vor Therapie: 74 %, n. Therapie: 47%. <u>Vergleichsgruppe</u> : Gruppe 1: siehe Auswertung der Untersuchung von 1978. Gruppe 2: Einnahme von Med. vor stationärer Behandlung: 64 %, nach stationärer Behandlung: 42 %. Schmerzen beim Liegen, Sitzen, Gehen vor Therapie: 75 %, nach Therapie: 62 %. Keine Unterschiede bei klinischen Befunden (Mobilität, Röntgen. Labor)
<b>Fazit der Autoren</b>	Durch [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie wird eine langanhaltende subjektive Verbesserung der Beschwerden erzielt, jedoch konnte kein Einfluss auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Aus den erhobenen Labor- und Röntgenaten ergaben sich keine Hinweise auf Strahlenschäden. Die Nutzen-Risiko-Abwägung spricht für eine Behandlung mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium, bei guter Patientenauswahl, Beachtung der Indikation und exakter Dosierung stellt wie eine wertvolle Behandlungsalternative ohne höheres Risiko als bei üblicher Medikation oder Strahlentherapie dar .
<b>Bewertung und Fazit</b>	Keine Vergleichbarkeit der Gruppen, keine diff. Angaben zu Schmerz, Beweglichkeit, Röntgenkontrollen, Uneinheitlichkeit der Behandlungsgruppe bezüglich Dosierung und Behandlungsdauer und -häufigkeit. Auf Grund der genannten Mängel kann keine valide Aussage bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium getroffen werden.

<b>Quelle</b>	Schneller H. Erfahrungen mit Peteosthor-Behandlung bei Morbus Bechterew. Medizinische Klinik 1951; 5:142-144
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Kleine retrospektive Fallserie mit retrospektiv rekrutierten Kontrollen ohne Randomisierung  Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans  <u>Patientencharakteristika</u> : nach Angaben des Autors mittelschwere Fälle, ansonst fehlt die soziodemographische und krankheitsspezifische Datenlage vollständig.  <u>Krankheitsdauer</u> : keine genauen Angaben  <u>Patientenzahl</u> : 30 Patienten (n=15 Interventionsgruppe), (n=15 historische Vergleichsgruppe)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Interventionsgruppe</u> 200 e.s.E. 224-Radium im Rahmen der Peteosthorbehandlung mit erheblicher Varianz der Dosis (10 bis 35 Injektionen) im Rahmen einer Komplextherapie mit in der Regel 3monatigem stationären Aufenthalt der Interventionsgruppe.  <u>historische Vergleichsgruppe</u> Balneophysikalische Komplextherapie der Vergleichsgruppe ohne detaillierte Angaben zum stationärem Aufenthalt. Vereinzelt wurde in dieser Gruppe Röntgentiefenbestrahlung appliziert.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Die Zeitspanne zwischen Therapie und Nachuntersuchung variierte zwischen 3 Monate und 9 Monate in der Interventionsgruppe, bei der Vergleichsgruppe ist die Zeitspanne nicht bekannt.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schmerz</li> <li>2. Gewichtsänderung</li> <li>3. Atembreite</li> <li>4. Globale Einschätzung des Behandlungserfolges durch Untersucher (nur Interventionsgruppe) bezüglich Erfolg und Krankheitsprogression</li> <li>5. Blutsenkung (BSG)</li> </ol>
<b>Statistische Analyse</b>	Rein deskriptive und unvollständige Ergebnismittellung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Schmerzverbesserung in 12 Fällen im Vergleich zu 9 Fällen der Vergleichsgruppe.  Verbesserung der BSG in 7 gegenüber 3 Fällen der Vergleichsgruppe, aus der Ergebnismittellung kann zusätzlich eine leichtgradige Gewichtszunahme von durchschnittlich etwa 1,2 kg in der Interventionsgruppe ermittelt werden.
<b>Fazit der Autoren</b>	Der zusätzliche Einsatz von 224-Radium ist dem alleinigen Einsatz einer physikalischen Therapie bei der AS überlegen.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Erhebliche methodische Defizite im Untersuchungsaufbau lassen keine validen Aussagen zur Wirksamkeit oder Risiken der 224-Radium-Behandlung zu. Die Vergleichbarkeit beider Patientengruppen muss zumindest aufgrund unterschiedlicher Vorgehensweise bei der Befunderhebung, bei der Therapie und bei fehlender Randomisierung angezweifelt werden. Allein ein postulierter längerer Aufenthalt der Interventionsgruppe in der Kurklinik kann beispielsweise den positiven Gewichtsunterschied erklären. Eine Nachuntersuchungsphase von maximal 9 Monate lässt anhand der gewählten Outcomeparameter nicht valide oder gar plausibel den Fortschritt der AS-Erkrankung ermessen. Die kurze Nachbeobachtungsphase lässt keine Aussagen zu Spätschäden. Allerdings traten bei einem kleinen Kollektiv von 15 Patienten 2 Leberschäden im Rahmen der Peteosthorbehandlung auf.

<b>Quelle</b>	Seyfährth, H.: Erfahrungen mit der Therapie der Spondylitis ankylosans in der DDR unter Berücksichtigung der Radium -224-Therapie. Akt Rheumatol 1987; 12(Suppl.1): 26-29.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	retrospektive Fallserie mit ergänzender Fragebogenerhebung Evidenzkategorie III Im Rahmen eines Vortrages werden die Ergebnisse der Studie von Biskop et.al. (1983) vorgestellt, schwerpunktmäßig Einfluss der <sup>224</sup> Ra-Therapie auf die Mobilität (Schober, Atembreite, HWS-Beweglichkeit, Kinn-Jugulum -Abstand etc.). Es ergeben sich dabei keine neuen Erkenntnisse.
<b>Untersuchungs-population</b>	s. Auswertung Biskop
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	s. Auswertung Biskop
<b>Beobachtungsdauer</b>	s. Auswertung Biskop
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	s. Auswertung Biskop
<b>Statistische Analyse</b>	s. Auswertung Biskop
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	s. Auswertung Biskop
<b>Fazit der Autoren</b>	wie bei Biskop: eindeutiger Wirksamkeitsnachweis bzgl. Beweglichkeit, Schmerzlinderung, Verringerung des Medikamentenverbrauchs
<b>Bewertung und Fazit</b>	s. Auswertung Biskop. Es ergeben sich keine neuen Ergebnisse im Vergleich zur Originalarbeit.

<b>Quelle</b>	Spieß, H.; Gerspach, A., Mays, C.W.: Soft-tissue effects followings 224 Ra injections into humans. Health Phys 1978; 35(1):61-81.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Kohortenstudie, Fortsetzung der Kohortenstudie von Spieß, H.; Mays, C.W.: Bone cancers induced by 224 Ra (Th X) in children and adults. Health Phys 1970: 19(6):713-729. Formale Evidenz-Klasse II b
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Kohortengröße</u> : 816 Pat. mit bekannter [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Dosis und bekannter Therapiedauer von insgesamt 2000 Pat., die in Deutschland zwischen 1944 und 1951 mehrfache Injektionen von [224Ra]Radium über unterschiedlich lange Zeiträume (Wochen bis Jahre) in unterschiedlicher Gesamtdosierung erhalten haben.  <u>Zusammensetzung der Kohorte bezüglich Alter und Diagnose zum Zeitpunkt der Exposition:</u> 204 juvenile Pat. (< 21 Jahre) mit Tuberkulose, 103 männliche juv. Pat./ 101 weibl. juv. Pat., 99,5% (n=204) erhielten Peteosthor ([224Ra]Radium plus kolloidales Platin und Eosin nach TROCH ). 612 adulte Pat., mit Tuberkulose, AS und zu einem geringen Anteil anderen Erkrankungen, 455 männl. adulte Pat., 79% (n=455) erhielten Peteosthor, 300 männl. adulte Pat. (n=455) erhielten eine mittlere Dosis (7,1 µCi/kg) <= 200 rad (= 14,3 µCi/kg), 157 weibl. adulte Pat., 92% (n=157) erhielten Petheostor, 73 weibl. adulte Pat. (n= 157) erhielten eine mittlere Dosis (7,1 µCi/kg) <= 200 rad
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> Intravenöse [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Applikation mit ermittelter indikationsabhängiger Skelettdosis unter Berücksichtigung des altersabhängigen Knochenmodells (vgl. SPIESS/ MAYS, 1970). <u>Vergleichsintervention:</u> Keine Vergleichsintervention. Als Referenzkohorten zum [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Kollektiv dienen die Krebsregister-Daten der DDR (1964-1966) und von Hamburg (1963-1966) sowie andere Studienergebnisse zur Behandlung von Tuberkulose oder AS mit oder ohne Strahlenanwendung, die biologische Plausibilität wird auf der Grundlage tierexperimenteller Daten diskutiert.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Therapiebeginn mit [224Ra]Radium:1948 (juvenile Pat.) bzw. 1951 (adulte Pat.)  Follow up nach 17 bzw. 14 Jahren (1965), 21 bzw. 18 Jahren (1969) und 25 bzw. 22 Jahren (1973)
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Inzidenz verschiedener Neoplasien (Karzinome) (insbesondere Leukämie, Mammakarzinom, Hypernephrom) sowie benigner Erkrankungen (insbesondere Nierenerkrankungen/-insuffizienz, Leberzirrhose, Katarakt) nach intravenöser [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie. Die Malignomdokumentation erfolgt anhand von Krankenberichten/ Leichenschaubefunden/histopathologischen Befunden.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskripte Angaben (Prozentwerte), Signifikanztest bezüglich Inzidenz der Neoplasien
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<u>Neoplasien:</u> <u>adulte Pat. (n=612):</u> 38 NPL insgesamt versus 33 erwartete NPL nach 17 Jahren insgesamt (DDR-Krebsregister/Krebsregister Hamburg), nicht signifikant <u>adulte männl. Pat. (n=455):</u> 18 NPL insgesamt versus 25 erwartete NPL nach 17 Jahren insgesamt (DDR-Krebsregister/Krebsregister Hamburg) Lungenkrebs (Bronchial-Ca ?): 3 beobachtete versus 5,85 – 8,48 erwartete Fälle Nierenkrebs (Hypernephrom): 2 beobachtete versus 0,49 – 0,90 erwartete Fälle

	<p>Leber- und Gallenblasenkrebs: 1 beobachteter versus 0,71 – 1,05 erwartete Fälle          Leukämie: 1 beobachteter versus 0,66 – 0,60 erwartete Fälle          jeweils nicht signifikant  <u>adulte weibl. Pat. (n=157):</u>          20 NPL insgesamt versus 8,48 erwartete NPL nach 17 Jahren (DDR-Krebsregister/Krebsregister Hamburg)          Mammakarzinom : 5 beobachtete Fälle versus 1,21 – 1,85 erwartete Fälle (P&gt;0.05)          Leber-/Gallenblasenkrebs: 1 beobachteter Fall versus 0,48 – bis 0,55 erwartete Fälle          Leukämie: 1 beobachteter Fall versus 0,18 – 0,16 erwartete Fälle          Nierenkrebs (Hypernephrom): 1 beobachteter Fall versus 0,11 – 0,19 erwartete Fälle          jeweils nicht signifikant (P&gt;0.05).  <u>Benigne Erkrankungen:</u>          Aufteilung der Subgruppen nach Grunderkrankung Tbc versus AS bzw. einer <sup>[224Ra]</sup>Radium -Therapie mit höherer Dosisleistung (mittlere Skelettdosis &gt;= 7,1 µCi/kg) und einer <sup>[224Ra]</sup>Radium -Therapie mit niedrigerer Dosisleistung (mittlere Skelettdosis &lt;= 7,1 µCi/kg)  <u>Nierenerkrankung/-versagen:</u>          6 Fälle (5,7%) bei adulten männl. Pat. mit Tbc (n= 106)          11 Fälle (3,3%) bei adulten weibl. Pat. mit AS (n=329)          9 Fälle (7,9%) bei adulten weibl. Pat. mit Tbc (n=114)          0 Fälle (0%9 bei adulten weibl. Pat. mit AS (n=20)          insgesamt 11 Fälle (3,7%) bei Pat. mit niedriger Dosisleistung (n=300) (mittlere Dosis 7,1 µCi/kg)          insgesamt 7 Fälle (4,5%) bei Pat. mit höherer Dosisleistung (n=155) (mittlere Dosis 25,2 µCi/kg)   <u>Leberzirrhose:</u>          8 Fälle (7.5%) bei Pat. mit Tbc (n=106)          10 Fälle (3,0%) bei Pat. mit AS (n=329)          9 Fälle (3,0%) bei adulten männl. Pat. mit niedriger Dosisleistung (n=300) (mittlere Dosis &lt;= 14 µCi/kg)          9 Fälle (5,8%) bei adulten männl. Pat. mit höherer Dosisleistung (n=155) (mittlere Dosis &gt;= 14 µCi/kg)   <u>Katarakt:</u>          10 Fälle (2,2%) bei adulten männl. Pat. (n=455)          1 Fall (0,6%) bei adulten weibl. Pat. (n=157)          3 Fälle (3,0%) bei juvenilen männl. Pat. (n=102)          5 Fälle (4,9%) bei juvenilen weibl. Pat. (n=102)          3 Fälle (1,0%) bei adulten männl. Pat. mit niedriger Dosisleistung (n=300) (mittlere Dosis &lt;= 14,3 µCi/kg)          7 Fälle (4,5%) bei adulten männl. Pat. mit höherer Dosisleistung (n=155) (mittlere Dosis &gt;= 14,3 µCi/kg)</p>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p><u>Neoplasie-Induktion durch <sup>[224Ra]</sup>Radium -Therapie:</u> Die Unterschiede zwischen den beobachteten und erwarteten NPL -Fällen sind jeweils nicht signifikant, wegen der teilweise langen Latenzzeit der Tumoren wird eine Fortsetzung des Follow-ups der Kohorte gefordert.  <u>Nierenerkrankungen:</u> Die vorliegenden Daten erlauben wegen der Bandbreite verschiedener Nierenerkrankungen und der Rolle anderer Einflussfaktoren für die Entstehung von Nierenerkrankungen (z.B. Phenacitin-Nephropathie) derzeit die Entwicklung eines Dosis-Wirkungs-Modells für den Zusammenhang zwischen <sup>[224Ra]</sup>Radium -Therapie und Nierenerkrankung/-versagen nicht, obwohl die Beobachtungen einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen <sup>[224Ra]</sup>Radium -Therapie und Nierenerkrankung/-versagen nahe legen.</p>

	<p><u>Leberzirrhose:</u> Über einen Zusammenhang zwischen <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium Therapie und Leberzirrhose wird diskutiert einschließlich Berücksichtigung anderer möglicher pathogenetischer Faktoren.</p> <p><u>Katarakt:</u> Der Anteil von 3,0 bzw. 4,9% von Pat. mit Katarakt in einem Alter unter 30 Jahren bei der Subgruppe der juvenilen Pat. ist bemerkenswert, da Katarakte normalerweise erst in höherem Alter auftreten. Ein linearer Zusammenhang zwischen <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Dosis und Katarakt-Inzidenz wird diskutiert, da die Gruppe der mit höheren <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Dosierungen behandelten Pat. einen höheren prozentualen Anteil an Katarakt-Fällen (4,5%) als die Gruppe mit niedrigerer Dosierung zeigt (1,0%). Die Subgruppe der juvenilen Pat. wurde durchweg mit <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium -Injektionen in höherer Dosierung behandelt, weil es sich Tbc -Patienten handelte.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p><u>Neoplasien:</u> Die Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied der Inzidenz verschiedener Neoplasien in der <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Kohorte (letzter Follow-up 1973) im Vergleich zu den Krebsregisterdaten der DDR (1964-1966) sowie von Hamburg (1963—66). Eine Vergleichsgruppe von nicht mit <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium behandelten Pat. mit Tbc oder AS fehlt. Die Studie lässt keine abschließende Aussage über den Zusammenhang zwischen <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium -Injektionen und Karzinom -Inzidenz zu; wegen tierexperimenteller Ergebnisse, die eine Karzinom-Induktion auch bei niedrigen Dosen ionisierender Strahlung belegen, und der langen Latenzzeit mancher Karzinome ist gegebenenfalls ein noch längerer Follow-up zu fordern.</p> <p><u>Nierenerkrankung:</u> Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass die erhobenen Daten keine ausreichend präzise Aussage über die Art der Nierenerkrankung bzw. über die Mortalität durch Nierenerkrankungen in der Kohorte zulassen.</p> <p><u>Leberzirrhose:</u> Wie bei den Nierenerkrankungen kommen auch bei der Leberzirrhose insbesondere bei chronisch kranken Pat. unter Langzeit-Arzneimitteltherapie zahlreiche andere Einflussfaktoren für ein Leberversagen in Frage. Dies wird von den Autoren selbst diskutiert. Eine Vergleichsgruppe von nicht mit <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium behandelten Pat. mit AS oder Tbc fehlt.</p> <p><u>Katarakt:</u> Die Häufung von Katarakten bei juvenilen Pat. nach <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium -Therapie erscheint auffällig, eine Vergleichsgruppe von nicht mit <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium behandelten Pat. fehlt. Präzise Angaben über die Art der beobachteten Katarakte fehlen, es ist nicht bekannt, ob es sich um klassische strahleninduzierte Katarakte der hinteren Kapsel handelt.</p>

<b>Quelle</b>	Stefani, F.H., Spiess, H.; Mays, C.W.: Cataracts in patients injected with <sup>224</sup> Ra. Strahlentherapie (Sonderb) 1985; 80:51-59.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Kohortenstudie Teilaspekt-bezogene Fortsetzung der Kohortenstudie von Spiess/Mays 1970 Formale Evidenzklasse IIc
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Kohortengröße:</u> 899 Pat. aus der Kohorte von insgesamt 2000 Pat. in Deutschland, die zwischen 1944 und 1951 mehrfache Injektionen von [ <sup>224</sup> Ra]Radium über unterschiedlich lange Zeiträume (Wochen bis Jahre), in unterschiedlicher Dosierung/Gesamt-Dosis, erhalten haben.  <u>Studienpopulation:</u> 218 juvenile Pat. (Alter zum Zeitpunkt der [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Exposition < 21 Jahre), Diagnose Tbc 681 adulte Pat., Diagnosen : Tbc (n=20) und AS (n=661)
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> Intravenöse [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Applikation mit ermittelter indikationsabhängiger Skelettdosis unter Berücksichtigung des altersabhängigen Knochenmodells, reines [ <sup>224</sup> Ra]Radium bei 121 der adulten Pat. mit AS, sonst Petheostor [ <sup>224</sup> Ra]Radium plus kolloidales Platin und Eosin)  <u>Vergleichsintervention:</u> keine
<b>Beobachtungsdauer</b>	Therapiebeginn 1948 bis 1951, letzter Follow-up 1984.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Katarakt-Inzidenz nach erfolgter intravenöser [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie.
<b>Statistische Analyse</b>	Berechnung der Katarakt-Inzidenz in Abhängigkeit von der verabreichten durchschnittlichen [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Skelettdosis.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Bei 32 der adulten Pat. (5% von 681) wurde eine Kataraktbildung beobachtet. Bei 12 der juvenilen Pat. (6% von 218) wurde ein Kataraktbildung beobachtet, mittleres Alter 34 (14-46Jahre). Katarakt-Inzidenz von 14% (11/80) bei juvenilen Pat. mit mittlerer Dosis >= 28 mikroCi/kg, Katarakt-Inzidenz von 0,8% (1/131) bei juvenilen Pat. mit mittlerer Dosis <= 28 mikroCi/kg.
<b>Fazit der Autoren</b>	Signifikant erhöhte dosisabhängige Inzidenz von Katarakten nach [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie, sowohl bei den juvenilen als auch bei den adulten Pat.. Die Kataraktbildung wird meistens beidseitig beobachtet, der Befund zeigt keine Unterschiede zur klassischen Strahlenkatarakt (Vakuolenbildung in der hinteren Kapsel). Eigenständige Katarakt-induzierende Effekte des kolloidalen Platins oder des Eosins sind nicht bekannt.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Die Studienergebnisse legen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung der Katarakt-Induktion durch [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Injektionen nahe, insbesondere bei den juvenilen Patienten. Katarakte treten i.d.R. in höherem Lebensalter auf (>60 Jahre). Ob es sich bei den beobachteten Katarakten durchweg um eine typische Strahlenkatarakt handelt, kann anhand der Studie nicht beurteilt werden, da die ophthalmologischen bzw. histopathologischen Befunde nur für 6 Pat. von insgesamt 48. Pat. mit Katarakt dokumentiert sind. Ob die [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie hauptursächlich für die beobachtete

	<p>erhöhte Katarakt-Inzidenz in der Studienpopulation ist, insbesondere bei den adulten Pat., die i.d.R. deutlich niedrigere <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Dosen als die juvenilen Pat. erhalten haben, kann anhand der Studie nicht beantwortet werden. Weitere, häufig vorkommende Risikofaktoren für die Entstehung einer Katarakt, wie z.B. Diabetes mellitus oder Kortison-Therapie, werden in der Studie nicht angemessen (die angegebene Inzidenz von Diabetes mellitus in der Studienpopulation (1/899) erscheint sehr gering) bzw. gar nicht berücksichtigt.</p>
--	--

<b>Quelle</b>	Tiepolt, C.; Gruning, T.; Franke, W. G.: Renaissance of <sup>224</sup> Ra for the treatment of ankylosing spondylitis: clinical experiences. Nucl Med Commun 2002; 23(1):61-66.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Anwendungsbeobachtung Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans. <u>Patientencharakteristika:</u> durchschnittl. Alter 51 J (± 10 J.), Geschlechtsverteilung m:w: 18:2. Bei 13 Pat. Befall von peripheren Gelenken. Einschlusskriterien: Pat. mit Nachweis von Verknöcherungen in mindestens einem Teil der WS plus entweder persistierenden/zunehmenden Schmerzen und Bewegungseinschränkungen trotz optimaler Schmerzmedikation und Physiotherapie innerhalb der letzten 6 Monate oder CPR-Anstieg > 10mg l <sup>-1</sup> ; Ausschlusskriterien: Pat. in frühem (alleiniger Befall des ISG) oder fortgeschrittenem Krankheitsstadium (komplette Ankylosierung der WS oder vorherrschender Befall peripherer Gelenke); befriedigende therapeutische Wirkung durch NSAR und Physiotherapie; vorausgegangene Radium-Behandlung. <u>Krankheitsdauer:</u> durchschnittl. 18 Jahre. <u>Patientenzahl:</u> gesamt 20, ohne Vergleichsgruppe.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> [ <sup>224</sup> Ra]Radiumchlorid i.v. (10 MBq Gesamtdosis); Begleittherapie: NSAR (n=17), Kortikoide (n=5), Sulfasalazin (n=4), Methotrexat (n=3), keine med. Begleittherapie (n=1)
<b>Beobachtungsdauer</b>	während der Behandlungsdauer wöchentlich (Funktionsstatus nach 5 Wochen), 3 und 6 Monate nach Abschluss d. Behandlung.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Schmerzangaben (Befragung) Funktionsstatus (Selbsteinschätzung-BASFI), Kontrolle der Begleitmedikation, Labor: CRP, BKS
<b>Statistische Analyse</b>	zur Differenzierung der Abnahme des BASFI zwischen subjektiven Respondern und Non-Respondern Mann-Whitney-Tests mit Angabe des p-Wertes; ansonsten deskriptive Ergebnisdarstellung.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien (</b>	<u>Schmerz:</u> 55 % (n=11) Besserung während der 6-monatigen Beobachtung – nach den subjektiven Angaben wird unterschieden zwischen Respondern und Non-Respondern. <u>Begleitmedikation:</u> 63 % (n=12) nach durchschnittl. 4 Radiuminjektionen Begleitmedikation abgesetzt oder reduziert. <u>Funktionsstatus</u> (BASFI: score 0-10)): Abnahme des Score-Mittelwertes um 73 % (von 5.1 auf 1.4) bei Respondern, bei Non-Respondern Persistieren des BASFI bei 5.6; <u>Labor:</u> CRP-Abnahme von 45 % bei Respondern (b. höherem Ausgangswert), keine CRP-Veränderung bei Non-Respondern. <u>Nebenwirkungen:</u> vorübergehende Schmerzzunahme (n=10) v.a. während 1.Hälfte der Behandlungszeit, allgemeine Schwäche (n=6), Erbrechen (n=1), Migräne (n=1), Iritis (n=1), reversible Abnahme der Leukocyten und Thrombocyten um jeweils 25%.
<b>Fazit der Autoren</b>	Insgesamt wird die Behandlung als wirkungsvoll und sicher gewertet, die beste Wirksamkeit zeigten Patienten mit ausschließlichem Befall des Achsenskeletts und hoher Entzündungsaktivität vor Beginn der Therapie. Kurzfristig auftretende Nebenwirkungen sind tolerabel und erfordern keinen Therapieabbruch. Langfristige NW können wegen der Kürze des Beobachtungszeitraums nicht beurteilt werden, es werden Erfahrungen aus der Wick-Studie (1999) herangezogen. Weitere Studien, v.a. zur Definition, welche Patientengruppen gut oder weniger gut ansprechen, sind erforderlich.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Auf Grund der kleinen Fallzahl, fehlender Kontrollgruppe und fehlenden objektiven Zielkriterien ist ein Wirksamkeitsnachweis nur eingeschränkt möglich. Aussagen über Langzeitwirkung und Spätkomplikationen können wegen der Kürze der Beobachtungsdauer nicht getroffen werden.

<b>Quelle</b>	Tunn, P.-U.: Die Radium -224-Therapie der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew); eine retrospektive klinische Studie und pathologische Diskussion. Berlin, Humboldt-Universität, Dissertation, 1990
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Fallserie mit Kontrollgruppe (Teil: Fragebogenerhebung) Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<p><u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans</p> <p><u>Patientencharakteristika:</u> Patienten mit einem Alterdurchschnitt von 55,7 Jahren, ältester Patient war 81 Jahre alt, der jüngste Patient war 33 Jahre alt. Die Altersverteilung betrug 16 Frauen und 112 Männer. Generelle Ausschlusskriterien waren schwerwiegende Organschäden, Knochenbruch und schwere Infektionen.</p> <p><u>Krankheitsdauer:</u> keine differenzierten Angaben</p> <p><u>Patientenzahl:</u> 128 Patienten in der Interventionsgruppe, 144 Patienten ohne <sup>224</sup>Ra]Radium -Therapie retrospektiv aus Archivmaterial rekrutiert. Die Auswertung der Fragebögen 1989 gelang für 108 Patienten.</p> <p><u>Interventionsgruppe:</u> Patienten der Charité mit Spondylitis ankylosans, die im Zeitraum von 1953 bis 1987 im Rahmen einer orthopädischen Komplextherapie (medikamentös, physiotherapeutisch) eine intravenöse <sup>224</sup>Ra]Radium -Therapie erhielten.</p> <p><u>Vergleichbarkeit:</u> Aufgrund der beschriebenen klinikspezifischen Indikationsstellung zur Einleitung der <sup>224</sup>Ra]Radiumtherapie (bei Therapieresistenz gegenüber Medikamente und Krankengymnastik) kann von keiner Vergleichbarkeit der Intervention- und der Kontrollgruppe ausgegangen werden. Eine standardisierte Therapie der Kontrollgruppe ist nicht ersichtlich.</p>
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<p><sup>224</sup>Ra]Radium -Radiumtherapie ohne ermittelbare individuelle Gesamtdosis, medikamentöse und ergänzend bei Bedarf physikalische Therapie. Erhebliche Varianz der Gesamtdosis (ermittelte Zeitlatenz zwischen zwei <sup>224</sup>Ra]Radium -Serien: 2 - 29 J.)</p> <p><u>Vergleichsintervention:</u> Medikamentös und ergänzend physikalische Therapie</p>
<b>Beobachtungsdauer</b>	1953 bis Januar 1989
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<p>Retrospektive Erhebung auf der Grundlage einer Auswertung von Archivmaterial der orthopädischen Klinik der Charité, Berlin mit ergänzender Fragebogenerhebung:</p> <p><u>Semistrukturierte Befragung:</u> subjektive Einschätzung durch Patienten von Schmerzen und Beschwerden und Einschätzung der Effektivität der <sup>224</sup>Ra]Radium -Radiumtherapie unterteilt in unterschiedliche Zeitabschnitte (Effekt direkt nach Therapie, Effekt bis zu vier Wochen nach Therapie, Effekt bis zu einem halben Jahr nach Therapie, Effekt bis zu einem Jahr nach Therapie und Effekt bis zwei Jahre und länger.</p> <p>Erhebung objektiver Untersuchungsparameter (Funktionsmaße, funktionelle Parameter) bei unvollständiger Datenlage vor und nach <sup>224</sup>Ra]Radium -Therapie.</p> <p><u>Surrogatparameter:</u> Labor und Röntgenbefund bei unvollständiger Datenlage vor und nach Radium -Therapie.</p> <p>Retrospektive Erfassung möglicher Strahlenspätchäden mit Todesursachenanalyse anhand der Totenscheine.</p>
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung
<b>Ergebnisse zu den Zielkriterien</b>	Die wesentlichen Ergebnisse bezüglich <u>Wirksamkeit</u> können wie folgt zusammengefasst werden: Die <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie wurde von 34 % der Patienten als sehr effektiv und von 30,6 % als nützlich gewertet.

	<p>als sehr effektiv und von 30,6 % als nützlich gewertet.</p> <p>21 Patienten gaben unmittelbar auf die <math>^{224}\text{Ra}</math>Radiumtherapie keine Linderung an. Im Zeitraum von bis zu 4 Wochen kam es bei 4 Patienten zur Beschwerdelinderung, im Zeitraum von bis zu einem halben Jahr nach Therapie zeigten 19 Patienten eine Beschwerdelinderung, im Zeitraum bis zu einem Jahr waren es 16 Patienten und im Zeitraum bis zwei Jahre und länger waren es 48 Patienten. Bezüglich der Nebenwirkungen und mögliche Schäden berichtet der Autor von temporären Nebenwirkungen unter <math>^{224}\text{Ra}</math>Radiumtherapie bei 16 Patienten (Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel), aufgrund stärkerer Beschwerden war ein Therapieabbruch notwendig.</p> <p>Die Analyse der <u>Todesursachen</u> ergab 4 Malignome unter den 17 Verstorbenen (2 Bronchialkarzinome, 1 Prostatakarzinom, eine chronische myeloische Leukämie). Während der Nachbeobachtungsphase waren 13 gesunde Lebendgeburten zu verzeichnen.</p> <p>Bei 46 Patienten der 224-Radium-Gruppe ließ sich ein BSG-Wert vor und nach 224-Radiumtherapie ermitteln: Bei 69 % der Behandelten konnte eine BSG-Senkung nach der Therapie festgestellt werden.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Es findet sich eine generelle Besserung (unabhängig von der Besserungsdauer) bei 80,6 % der behandelten Patienten. Dies kann als ein Beleg der Wirksamkeit der <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium-Therapie betrachtet werden.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit von Interventions- und Kontrollgruppe bei fehlender Randomisierung, unterschiedlicher Indikationsstellung für die Therapiearme bei fehlender Standardisierung der Therapie und bei lückenhafter Datenlage vor und nach Therapie mit <math>^{224}\text{Ra}</math>Radium kann nur eingeschränkt auf die Wirksamkeit der 224-Radiumtherapie geschlossen werden. Zur Verträglichkeit und Unbedenklichkeit der betrachteten Therapie kann die Arbeit nicht als beweisführend betrachtet werden. Eine systematische Evaluation von Komplikationen ist nicht erkennbar.</p>

<b>Quelle</b>	Uibe, P.: Die Behandlung des Bechterew mit Thorium X. Beiträge aus dem gesamten Arbeitsbereich der Orthopädie und chirurgisch-medizinische Technik 1958; (5): 272-275.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Retrospektiver Erfahrungsbericht Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungspopulation</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : Keine Angaben zur Alter- und Geschlechtsverteilung, keine Angaben zum Erkrankungsstadium oder zur spezifischen Indikationsstellung. Als Ausschlussgrund werden Leber- und Gallenerkrankungen, Blutkrankheiten, Nierenkrankheiten und schwere Infektionskrankheiten genannt. <u>Krankheitsdauer</u> : keine Angaben <u>Patientenzahl</u> : 240
<b>Prüf- bzw. Vergleichsintervention</b>	<u>Behandlungsgruppe</u> : Patienten mit wöchentlichen Thorium-X Injektionen i.v. (200 e.s.E) im Rahmen einer <u>Kombinationstherapie</u> mit Physiotherapie und Massagebehandlungen und medikamentöse Therapie sowie Patienten mit einer Peteosthor-Behandlung. Keine Angaben über die Dosis dieser Behandlungsgruppe.
<b>Beobachtungsdauer</b>	<u>Therapiedauer</u> : 10 bis 12 Wochen bei der Thorium-X Gruppe ( <sup>224</sup> Ra/Radium), keine Angaben zur Peteosthorgruppe. Die erste Ergebnismitteilung für 240 Patienten erfolgte unmittelbar nach Therapieende. Die Nachbeobachtungsphase variierte von ¼ Jahr bis 7 Jahre. Keine Angaben zur durchschnittlichen Nachbeobachtungsphase des Gesamtkollektivs.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Zu den <u>primären</u> Zielkriterien gehörten die Schmerzbeeinflussung, Beweglichkeit, Kinn-Jugulum-Abstand, Atembreite, Finger-Boden-Abstand und maximaler innerer Knöchelabstand. Als <u>Surrogatparameter</u> werden die Vitalkapazität sowie verschiedene Blut- und Urinuntersuchung genannt.  Die Nachbeobachtung erfolgte mittels mündlicher (n= 83) und (n= 79) schriftlicher Mitteilung durch den Patienten. Keine näheren Angaben zu den Zielkriterien der Nachuntersuchung.
<b>Statistische Analyse</b>	Ergebnismitteilung in Prozentangabe, ansonsten keine statistische Analyse.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Die Ergebnismitteilung beschränkt sich auf die Einteilung des Kollektivs in sehr gute, gute Ergebnisse und erfolglose Therapie nach Einschätzung des Autors am Ende der Thorium-X- bzw. Peteosthor-Kur (n=240 Patienten). Therapieabbrüche werden nicht gewürdigt.  150 Patienten zeigten sehr gute und 69 Patienten gute Ergebnisse. Bei 21 Patienten blieb die Therapie erfolglos.  Die Nachuntersuchung bei 162 Patienten ergab 105 sehr gute Ergebnisse, 48 gute Ergebnisse und 9 erfolglose Therapien.  Als Komplikationen unter der Therapie werden genannt: 20 Patienten mit pathologischen Leberwerten, in vier Fällen war eine Therapiepause aufgrund des Leukozytenabfalls erforderlich, 1 Fall mit einer Verschlechterung einer präexistenten Tuberkulose. Unter Therapie aufgetretene Augenprobleme (n=28) wurden nicht als Abbruchgrund gewertet. In der Nachbeobachtungsphase kam es zu drei Todesfällen: 1 Oesophaguskarzinom, 2 Todesursachen unbekannt.
<b>Fazit der Autoren</b>	Empfehlung der 224-Radium-Therapie i.v. bei der Spondylitis ankylosans.

<b>Bewertung und Fazit</b>	Es handelt sich um eine verkürzte retrospektive Ergebnismitteilung klinikeigener Therapieerfahrungen ohne Randomisierung, ohne Kontrollgruppe, ohne standardisiertes einheitliches Therapieschema, ohne nachvollziehbare Katamnesedaten und ohne differenzierte Darstellung der Ergebnisse der Zielkriterien. Zudem erfolgte die therapeutische Intervention polypragmatisch mit zusätzlicher Medikamentengabe und balneophysikalischen Maßnahmen. Eine Wirksamkeit der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie i.v. lässt sich aus der methodisch problembehafteten Arbeit nicht sicher herleiten. Bei unvollständiger und nicht beschriebener statistischer Auswertung lässt sich die Abschätzung der Komplikationen ebenfalls nicht treffen. Die Nachbeobachtungszeit von maximal 7 Jahren nach Therapie erlaubt keine Abschätzung von Spätschäden der [ <sup>224</sup> Ra]Radium-Therapie.
----------------------------	---

<b>Quelle</b>	Unverhau, B.: Über Strahlenschäden nach innerlicher Anwendung von Thorium X beim Morbus Bechterew: Nachuntersuchungen an 22 Patienten aus Schleswig-Holstein. Kiel, Medizinische Fakultät, Dissertation vom 21. Januar 1965 ed. Kiel: 1965.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie<sup>1</sup></b>	Retrospektive Fallserie ohne Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika:</u> Bei den berichteten 22 Fällen ergab sich eine Geschlechtsverteilung von 2 Frauen und 20 Männer, unterschiedliche Krankheitsstadien, unterschiedliche Verläufe. <u>Patientenzahl:</u> Die Fallserie betrug ursprünglich 30 Patienten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 8 Patienten in der Zwischenzeit verstorben. Die Todesursachen werden nicht angegeben.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	Thorium-X-Kur ( $^{224}\text{Ra}$ Radium) im Rahmen einer orthopädischen Komplextherapie. Keine Angaben zur individuellen $^{224}\text{Ra}$ Radium-Gesamtdosis. Starke Varianz der Behandlungszyklen (10 bis 30). Vorbehandlung mit Peteosthor nicht bekannt.
<b>Beobachtungsdauer</b>	3 bis maximal 12 Jahre
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. subjektive Beeinflussung der Beschwerden durch Thorium-X (<math>^{224}\text{Ra}</math>Radium), Einteilung durch Untersucher in die Kategorien: „erhebliche Besserung“, „mäßige Besserung“, „geringgradige Besserung“, „keine Besserung“, Dauer der Besserung.</li> <li>2. körperliche Untersuchungsbefunde: Körpergröße, Beweglichkeit, Schober-Index, Finger-Boden-Abstand, Kopf-Wand-Abstand, Kinn-Sternum-Abstand.</li> <li>3. <u>Surrogat-Parameter:</u> Blutdruck, BSG, Hb, Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten, Blutungszeit, Gerinnungsparameter, Prüfung des Calcium/Phosphat-Haushaltes, Leber-Funktionswerte, Röntgenbefunde</li> </ol>
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nach erfolgter Therapie (10-30 Injektionen) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Befunderhebung gaben 9 Patienten eine erhebliche Besserung, 6 Patienten eine mäßige Besserung, 5 Patienten eine geringgradige Besserung und 2 Patienten keine Besserung an (n=22).</li> <li>2. Bezüglich der Dauer der Besserung gaben 5 Patienten eine kurze Dauer an, 5 Patienten gaben eine Dauer von einem Jahr und 7 Patienten eine Dauer von über einem Jahr an (n= 17).</li> <li>3. Anhand der Zielkriterien unter Punkt 2 und 3 (körperliche Befunde und Röntgenbefund) konnte auch nach <math>^{224}\text{Ra}</math>-Radium-Therapie eine Progredienz der Erkrankung dokumentiert werden.</li> <li>4. Als auffällige Laborbefunde in der Nachbeobachtung werden angegeben: Leukozytenabfall bei 15 Patienten (darunter ein Fall mit starkem Leukozytenabfall), Hämoglobinabfall bei 15 Patienten, Senkung der Erythrozytenzahl bei 18 Patienten.</li> <li>5. Weitere Komplikationen unter <math>^{224}\text{Ra}</math>-Radium-Therapie: 2 starke Gewichtsabnahmen, 2 Iritiden am Ende der Behandlung, 3 Lebervergrößerungen.</li> </ol>
<b>Fazit der Autoren</b>	Kurzfristige und längerfristige Wirkung der $^{224}\text{Ra}$ Radium wird bestätigt, Laborkontrollen sind aufgrund der Blutbildveränderungen erforderlich.

<b>Bewertung und Fazit</b>	Aufgrund der kleinen Fallzahl, der fehlenden beschriebenen Standardisierung bezüglich Diagnostik und Therapie und der fehlenden Kontrollgruppe lässt sich ein Wirksamkeitsnachweis nicht erbringen. Bezüglich der Strahlenspätchäden ist die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit nicht ausreichend. Die Angabe der Todesursachen im Kollektiv gehört zwingend zur Risikoanalyse. Eine systematische Erfassung der von Nebenwirkungen und Komplikationen ist nicht ersichtlich.
----------------------------	---

<b>Quelle</b>	Weber-Böllhoff, H.: Die Behandlung des Morbus Bechterew mit Peteosthor und Thorium X: Unter Berücksichtigung möglicher Spätschäden. Düsseldorf, Med. Akademie, Dissertation vom 1. Oktober 1959 ed. Düsseldorf: 1959
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektive Erhebung ohne Kontrollgruppe Evidenzklasse III
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose</u> : Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika</u> : keine Angaben <u>Krankheitsdauer</u> : keine Angaben <u>Patientenzahl</u> : 18
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	224-Radiumbehandlung in Form von Thorium -X, ( <sup>224</sup> Ra]Radium) keine detaillierten Angaben zum Ausmaß der Vorbehandlung der untersuchten Fälle mit Peteosthor. Die genaue Ermittlung der individuelle 224-Radium-Gesamtdosis ist nicht möglich.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Das Zeitintervall zwischen der Thorium -X-Kur ( <sup>224</sup> Ra]Radium) und der Nachuntersuchung der gewählten Surrogatparameter variiert zwischen 2,5 bis 7 Jahre.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Es handelt sich primär um eine Erhebung der erfolgten Untersuchungen von Surrogatparametern , wie BSG, HB, periphere Erythrozyten –und Leukozytenzahl und Differentialblutbild und Urinstatus vor und nach der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie.  Unerwünschte Wirkungen der 224-Radiumtherapie und mögliche Spätschäden wurden retrospektiv aus Archivmaterial ermittelt. Eine detaillierte Beschreibung fehlt.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnisdarstellung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	In 14 der insgesamt 18 untersuchten Fälle war nach der [ <sup>224</sup> Ra]Radium therapie war ein leichtgradiger Leukozytenabfall nachweisbar. Die Analyse der Surrogatparameter ergab kein Hinweis auf Organschäden im Zusammenhang mit der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumbehandlung.
<b>Fazit der Autoren</b>	[ <sup>224</sup> Ra]Radiumspätschäden konnten im untersuchten Kollektiv nicht ausgemacht werden.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Da genaue Zeitangaben zu den befundeten Laboruntersuchungen vor und nach der [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie fehlen, ist nur eine sehr eingeschränkte Interpretation über den Einfluss der Therapie auf die gewählten Zielkriterien möglich. Die stark reduzierte Auswertung der klinischen Daten und die Ergebnismitteilung lassen nicht erkennen, mit welcher Methode nach welchen Organschäden detailliert gesucht wurde. Die Nachuntersuchungsdauer von maximal 7 Jahre ist bei Alpha-Strahlung nicht geeignet, Strahlenspätschäden vollständig abzubilden. Aufgrund der kleinen Fallzahl, der gewählten Zielkriterien, dem überwiegendem Fehlen klinischer Daten und der methodischen Mängel ist keine Wirksamkeit oder Risikoabschätzung der [ <sup>224</sup> Ra]Radiumtherapie aus der vorliegenden Arbeit ableitbar.

<b>Quelle</b>	Wesiger, G.: Über die Spondylarthritis ankylopoetica unter besonderer Berücksichtigung der Verlaufsform, der Thorium X-Therapie und der erblichen Disposition: Eine Studie anhand von 2002 Bechterew-Patienten der Leipziger Orthopädischen. Universitätsklinik. Leipzig, Med. Fakultät, Dissertation vom 3. Oktober 1967 ed. Leipzig.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Retrospektiv erhobene Fallserie ohne Kontrollgruppe Evidenzkategorie III
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Patientencharakteristika:</u> Geschlechtsverteilung 17 Frauen und 185 Männer, unterschiedliche Verlaufsformen und Krankheitsstadien, unterschiedliche Vorbehandlung. Als Ausschlusskriterien werden generelle Vorgaben der Klinik angegeben, wie schwere Erkrankungen oder Infektionen. <u>Patientenzahl:</u> Therapiert wurden 202 Patienten, Behandlungsdaten wurden für 108 Patienten erhoben. Eine Nachuntersuchung 3 Monaten nach Therapie mit $[^{224}\text{Ra}]$ Radium konnte bei 100 Patienten durchgeführt werden. Eine weitere Nachuntersuchung erfolgte 1965 bei 94 Patienten.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	Thorium -X-Kur ( $[^{224}\text{Ra}]$ Radium) im Rahmen einer Komplexbehandlung. Keine individuelle Ermittlung der applizierten Gesamtdosis an $[^{224}\text{Ra}]$ Radium.
<b>Beobachtungsdauer</b>	1 bis maximal 6 Jahre nach der $[^{224}\text{Ra}]$ Radium -Behandlung. Detaillierte Katamnesedaten werden nicht berichtet.
<b>Geprüfte Zielkriterien</b>	Die retrospektive Datenerhebung und Datenergänzung erfolgte heterogen überwiegend mittels Sichtung von Archivmaterial, teilweise anhand von Nachuntersuchungen und ergänzender schriftlicher Befragung bei fehlender Datenlage. Ermittelt wurde der Therapieeffekt (Einschätzung durch Untersucher) mit Einteilung in die Kategorien: „Sehr gutes Ergebnis“, „ Gutes Ergebnis“, „Kein gutes Ergebnis/kein Erfolg“.
<b>Statistische Analyse</b>	Deskriptive Ergebnismitteilung
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	Als Ergebnis der Nachuntersuchung nach drei Monaten (n=100) beschreibt der Autor ein sehr gutes Ergebnis bei 59 % der Fälle, ein gutes Ergebnis bei 37 % und kein gutes Ergebnis bei 4 %. Bei der zweiten Nachuntersuchung (n=94) gaben 61,7 % der Fälle ein sehr gutes Ergebnis, 29,8% der Fälle ein guter Ergebnis und 8,5% der Fälle kein Erfolg an. Der Zusammenhang zwischen der erblichen Disposition und dem Therapieverlauf und -effekt wird nicht deutlich.
<b>Fazit der Autoren</b>	Die Erhebung weist die prinzipielle Wirksamkeit der $[^{224}\text{Ra}]$ Radium therapie nach, der Therapieeffekt nimmt im Laufe der Zeit ab.
<b>Bewertung und Fazit</b>	Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe, der Methodik der retrospektiven heterogenen Datenerhebung (Recall Bias nicht ausschließbar) und der reduzierten Dateninterpretation lassen sich aus der Arbeit keine validen Schlüsse auf die Wirksamkeit der $[^{224}\text{Ra}]$ Radiumtherapie ziehen.

<b>Quelle</b>	Wick, R. R.; Gössner, W.: Follow-up study of late effects in <sup>224</sup> Ra treated ankylosing spondylitis patients. Health Phys 1983; 44 Suppl 1:187-195.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Kohortenstudie mit Follow-up (Stand Dez. 1981) Evidenzklasse IIb
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans <u>Patientenzahl:</u> 1531, rekrutiert aus 14 Kliniken Deutschlands, die seit 1950 mit niedrigen Dosen <sup>224</sup> -Radium behandelt worden waren und noch nicht von Spiess nachuntersucht wurden; ca. 80% davon männlich.  Weitere Beobachtung: n=964; verstorben: n=423, davon Todesursache bekannt: n=328, noch nicht bekannt: n=95; ohne Kontakt: n=144 (Stand Dez. 1981).  Stratifizierung nach Höhe der Skelettdosis (individuelle Berechnung aus Injektionsdosis und Körpergewicht. Falls das Körpergewicht unbekannt war, wurde eine Schätzung unter Zugrundelegung eines Standardgewichts von Männern von 70 kg durchgeführt); Dosisangabe in rad.  <u>Vergleichsgruppe:</u> 267 Pat., die nicht mit Radionukliden oder Röntgenbestrahlung behandelt wurden. Rekrutierung aus einer Klinik, die <sup>224</sup> -Radium -Therapie grundsätzlich ablehnt um einen Selektionsbias bezüglich Schweregrad der Erkrankung, Begleiterkrankungen oder anderer Ausschlusskriterien für eine Behandlung mit <sup>224</sup> -Radium auszuschließen.  Weitere Beobachtung: n=119; verstorben: n=101, davon Todesursache bekannt: n=81, noch nicht bekannt: n=20; ohne Kontakt: n=47 (Stand Dez. 1981).
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> <sup>224</sup> Ra-Injektionen (davon n=1130 mit reinem [ <sup>224</sup> Ra]Radium , n=203 mit Peteosthor) mit einer mittleren Skelettdosis von 65 rad, mittlerer [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Dosis von 4.8 µCi/kg und mittlerer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Berechnung der individuellen Strahlendosis bei 1345 Patienten.  <u>Vergleichsintervention:</u> keine genauen Angaben zur Behandlung.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Durchschnittlich 17 Jahre.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spätschäden (vor allem Inzidenz von malignen (Knochen-) Tumoren) durch [<sup>224</sup>Ra]Radium -Therapie mit einer geringen Skelettdosis Im Vergleich zur Spiess-Studie, die das Auftreten von Knochentumoren als eine der wichtigsten Spätschäden einer hohen Strahlendosis beschrieb, sollten die Auswirkungen von niedrigen Strahlendosen (&lt; 90 rad; die Dosis, die in der Spiess-Studie als niedrigste mit Osteosarkom -Auftreten assoziierte Strahlendosis gefunden wurde) untersucht werden. Die Todesursachen wurden den Todesbescheinigungen, Krankenhaus- und Arztberichten entnommen und gelegentlich von Hinterbliebenen erfragt.</li> <li>• Auftreten von Katarakten</li> </ul>
<b>Statistische Analyse</b>	Ergebnismitteilung in Prozentangaben.  Angabe der Wahrscheinlichkeit eines spontanen Auftretens von Knochentumoren unter Zugrundelegung der Statistik von 1972 über das Spontanauftreten primärer maligner Knochentumoren in der westdeutschen Bevölkerung und des zusätzlichen Knochentumor-Risikos berechnet aus der kumulativen Inzidenz von 0.9% per 100 rad bei adulten Pat. aus der Spiess-Studie (1970).
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	In Klammern Vergleichsintervention: verstorben n=423 (n=101) Durchschnittsalter bei Todeseintritt 59,5 Jahre (62,8 Jahre).

	<p>Todesursachen: Neoplasien 14,3 % (21,0%); Herzkreislaufsystem 38.4 % (42,0%); Atemwege 7,6 % (4,9%); Verdauungstrakt 5,8% (9.9%); Harnwegsystem 4,9 % (2,5%); Nervensystem 7,3% (11,1%); andere Erkrankungen 7,3 % (1,2%); Suizide 2,4% (1,2%); Unfall/Gewalteinwirkung 9,8% (4,9%).</p> <p>3 Fälle von Knochentumoren traten bei einer erwarteten Häufigkeit von 0.65 bis 8.8 Fällen auf und werden detailliert beschrieben:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fibrosarkom des ISG: 12-malige Injektion von [<sup>224</sup>Ra]Radium (insgesamt 336 µCi mit einer berechneten Skelettdosis von ca. 67 rad) im Alter von 46 Jahren. Diagnose des Fibrosarkoms 11 Jahre nach Behandlung.</li> <li>2. Retikulumzellsarkom des Knochenmarks: 12-malige Injektion von [<sup>224</sup>Ra]Radium (insgesamt 336 µCi, die Berechnung der mittleren Skelettdosis war wegen des extremen Untergewichts des Patienten von 42 kg bei 173 cm Körpergröße sehr schwierig und wurde auf ca. 70 rad geschätzt) im Alter von 47 Jahren. Verstorben an Retikulumzellsarkoms 16 Jahre nach Behandlung.</li> <li>3. generalisiertes Plasmocytom: 7-malige Injektion von 224-Ra. (insgesamt 146 µCi mit einer berechneten Skelettdosis von 28 rad) im Alter von 50 Jahren. Verstorben an generalisiertem Plasmocytom 15 Jahre nach Behandlung.</li> </ol> <p><u>Induktion von Katarakten:</u> Bei 7 der 274 Patienten (2,6%), die bis August 1981 den Fragebogen zurückgesandt hatten, war ein Katarakt aufgetreten. Das Durchschnittsalter bei Auftreten betrug 66 Jahre (53 bis 81 Jahre), die durchschnittliche Zeitspanne nach Behandlung 26 Jahre (20,5 bis 31.7 Jahre).</p>
<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Die Studie stellt ein Zwischenergebnis eines laufenden Follow-up dar, deshalb räumen die Autoren die eingeschränkte Vergleichbarkeit von Interventions- und Kontrollgruppe ein (v.a. wegen der geringen Todesfälle in der Kontrollgruppe und der geringen Anzahl von Patienten in der Kontrollgruppe, deren Erweiterung geplant ist). Die höhere Rate von Neoplasien bei den Todesursachen der Kontrollgruppe kann nach Einschätzung der Autoren möglicherweise auf das höhere Sterbealter der Kontrollgruppe zurückzuführen sein.</p> <p>Das Auftreten von 3 Fällen maligner Knochentumoren liegt innerhalb der erwarteten 0.65 bis 8.8 Fälle. Allerdings kann das Knochentumor-Risiko bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 17 Jahren noch nicht vollständig abgeschätzt werden, weitere Nachbeobachtungszeit ist erforderlich.</p> <p>Als auffällig wird gewertet, dass keiner der bisher nachgewiesenen Knochentumore ein Osteosarkom ist, während in der Spiess-Studie bei mit hohen Dosen von [<sup>224</sup>Ra]Radium behandelten Patienten fast ausschließlich Osteosarkome nachgewiesen worden waren. Weiter wird im Vergleich mit der Spiess-Studie außerdem das Auftreten von 2 knochenmarksassoziierten Tumoren bei insgesamt 3 Tumoren des Skelettsystems als auffällig angesehen.</p> <p>Die Ergebnisse im Hinblick auf das Auftreten von Katarakten können wegen der hohen Wahrscheinlichkeit eines spontanen Auftretens im Alter &gt;52 Jahren (bis zu 15%) nicht mit Sicherheit auf die [<sup>224</sup>Ra]Radium-Therapie zurückgeführt werden. Ergebnisse aus der Vergleichsgruppe sollten abgewartet werden.</p>
<p><b>Bewertung und Fazit</b></p>	<p>Die Studienergebnisse lassen - wie auch von den Autoren eingeräumt - noch keine sicheren Aussagen über die Inzidenz von Knochentumoren und Katarakten bei einer Niedrig-Dosis-Behandlung mit 224-Radium zu. Das Auftreten knochenmarksassoziiierter Tumoren, das auf eine mögliche knochenmarksschädigende Wirkung von [<sup>224</sup>Ra]Radium hinweist, sollte im Life-Span-Ansatz weiter verfolgt werden.</p>

<b>Quelle</b>	Wick, R. R.; Chmelevsky, D.; Gössner, W.: <sup>224</sup> Ra: Risk to bone and haematopoietic tissue in ankylosing spondylitis patients. Strahlentherapie [Sonderb] 1985; 80:38-44.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Kohortenstudie mit Follow-up (Stand Juli 1984)  Evidenzklasse IIb
<b>Untersuchungs-population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans. Es handelt sich teilweise um das Studienkollektiv der 1983 veröffentlichten Studie, die Kontrollgruppe wurde (wie bereits in der Veröffentlichung 1983 angekündigt) deutlich vergrößert. <u>Patientenzahl:</u> 1501, rekrutiert aus 9 Kliniken der BRD und West-Berlins, die im Zeitraum zwischen 1948 und 1975 mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium behandelt worden waren, ca. 90% davon männlich. Dosisangabe in Gy. Weitere Beobachtung: n=999; verstorben: n=433; ohne Kontakt: n=69 (Stand Juli 1984). <u>Vergleichsgruppe:</u> 1557 Pat., die nicht mit Radionukliden oder Röntgenbestrahlung behandelt wurden. Weitere Beobachtung: n=587; verstorben: n=226; ohne Kontakt: n=743 (Stand Juli 1984).
<b>Prüf- bzw. Vergleichs-intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Injektionen, in den meisten Fällen 10 wöchentliche Injektionen mit jeweils 28 µCi [ <sup>224</sup> Ra]Radium und mit einer durchschnittlichen Skelettdosis von 0,65 Gy. <u>Vergleichsintervention:</u> keine genauen Angaben zur Behandlung.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Durchschnittlich 16 Jahre (bis zu 34 Jahre).
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Inzidenzen von malignen Knochentumoren, Knochenmarkserkrankungen und Leukämien nach niedrig dosierter (<0,9 Gy)Therapie mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium. Risikobewertung für die Inzidenz von malignen Knochentumoren durch niedrig dosierte <sup>224</sup> -Ra-Therapie. vor allem auch zur Ergänzung der Studien von Spiess und Mays zur hoch dosierten [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie.
<b>Statistische Analyse</b>	Verteilungsschema der behandelten Patienten nach Alter bei Behandlungsbeginn und während der Beobachtungsdauer. Unter Zugrundelegung des in den Analysen von Spiess/May gefunden Expressionszeitraumes für strahleninduzierte Knochentumoren von etwa 25 Jahren besteht ein Risiko noch für einen großen Teil der Gruppe. Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines spontanen Auftretens von Knochentumoren in der Interventionsgruppe und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens strahleninduzierter Knochentumoren unter Zugrundelegung des Proportional Hazard Model und einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	In Klammern Vergleichsintervention: verstorben: n=433 (n=226) <u>maligne Knochentumoren:</u> n=3 (n=0), erwartete Häufigkeit: 5,8. <u>Knochenmarkserkrankungen:</u> verstorben n=6, noch lebend: n=5 (verstorben n=2, lebend n=2); <u>Leukämien:</u> verstorben n=5, lebend n=1 (verstorben n=5), <ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Formen n=1 (n=5),</li> <li>• chronisch myeloische Leukämie n=3 (n=0).</li> </ul> Bei den 3 Fällen von Knochentumoren handelt es sich um die bereits 1983

	beschriebenen Fälle.
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Das Auftreten von vorwiegend chronisch myeloischen Leukämien in der Interventionsgruppe gegenüber vorwiegend akuten Leukämieformen in der Vergleichsgruppe führt zusammen mit der 1983 beschriebenen Beobachtung von 2 knochenmarksassoziierten Knochentumoren zu dem Schluss, dass eine Knochenmarksschädigung durch [<sup>224</sup>Ra]Radium (die in der Hoch-Dosis Gruppe von Spiess/Mays nicht beobachtet wurde) nicht ausgeschlossen werden kann.</p> <p>Die auf den Voraussetzungen einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung und eines positiven Effektes der Protraktion beruhende erwartete Anzahl von Knochentumoren im Beobachtungszeitraum von 5,8 liegt zwar (nicht signifikant) höher als die 3 beobachteten Fälle, jedoch innerhalb der Schätzungen des UNSCEAR-Reports (1977) über die Wirkungen ionisierender Strahlen. Für den Zeitpunkt des Abschlusses der Studie werden in der Interventionsgruppe nach den Berechnungen 7 Knochentumoren erwartet, eine signifikant höhere Zahl als die korrelierende Erwartungswert von 1 spontan auftretenden Knochentumor.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Die Daten eines weiteren Zwischenergebnisses eines laufenden Follow-up lassen noch keine über die Aussagen von 1983 hinausgehenden Einschätzungen zu. Die Hypothese einer knochenmarksschädigenden Wirkung von [<sup>224</sup>Ra]Radium sollte im Live-Span-Ansatz weiter überprüft werden.</p>

<b>Quelle</b>	Wick, R. R.; Nekolla, E. A; Gössner, W.; Kellerer, A. M.: Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with <sup>224</sup> Ra. Radiat Res 1999; 152(6 Suppl):S8-S11.
<b>Studientyp und Evidenzkategorie</b>	Kohortenstudie mit Follow-up (Stand Ende 1998) Evidenzklasse IIb
<b>Untersuchungs- population</b>	<u>Diagnose:</u> Spondylitis ankylosans Es handelt sich teilweise um das Studienkollektiv der 1983 und 1985 veröffentlichten Studien. <u>Patientenzahl:</u> 1577, rekrutiert aus 9 Kliniken der BRD und West-Berlins, die meisten wurden im Zeitraum von 1948 bis 1975 mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium behandelt. Verstorben: n=649, davon Todesursache bekannt: n=626, noch nicht bekannt: n=23. Dosisangabe in Gy. <u>Vergleichsgruppe:</u> 1462 Pat. mit vergleichbarer Altersverteilung, rekrutiert aus Kliniken, die grundsätzlich keine [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie durchführen. Verstorben: n=762, davon Todesursache bekannt: n=725, noch nicht bekannt: n=37.
<b>Prüf- bzw. Vergleichs- intervention</b>	<u>Prüfintervention:</u> ausschließlich [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Injektionen (n=1471), zusätzlich Röntgenbestrahlung: n=106. Bei der [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Therapie ergab sich eine mittlere Skelettdosis von 0,67 Gy, mittlere [ <sup>224</sup> Ra]Radium -Dosis von 0.17 MBq/kg und eine mittlere Behandlungsdauer von 10,4 Wochen. <u>Vergleichsintervention:</u> keine genauen Angaben zur Behandlung, 127 Pat., die mit Röntgenbestrahlung behandelt worden waren, wurden von der weiteren Evaluation ausgeschlossen.
<b>Beobachtungsdauer</b>	Durchschnittlich 20,8 Jahre.
<b>Geprüfte Zielkriterien:</b>	Inzidenzen von malignen Knochentumoren, Knochenmarkserkrankungen, Leukämien und anderer Spätwirkungen nach niedrig dosierter (<0,9 Gy) Therapie mit [ <sup>224</sup> Ra]Radium. Persönliche und Behandlungsdaten wurde den Krankenhausarchiven entnommen, Informationen über den laufenden Zustand wurde durch regelmäßige Nachuntersuchungen und Fragebogenerhebungen gewonnen, Todesursachen wurden Todesbescheinigungen und Krankenhausberichten entnommen.
<b>Statistische Analyse</b>	Risikoberechnung für maligne Knochentumoren in der Interventionsgruppe nach dem Risiko-Modell, das aus den Daten der Studie von Nekolla (1999) bei Therapie mit höheren Dosen abgeleitet wurde. Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Erkrankungen (Leber, Magen, Atemwege, weibliche Genitalorgane, weibliche Brust, Harnwege) für die Interventions- und Vergleichsgruppe anhand von Daten des Tumor-Registers des Saarlandes (1970-1994) und des Dänischen Krebsregisters (1945-1990). Angabe der Konfidenzintervalle.
<b>Ergebnisse zu Zielkriterien</b>	In Klammern Vergleichsintervention: verstorben n=626 (n=725) <u>Tumore insgesamt:</u> n=149, davon lebend n=28 (n=161, davon lebend n=20); im Gegensatz zu den Ergebnissen bei Hoch-Dosis-Behandlungen wurde sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied der Häufigkeit von erwarteten und aufgetretenen Fällen von Karzinomen des Magens, der Leber, des Harnwegsystems und der weiblichen Brust gefunden. <u>Knochentumore:</u> n=5, davon lebend n=1 (n=2), nach den Berechnungen wurden in der Interventionsgruppe 8 erwartet, in der Normalbevölkerung war ein Spontanaufreten von

	<p>1,3 Fällen zu erwarten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligne Knochentumore: n=4 (n=1)          1 Fibrosarkom, 1 malignes fibröses Histiocytom, 1 Retikulumzellsarkom,          2 medulläre Plasmocytome (eines davon in Kontrollgruppe).</li> </ul> <p><u>Myeloproliferative Erkrankungen:</u> n=9, (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukämien: n=8 (n=3)          chronisch myeloische Leukämie n=4 (n=1) und          akute myeloische Leukämie n=4 (n=2)</li> <li>• Osteomyelosklerose: n=1 (n=0);</li> </ul> <p><u>Lymphatische Leukämie:</u> n=4 (n=3);  <u>Leukämie unbekannter Art:</u> n=1 (n=0).</p> <p>Bei einer erwarteten Häufigkeit von 4,2 Leukämiefällen traten in der Interventionsgruppe mit 13 Fällen signifikant (<math>p &lt; 0.001</math>) mehr Erkrankungen auf, bei der Kontrollgruppe wurden 7 Fälle bei einem Erwartungswert von 5,4 beobachtet (<math>P = 0,3</math>). Die Leukämiefälle traten im Alter <math>&gt;43</math> Jahre auf, mit einer gleichmäßigen Verteilung über den gesamten Beobachtungszeitraum.</p> <p>Bei den Leukämien überwogen die myeloischen Formen mit 8 Fällen bei einem Erwartungswert von 1,7 (<math>p = 0,001</math>). Das Erkrankungsalter war <math>&gt;46</math> Jahre, es konnte keine Häufigkeitsspitze in der Latenzperiode festgestellt werden.</p>
<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Die neuere Behandlungsform mit niedrigen <math>^{224}\text{Ra}</math> Radium-Dosierungen zeigt ein höheres Behandlungsrisiko für myeloische Leukämieformen als für Knochensarkome. Hierbei findet sich eine Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studien, bei denen myeloische Leukämien mit <math>^{224}\text{Ra}</math> Radium-Dosierungen ausgelöst wurden, die niedriger waren als die Osteosarkom auslösenden Dosierungen.</p> <p>Diskutiert wird, dass in einem Britischen mit Strahlentherapie behandelten Patientenkollektiv mit Spondylitis ankylosans ein leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg von chronisch lymphatischen Leukämien gefunden wurde, obwohl ein Anstieg der Lymphomhäufigkeit nach Exposition ionisierender Strahlen kaum gefunden wurde.</p>
<b>Bewertung und Fazit</b>	<p>Die Studienergebnisse legen eine Induktion knochenmarksassoziierter Erkrankungen durch eine niedrig dosierte (<math>&lt;0,9\text{Gy}</math>) <math>^{224}\text{Ra}</math> Radium-Therapie nahe, während in vergleichbaren Kohortenstudien mit hohen Dosierungen vorwiegend Osteosarkome auftraten. Auffallend ist, dass bei der Vergleichsgruppe (Spondylitis ankylosans Patienten) Leukämien ebenfalls häufiger als erwartet auftraten, hierbei jedoch die lymphatischen Formen überwogen.</p>

### 11.8. Synopse der Stellungnahmen zur Radionuklidbehandlung bei Spondylitis ankylosans

Fragenschwerpunkte	Inhaltliche Stellungnahmen	Institutionen / Fachgesellschaften / Verbände / einzelne Ärzte / Ärztegruppen
0. Verfahrensablauf und technische Charakteristik	i.v. Applikation, zehn Injektionen mit jeweils 1 MBq, erreichte kumulative Gesamtaktivität von 10 MBq, Therapiewiederholung frühestens 10 Jahre nach Erstbehandlung empfohlen	Prof. Dr. Th. Behr (1)
1. Art, Anzahl und Indikationsbereiche, arzneimittelrechtliche Zulassung	Angewandte Substanz: [ <sup>224</sup> Ra]Radiumchlorid: Zulassungsindikation: Spondylitis ankylosans, Zulassung am 23.10.2000 durch BfArM	Prof. Dr. Th. Behr (1)
2. Wirkungsprinzip der Radionuklidbehandlung	Anlagerung von Radiumchlorid als Calcium-Analogen überwiegend im Knochengewebe, vermutete Verlangsamung der synostotischen Prozesse, Einfluss auf die Osteoblastenfunktion, analgetische und antiphlogistische Wirkung ionisierender Strahlen	Prof. Dr. Th. Behr (1) Dr. Bergter (2)
3. Diagnoseverfahren bei Spondylitis ankylosans (SpA)	Anamnese, klinische Befunde, radiologische Zeichen einer Sakroileitis, Blutbilduntersuchung und Serologie	Prof. Dr. Th. Behr (1), Dr. Bergter (2)
	Klassifikation nach New York-Kriterien, 1984, Indizes: BASDAI, BASFI, VAS; DFI, SF-36	Dr. Bergter (2)
4. therapeutische Zielsetzung	Effektive antiphlogistische und analgetische Therapie prioritär, Verhinderung bzw. Hinauszögern der Einsteifung	Prof. Dr. Th. Behr (1)
5. Ein- und Ausschlusskriterien der Radionuklid-Therapie bei SpA	<p><u>Einschlusskriterien:</u> starke Schmerzen, nachgewiesenes Stadium III nach klinisch-röntgenologischer Klassifizierung, nach Therapieversagen oder Kontraindikation von Analgetika oder Antiphlogistika, keine sichere Datenlage für den frühen Einsatz im Stadium II.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren, nicht abgeschlossenes Knochenwachstum, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, frische Frakturen, schwere Lebererkrankungen, akute Infekte,</p>	Prof. Dr. Th. Behr (1), Dr. Bergter (2)

Fragenschwerpunkte	Inhaltliche Stellungnahmen	Institutionen / Fachgesellschaften / Verbände / einzelne Ärzte / Ärztegruppen
	ergänzender Ausschluss: vorangegangene knochenmarktoxische Behandlung	Dr. Bergter (2)
6. belegte Wirksamkeit der Radionuklidtherapie	Unter Hinweis auf Literaturquellen zwischen 1951 und 1982: Uibe ( 1959); Laschner (1973); Müller (1993); Koch (1955); Kutz (1957); Schmitt (1978); Redeker (1982); Liska (1980); Schneller ( 1951). Angabe einer subjektiven Ansprechrate zwischen 70 und 90 %.	Prof. Dr. Th. Behr (1)
7. Diagnostische Verfahren zur Beurteilung der therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) <b>(Wirksamkeitsbeurteilung)</b>	Klinische und radiologische Parameter (durchschnittliche Differenz der Kyphosenwinkelzunahme, Rotationsbeweglichkeit der WS, Zunahme der Syndesmophytenzahlen, durchschnittliche Zunahme der Syndesmophytengröße, Stadium der Ileosakralfugen, Atembreite, Vitalkapazität, Schobermaß, Finger-Boden-Abstand, ), Reduktion der Analgetikaeinnahme und NSAR-Verbrauch	Prof. Dr. Th. Behr (1) Dr. Bergter (2)
8. Validität, Reliabilität, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit der eingesetzten Diagnostik	Keine Notwendigkeit einer Phase I - III-Prüfung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien	Prof. Dr. Th. Behr (1)
9. Risiken der Behandlung	Berichtete Schädigungen des Knochenmarks mit Beeinträchtigung des blutbildenden Systems, Leberparenchymschäden, allergische Reaktionen, Koliken bei präexistenter Urolithiasis, Malignome, Erbgutveränderungen	Prof. Dr. Th. Behr (1), Dr. Bergter (2)
	Risikoabschätzung: 0,5 % Knochentumoren; 0,9 % Leukämie)	Dr. Bergter (2)
10. Vergleichende Übersicht der <b>therapeutischen Methoden</b>	Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika, spezifische Gymnastik, COX-2-Hemmer, Cortikosteroide in der Schubsituation. Sulfasalazin, Methotrexat, Azathioprin, Biphosphonate, TNF- $\alpha$ -Inhibitoren in Erprobung	Prof. Dr. Th. Behr (1) Dr. Bergter (2)

Fragenschwerpunkte	Inhaltliche Stellungnahmen	Institutionen / Fachgesellschaften / Verbände / einzelne Ärzte / Ärztegruppen
11. Wirksamkeit der Radionuklidbehandlung im Vergleich zu etablierten Behandlungsmethoden	Deutliche Reduktion der Analgetikamedikation durch topographische Zielgenauigkeit der Radionuklidbehandlung, keine vorliegenden Vergleichsuntersuchungen zu NSAR oder Biologicals	Prof. Dr. Th. Behr (1) Dr. Bergter (2)
12. Werden durch den Einsatz von Radionuklidverfahren andere Behandlungsmethoden obsolet?	Keine bisherige Vergleichbarkeit in der Wirkungsweise	Prof. Dr. Th. Behr (1)
13. Verschiedene Verfahren der Radionuklidbehandlung	Keine alternativen Verfahren zum $^{224}\text{Ra}$ Radiumchlorid mit identischem Wirkspektrum aktuell zugelassen. Einsatz von Strontium, Yttriumchlorid, Rhenium-HEDP, Samarium-EDTMP in der onkologischen Palliativmedizin	Prof. Dr. Th. Behr (1)
14. Therapieschema, Frequenz, Therapiekombinationen, definierte Standards	10 Injektionen (1ml) $^{224}\text{Ra}$ Radiumchlorid-Therapie mit einer Gesamtaktivität von 10 MBq in wöchentlichem Abstand von je 1MBq	Prof. Dr. Th. Behr (1), Dr. Bergter (2)
	Keine Datenlage über andere Applikationsschemata	Prof. Dr. Th. Behr (1)
15. diagnostische oder therapeutische Rahmenbedingungen im Zusammenhang mit der Radionuklidbehandlung	Ausschluss einer Schwangerschaft, Kontrollen des Differentialblutbildes vor und nach Therapie (wöchentliche Frequenz), Abbruch der Therapie bei definierten Blutbildveränderungen. Im 1. Therapiejahr Blutbildkontrollen in dreimonatlichen Abständen, anschließend in jährlichen Abständen.	Prof. Dr. Th. Behr (1) Dr. Bergter (2)
	Absetzen von Calciumpräparaten, Phosphaten, Phosphonaten	Dr. Bergter (2)
16. stationäre und/oder ambulante Behandlungsformen	Ambulante Therapie nach Abs. 6.6.3 (2) StrlSchV möglich.	Prof. Dr. Th. Behr (1), (Abs. 6.6.3 (2) StrlSchV.
17. Anforderungen an den Anwender (Qualifikation)	Fachliche Qualifikationen gemäß Weiterbildungsordnung „Nuklearmedizin“, Strahlenschutzverordnung (22.04.02), Durchführung durch Einrichtungen mit Umgangsgenehmigung zur Behandlung mit offenen radioaktiven Stoffen (Abs. 6.6.3 (2) StrlSchV.	Prof. Dr. Th. Behr (1) Dr. Bergter (2)

Fragenschwerpunkte	Inhaltliche Stellungnahmen	Institutionen / Fachgesellschaften / Verbände / einzelne Ärzte / Ärztegruppen
18. Epidemiologische Datenlage	Spektrum der angegebenen Prävalenzen: 0,2 % bis 1,4 % (mitteleuropäische Bevölkerung); Inzidenz: 0,01%, Zeitpunkt der Diagnose durchschnittlich 7 Jahre nach Erstmanifestation, geschätztes Underreporting	Prof. Dr. Th. Behr (1), Dr. Bergter (2)
19. betriebswirtschaftliche Kosten/Behandlungsfall/ Radionuklidzyklus/Jahr	Grobe Schätzung (da noch keine Abbildung im EBM) auf 4.500 €,	Dr. Bergter (2)
20. Datenlage über Gesamtbehandlungskosten, Kosteneffektivität,	Berechnete durchschnittliche Anzahl der vollstationären Behandlungen (1994-1999) = 7.430; durchschnittliche Anzahl der Krankenhauspflegetage (1994-1999 = 171.530 in Deutschland bei Spondylitis ankylosans. Grobe Hochrechnung der Arzneimittelkosten im Vergleich (10 J.Spanne) Radiumchlorid der Firma Altmann: 4.218, 20 €; NSAR: 15.000€ ; Biologicals: auf 2000.000€	Dr. Bergter (2)
21. Ergänzende Aspekte	<p><u>Patientenzentrierte Sichtweise zum Bedarf:</u> fehlende therapeutische Alternativen, Diskrepanz zwischen Zulassung und Kostenerstattung aus der Sicht der Betroffenen</p> <p><u>Patientenzentrierte Sichtweise zur Wirkung:</u> besonderer Hinweis auf die chronische Schmerzsituation, hoher Leidensdruck,</p> <p><u>Patientenzentrierte Sichtweise zur Aufklärung:</u> keine näheren Angaben.</p>	Deutscher Vereinigung Morbus Bechterew e.V (3)

(1) = Prof. Dr. med.Thomas Behr, Klinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg, 17.07.02

(2) = Dr. Bergter, Bergter Biomedinvest Consulting, 30.09.02

(3) = Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V.; Geschäftsführung Bundesverband, 01.08.02

11.9. Auskunft des BfArM vom 20.02.2003 zu <sup>224</sup>SpondylAT®



**BfArM**

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe  
der Bundesärztekammer und der  
Kassenärztlichen Bundesvereinigung  
Dr. Klackow-Franck/Dr. Rheinberger

Herbert-Lewin-Str. 3  
50931 Köln

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Telefon: (01888) - 307 - 0  
(0228) 207 - 30  
Telefax: (01888) - 307 - 5207  
(0228) 207 - 5207  
e-mail: poststelle@bfarm.de

KIM		AZ	
25. FEB. 2003		R13	
erl. am:		von:	
Bricht/Frk		Tel. z. kl.	

Ihre Zeichen und Nachricht vom  
R 13 16. Januar 2003

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben  
B533- A 30 -7836/03

Telefon: (01888) 307 -  
-3162

Bonn  
20. Feb. 2003

**Arzneimittel-Zulassungen zur Radionuklid-Therapie des Morbus Bechterew**

Sehr geehrte Damen und Herren,  
Sie baten uns mit Ihrem Schreiben vom 16. Januar d.J. um schriftliche Informationen, welche Radionuklide derzeit in Deutschland zur Radionuklid-Therapie des Morbus Bechterew zugelassen sind einschließlich der zugelassenen Anwendungsgebiete, Indikationseinschränkungen und Zulassungsaufgaben.

Wir können Ihnen mitteilen, dass es derzeit nur ein zugelassenes Arzneimittel zur Radionuklid-Therapie des Morbus Bechterew gibt: Es handelt sich um <sup>224</sup>SpondylAT® der Altmann Therapie GmbH & Co.KG, Salzgitter [Zul.-Nr. 46630.00.00, Zulassungsdatum 30.10.2000] mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid. Als allgemeine Information übersenden wir Ihnen die Information für Fachkreise zu diesem Arzneimittel, welche den aktuellen Wissensstand wiedergibt:

Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet:

<sup>224</sup>SpondylAT® kann angewendet werden zur Behandlung starker Schmerzen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und nachgewiesenen Ossifikationsprozessen am Achsenskelett (Stadium II und III nach der klinisch-röntgenologischen Klassifizierung), bei denen eine konsequente und adäquate Schmerztherapie erfolglos war oder die Gabe von Analgetika und Antiphlogistika kontraindiziert ist."

<sup>224</sup>SpondylAT® wurde also ausschließlich für die Behandlung starker Schmerzen als Palliativmedizin beim Vorliegen der Stadien II und III des Morbus Bechterew zugelassen.

Folgende Gegenanzeigen schließen eine Anwendung von <sup>224</sup>SpondylAT® aus:

- " <sup>224</sup>SpondylAT® darf nicht angewendet werden bei
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 20 Jahren oder bei nicht abgeschlossenem Knochenwachstum
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- frischen Frakturen (Einschränkung der Kallusbildung)
- schweren Lebererkrankungen
- akuten Infekten



Aufgrund der möglichen Verstärkung toxischer Effekte auf das Knochenmark darf <sup>224</sup>SpondylAT® nicht bei Patienten verabreicht werden, bei denen zuvor eine das Knochenmark schädigende Behandlung durchgeführt wurde.\*

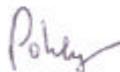
<sup>224</sup>SpondylAT® ist nur für die einmalige Anwendung zugelassen worden, da keine ausreichenden Erkenntnisse über mögliche Spätschäden vorliegen.

Da keine Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Absatz 2 Nr. 3 AMG vorgelegt worden waren und das vorgelegte wissenschaftliche Erkenntnismaterial, einschließlich der Sachverständigengutachten und einzelner Anwendungsbeobachtungen nicht zufriedenstellend alle Fragen und genannten Mängel beantwortete, war ein fundiertes Urteil und eine abschließende Nutzen - Risiko Bewertung des Arzneimittels seinerzeit nicht möglich. Andererseits lagen hinreichende Anhaltspunkte vor, daß <sup>224</sup>SpondylAT® einen hohen therapeutischen Wert besitzt vor allem als Reservetherapeutikum bei Patienten, bei denen eine adäquate analgetische und antiphlogistische Behandlung nicht wirksam oder kontraindiziert ist. Deswegen wurde das Arzneimittel in Anwendung der dem BfArM in §28 Abs. 3 AMG eingeräumten Befugnis mit folgenden Auflagen zugelassen:

1. Es sind Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Absatz 2 Nr. 3 AMG (klinische Studie Phase III zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) innerhalb von 5 Jahren nach Erteilung der Zulassung vorzulegen.
2. Es sind bei allen nach Erteilung der Zulassung behandelten Patienten Anwendungsbeobachtungen über 10 Jahre durchzuführen, deren Ergebnisse systematisch gesammelt, dokumentiert, ausgewertet und dem BfArM alle 2 Jahre vorzulegen sind.  
Hierzu sind im Interesse der Arzneimittelsicherheit und zur Erfassung möglicher Risiken bei allen behandelten Patienten Kontrollen des Blutbildes erforderlich, die wöchentlich vor jeder Anwendung über die gesamte Therapiedauer durchzuführen sind. Um mögliche unerwünschte Langzeitwirkungen erkennen zu können, müssen die Patienten langfristig überwacht werden und weitere regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich eines Differentialblutbildes (3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr nach Therapieende und danach für 25 Jahre in jährlichen Abständen) durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Behandlung des Morbus Bechterew mit TNF-alpha-Inhibitoren gibt es zwar zahlreiche Untersuchungen und Veröffentlichungen, z. B. mit Infliximab (Remicade®) oder Adalimumab (D2E7) [siehe auch Annals of the Rheumatic Diseases 2002: 61, Suppl. 3]. Es ist jedoch noch kein Arzneimittel aus dieser Stoffgruppe für diese Indikation zugelassen. Möglicherweise kann das Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59 in D- 63225 Langen hierzu ausführlichere Informationen geben.

Wir hoffen, Ihnen mit den vorstehenden Informationen gedient zu haben und verbleiben mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

  
Dr. J. Pohly

Anlagen  
Fachinformation <sup>224</sup>SpondylAT®  
Publikation Annals of the Rheumatic Diseases 2002: 61, Suppl. 3

11.10. Zulassungsbescheid des BfArM für <sup>224</sup>SpondylAT®



**BfArM**

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

AB\*

ZULASSUNGSBESCHIED

AZ

für ein radioaktives Arzneimittel zur  
Anwendung am Menschen

AP

Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der Angaben des Antragstellers wird gemäß § 25 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445) in Verbindung mit dem § 2 Abs. 1 der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel vom 28.01.1987 (BGBl. I S. 502) folgende Zulassung erteilt:

AC

Zulassungsnummer:

46630.00.00

AD

Bezeichnung des Arzneimittels:

<sup>224</sup>SpondylAT

AE

Darreichungsform:

Injektionslösung, auf Anforderung hergestellt

AF

Art der Anwendung:

Intravenöse Anwendung

AI

Antragsteller:

Altmann Therapie GmbH & Co. KG  
Gesellensteig 15  
38229 Salzgitter

AA

\*) Der EDV-Schlüssel ist nicht Bestandteil der Zulassung



Außenstellen

Seestraße 10  
13353 Berlin  
Telefon (030) 45 48 - 30  
Telefax (030) 45 48 - 32 07

Genthiner Straße 38  
10785 Berlin  
Telefax (030) 45 48 - 52 10

Uhlenburger Straße 1  
10747 Berlin  
Telefax

- 2 -

AJ

Hersteller:

Altmann Therapie GmbH & Co. KG  
Gesellensteig 15  
38229 Salzgitter

AK

Zusammensetzung:

1 ml Injektionslösung enthält zum Kalibrierzeitpunkt

AL

arzneilich wirksamer Bestandteil:

(<sup>224</sup>Ra) Radiumchlorid 1 MBq

AS

sonstige Bestandteile:

Calciumchlorid 11,4 mg

Wasser für Injektionszwecke 985 mg

AV

Verkaufsabgrenzung:

Apothekenpflichtig  
Vertriebsweg nach § 47 (1) AMG

AN

- Zum Zulassungsbescheid gehören folgende Anlagen:
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
  - Wortlaut der für das Verhältnis und die äußere Umhüllung vorgesehenen Angaben
  - Wortlaut der für die Packungsbeilage vorgesehenen Angaben
  - Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben
  - Auflagen

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Friedrich-Ebert-Allee 38, 53113 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

53113 Bonn, den 23 OKT. 2000

Im Auftrag

  
Dr. Mohrbutter  
Dir. u. Prof.



Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 46630.00.00

---

Auflagen

Die Zulassung wird mit folgenden Auflagen verbunden:

Auflagen zur Medizin:

Es wird einer Zulassung mit Auflagen nach § 28 Abs. 3 AMG zugestimmt.

Die Auflagen lauten wie folgt:

1. Es sind Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Absatz 2 Nr. 3 AMG (klinische Studie Phase III zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit) innerhalb von 5 Jahren nach Erteilung der Zulassung vorzulegen.
2. Es sind bei allen nach Erteilung der Zulassung behandelten Patienten Anwendungsbeobachtungen über 10 Jahre durchzuführen, deren Ergebnisse systematisch gesammelt, dokumentiert, ausgewertet und dem BfArM alle 2 Jahre vorzulegen sind.

Hierzu sind im Interesse der Arzneimittelsicherheit und zur Erfassung möglicher Risiken bei allen behandelten Patienten Kontrollen des Blutbildes erforderlich, die wöchentlich vor jeder Anwendung über die gesamte Therapiedauer durchzuführen sind. Um mögliche unerwünschte Langzeitwirkungen erkennen zu können, müssen die Patienten langfristig überwacht werden und weitere regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich eines Differentialblutbildes (3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr nach Therapieende und danach für 25 Jahre in jährlichen Abständen) durchgeführt werden.

Begründung:

Es wurden keine Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 22 Absatz 2 Nr. 3 AMG vorgelegt. Das vorgelegte wissenschaftliche Erkenntnismaterial einschließlich der Sachverständigengutachten und einzelner Anwendungsbeobachtungen beantwortet nicht zufriedenstellend alle Fragen und genannten Mängel, so dass ein fundiertes Urteil und eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung des Arzneimittels zum derzeitigen Zeitpunkt nicht möglich ist. Andererseits liegen hinreichende Anhaltspunkte vor, dass SpondylAT einen hohen therapeutischen Wert besitzt vor allem als Reservetherapeutikum bei Patienten, bei denen eine adäquate analgetische und antiphlogistische Behandlung nicht wirksam oder kontraindiziert ist.

- 33 -

Die weiteren Auflagen betreffen die Texte für die Fach- und Gebrauchsinformation sowie die Beschriftung von Behältnis und Umhüllung.

3. Die Texte für die Gebrauchsinformation und die Fachinformation sowie die Beschriftung von Behältnis und äußerer Umhüllung sind in der Form dieses Bescheides zu übernehmen.

Die Auflage nach Nr. 1 ist innerhalb einer Frist von 5 Jahren nach Erteilung der Zulassung zu erfüllen.

Die Unterlagen für die Auflage nach Nr. 2 sind 2 Jahre nach Erteilung der Zulassung und danach alle 2 Jahre über einen Zeitraum von 10 Jahren vorzulegen.

## 11.11. Fachinformation Altmann Therapie zu <sup>224</sup>SpondylAT®

### Fachinformation

# Altmann Therapie

# <sup>224</sup>SpondylAT®



Radioaktives Arzneimittel

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

<sup>224</sup>SpondylAT®

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### 2.1 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 ml Injektionslösung enthält zum Kalibrierungszeitpunkt 1 MBq [<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid.

#### 2.2 Physikalische Eigenschaften des Radionuklids Radium-224

Radium-224 ist ein Zerfallprodukt von Thorium-232. Es hat eine Halbwertszeit von 3,64 Tagen und zerfällt unter Emission von Alpha-Teilchen über mehrere Zwischenstufen (Radon-220, Polonium-216, Blei-212, Wismut-212, Polonium-212, Thallium-208) mit Aussendung weiterer Alpha-Teilchen sowie Beta- und Gammastrahlung zu stabilem Blei-208. Von den Folgeprodukten hat der Beta- und Gammastrahler Blei-212 mit 10,6 Stunden die längste Halbwertszeit. Die mittleren Reichweiten im Gewebe betragen für die Alpha-Teilchen 50 µm und für die Betastrahlung 8 mm.

### 3. Darreichungsform

Injektionslösung

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

<sup>224</sup>SpondylAT® kann angewendet werden zur Behandlung starker Schmerzen bei Patienten mit Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und nachgewiesenen Ossifikationsprozessen am Achsen skelett (Stadium II und III nach der klinisch-röntgenologischen Klassifizierung), bei denen eine konsequente und adäquate Schmerztherapie erfolglos war oder die Gabe von Analgetika und Antiphlogistika kontraindiziert ist.

#### 4.2 Dosierung,

##### Art und Dauer der Anwendung

###### Dosierungsanleitung

Beim Erwachsenen werden in wöchentlichen Abständen 10 intravenöse Injektionen mit einer Aktivität von jeweils 1 MBq empfohlen. Die kumulative Gesamtaktivität von 10 MBq darf nicht überschritten werden.

Eine besondere Dosierung für ältere Patienten ist nicht erforderlich.

Das Arzneimittel darf nur drei Stunden vor und drei Stunden nach dem Kalibriertermin angewendet werden.

###### Art und Dauer der Anwendung

<sup>224</sup>SpondylAT® wird intravenös injiziert. Wegen der möglichen Gewebeschädigung ist sorgfältig darauf zu achten, dass das radioaktive Arzneimittel nicht aus dem Gefäß austritt und in das umgebene Gewebe gelangt. Nach Injektion von <sup>224</sup>SpondylAT® sollte mit isotonischer Kochsalzlösung nachgespült werden.

Eine Kontamination durch die vom Patienten ausgeschiedene Radioaktivität muss vermieden werden.

Da noch unzureichende Erkenntnisse über mögliche Spätschäden vorliegen, darf die Therapie mit insgesamt 10 MBq nur einmalig erfolgen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

<sup>224</sup>SpondylAT® darf nicht angewendet werden bei

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kindern und Jugendlichen bis zu einem Alter von 20 Jahren oder bei nicht abgeschlossenem Knochenwachstum
- Erkrankungen des hämatopoetischen Systems
- frischen Frakturen (Einschränkung der Kallusbildung)
- schweren Lebererkrankungen
- akuten Infekten

Aufgrund der möglichen Verstärkung toxischer Effekte auf das Knochenmark darf <sup>224</sup>SpondylAT® nicht bei Patienten verabreicht werden, bei denen zuvor eine das Knochenmark schädigende Behandlung durchgeführt wurde.

#### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<sup>224</sup>SpondylAT® darf nur in besonders begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergehen (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen).

Vor, während und nach der Therapie sind Kontrollen des Differentialblutbildes erforderlich. Die Kontrollen müssen wöchentlich vor jeder Anwendung über die gesamte Therapiedauer durchgeführt werden. Bei einem Abfall der Leukozyten unter 4.000/µl oder der Lymphozyten unter 500/µl oder der neutrophilen Granulozyten unter 1.000/µl muss die Therapie abgebrochen werden. Bei einem Abfall der Thrombozyten unter 50.000/µl oder einem Hb-Wert unter 9,0 g/dl ist die Therapie ebenfalls abzubrechen.

Wegen der nicht auszuschließenden Möglichkeit einer Schädigung des Knochenmarks und der langen Latenzzeit für das mögliche Auftreten einer Leukämie sind regelmäßige Blutbildkontrollen (3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr nach Therapieende und danach für 25 Jahre in jährlichen Abständen) durchzuführen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Der Umgang und die Anwendung unterliegen den Bestimmungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht eine Wechselwirkung mit Calcium, Phosphaten und Phosphonaten. Eine medikamentöse Therapie mit diesen Substanzen ist einige Tage vor der

<sup>224</sup>SpondylAT®-Therapie abzusetzen und darf bis zu 30 Tage nach der letzten <sup>224</sup>SpondylAT®-Gabe nicht erfolgen.

#### 4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn es unerlässlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, ist festzustellen, ob eine Schwangerschaft vorliegt. Grundsätzlich muss von einer Schwangerschaft ausgegangen werden, wenn eine Menstruation ausgeblieben ist. Vor Beginn einer Therapie mit <sup>224</sup>SpondylAT® muss eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden.

Nuklearmedizinische Untersuchungen an Schwangeren beinhalten auch eine Strahlenexposition des Feten.

[<sup>224</sup>Ra]Radiumchlorid passiert die Plazenta und reichert sich im Skelett des Feten an. <sup>224</sup>SpondylAT® darf daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Für Frauen im gebärfähigen Alter besteht eine relative Kontraindikation, da eine sichere Kontrazeption während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Therapie mit <sup>224</sup>SpondylAT® gewährleistet sein muss.

Untersuchungen zum Übertritt in die Muttermilch liegen nicht vor. Soll das Arzneimittel an eine stillende Mutter verabreicht werden, muss abgestillt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sind nach Anwendung von <sup>224</sup>SpondylAT® nicht zu erwarten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In den ersten Tagen der Therapie kommt es häufig zu einer Verstärkung der Schmerzsymptomatik.

Eine Iridozyklitis kann während der Behandlung mit <sup>224</sup>SpondylAT® gelegentlich auftreten. In diesem Fall ist die Behandlung mit <sup>224</sup>SpondylAT® abzubrechen.

Selten tritt eine Schädigung des Knochenmarks mit Beeinträchtigung des blutbildenden Systems auf.

Selten kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen wie Gesichtsrötung, Urtikaria, Übelkeit, Fieber und Schüttelfrost sowie in Einzelfällen zu einem allergischen Schock kommen.

In Einzelfällen wurden vorübergehende Schädigungen des Leberparenchyms beobachtet.

In Einzelfällen traten kolikartige Beschwerden bei vorbestehender Urolithiasis auf.

Bei jedem Patienten ist eine sorgfältige Abwägung zwischen dem zu erwartenden Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko vorzunehmen. Um die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten, darf die zu verabreichende Aktivität nicht höher bemessen werden als für den therapeutischen Erfolg erforderlich ist.

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Das Risiko für die Entstehung von Malignomen muss berücksichtigt werden. Beim Men-

schen wurden insbesondere bei sehr hohen Dosen von Radium-224 erhöhte Inzidenzen für maligne Knochentumoren gefunden. Bei einem Beobachtungszeitraum von 25 Jahren und einer kumulativen Gesamtkonzentration von 10 MBq liegt das vermutete Risiko für die Entwicklung therapieinduzierter Knochentumoren bei 0,5 %, das Risiko für eine Leukämie bei 0,9 %.

**4.9 Überdosierung**

Das Risiko einer Überdosierung besteht in einer unerwünscht hohen Strahlenexposition mit dem Risiko akuter toxischer Strahlenwirkungen. Weitere Injektionen von 224SpondylAT® dürfen nicht mehr verabreicht werden. Das Blutbild ist engmaschig zu überwachen, da es zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese kommen kann. Maßnahmen zur Reduzierung der Strahlenexposition sind nicht bekannt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

ATC-Code: V 10

224SpondylAT® wird zur Therapie der Schmerzen bei Spondylitis ankylosans eingesetzt, wobei mit einer Schmerzreduktion erst nach mehreren Injektionen zu rechnen ist. Der Wirkmechanismus ist noch nicht aufgeklärt. Eine pharmakologische Wirkung des Zerfallsproduktes Blei-208 ist bei der geringen Substanzmenge nicht zu erwarten.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

[224Ra]Radiumchlorid reichert sich als Calciumhomologen im Skelett an. Die Anreicherung korreliert mit der Intensität des Calciumstoffwechsels. Beim Erwachsenen konzentriert sich das Radionuklid im oberflächlichen Bereich des Knochens, also unter dem Endost und Periost, und in den Zonen des kompakten Knochens, die sich im Umbau befinden. Nach Injektion von Radium findet man nach 15 Minuten 8 % und nach 8 Stunden noch ca. 1,5 % im Blut. Die Anreicherung von Radium erfolgt vor allem in der Knochenoberfläche, die ca. 12 % nach 8 Stunden, 15,5 % nach einem Tag und 12 % nach 3 Tagen enthält. Im gesamten Organismus sind nach 8 Stunden ca. 92 %, nach 1 Tag 44 % und nach 3 Tagen ca. 25 % Radium enthalten.

Unter Berücksichtigung der physikalischen Halbwertszeit von 3,64 Tagen sind nach Injektion von 1 MBq [224Ra]Radiumchlorid folgende Aktivitäten enthalten:

Zeit	Aktivität im Blut (MBq)	Aktivität in der Knochenoberfläche (MBq)	Aktivität im Weichteilgewebe (MBq)	Aktivität im gesamten Körper (MBq)
15 min	0,0779	0,0007	0,8913	0,9702
45 min	0,0626	0,0193	0,8330	0,9165
2,4 h	0,0374	0,0583	0,6957	0,8046
7,5 h	0,0147	0,1093	0,4700	0,6009
1 d	0,0042	0,1283	0,2259	0,3682
3 d	0,0008	0,0676	0,0649	0,1418
10 d	0,0000	0,0037	0,0136	0,0200

Ein geringer Prozentsatz des injizierten [224Ra]Radiumchlorids reichert sich in den Augen an. Bei Mäusen betrug der Anteil 0,6–0,7 %. Bei bestimmten Krankheitszuständen wie frischen Frakturen, Morbus Paget, osteoblastischen Metastasen maligner Tumoren sowie im Wachstumsalter ist mit einer vermehrten Skeletteinlagerung von [224Ra]Radiumchlorid zu rechnen. Im Wachstumsalter führt [224Ra]Radiumchlorid zu einer Störung der enchondralen Ossifikation des wachsenden Knochens.

Radiumchlorid wird zum überwiegenden Teil mit den Faeces ausgeschieden. Nur eine geringe Menge (ca. 5 %) wird mit dem Urin ausgeschieden.

Bei der Pharmakokinetik von [224Ra]Radiumchlorid müssen von den nachfolgenden radioaktiven Zerfallsprodukten Blei-212 mit einer physikalischen Halbwertszeit von 10,6 Stunden und Bismut-212 mit einer physikalischen Halbwertszeit von 60,5 Minuten berücksichtigt werden.

Blei-212 wird vorzugsweise in den Erythrozyten, in Knochenmark, Milz und Leber gespeichert.

Bei Kaninchen wird das im Knochen entstehende Blei-212 zum Teil wieder freigesetzt und an Erythrozyten sowie in Leber und Milz gebunden. Sondenmessungen sowie Aktivitätsbestimmungen im Blut und Urin bei Patienten weisen auf eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den Menschen hin. Für Bismut-212 wird eine höhere Anreicherung in den Nieren beschrieben.

Bei schweren Leberschäden muss mit einer verzögerten Ausscheidung von [224Ra]Radiumchlorid gerechnet werden.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bezüglich der toxischen Wirkung von [224Ra]Radiumchlorid sind die chemische und die strahlungsbedingte Toxizität zu berücksichtigen. Akute chemisch-toxische Schäden sind bei der geringen Substanzmenge nicht zu erwarten. Für das stabile Endprodukt Blei-208 wurde tierexperimentell bei Mäusen als niedrigste toxisch wirksame Dosis 20 mg pro kg Körpergewicht für intravenös injiziertes Bleichlorid ermittelt. Die gesamte applizierte Bleimenge einer üblichen zehnwöchigen Therapie liegt bei etwa 2 Nanogramm und damit um den Faktor von > 10<sup>9</sup> niedriger.

In Tierversuchen (Hund) wurde nachgewiesen, dass bei sehr hohen Dosen wegen der α-Strahlung innere Blutungen (Hämorrhagien) ausgelöst werden können, denen eine starke Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten vorausgeht (siehe Vorsichtsmaßnahmen).

gien) ausgelöst werden können, denen eine starke Abnahme der Zahl der neutrophilen Granulozyten vorausgeht (siehe Vorsichtsmaßnahmen).

An Kaninchen konnte festgestellt werden, dass [224Ra]Radiumchlorid die Plazenta passiert und sich in den Ossifikationszentren des Fetus anreichert. Bei trächtigen Kaninchen kam es nach [224Ra]Radiumchlorid-Verabreichung zu Frühgeburten. Ein Abort erfolgte nicht. Es ist davon auszugehen, dass [224Ra]Radiumchlorid in die Muttermilch übertritt. Untersuchungen liegen hierzu nicht vor.

In Tierversuchen mit wachsenden Kaninchen waren nach Gabe von [224Ra]Radiumchlorid über 10–16 Wochen Gewicht und Längenwachstum vermindert. Durch verminderten Calciumeinbau in den Knochen kam es zu Spontanfrakturen.

Zum Einfluss auf die Fertilität liegen keine systematischen Untersuchungen vor. Tierexperimentelle Untersuchungen bei jungen Kaninchen zeigten keine Verzögerung der Geschlechtsreife. Es wurde auch keine Beeinträchtigung der Keimdrüsenfunktion festgestellt.

Radium-224 hat sich vor allem bei hohen Dosierungen in Tierversuchen und epidemiologischen Studien als kanzerogen erwiesen. Veränderungen im Erbgut (Mutationen) werden als Ursache für diese Wirkung angesehen. Beim Menschen wurden insbesondere erhöhte Raten an Osteosarkomen (bei hohen Dosierungen) und Leukämien beobachtet.

**5.4 Strahlenexposition**

Unter Berücksichtigung der Strahlenexposition auch durch die nachfolgenden Zerfallsprodukte und des Stoffwechsels werden für den Menschen (70 kg) folgende Werte angegeben (Quelle: K. Henrichs 2000, Daten noch nicht publiziert):

Organ	Äquivalentdosis pro verabreichter Aktivität (mSv/MBq)	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)
Knochenoberfläche	9560,0	478,0
Rotes Knochenmark	928,0	46,4
Leber	283,0	14,2
Unterer Dickdarm	205,0	10,3
Nieren	144,0	7,2
Oberer Dickdarm	101,0	5,1
Ovarien	68,6	3,4
Hoden	67,9	3,4
Milz	67,9	3,4
Harnblase	46,4	2,3
Dünndarm	46,2	2,3
Uterus	46,0	2,3
Gallenblase	45,9	2,3
Nebennieren	45,9	2,3
Herz	45,8	2,3
Muskeln	45,8	2,3
Gehirn	45,8	2,3
Magen	45,8	2,3
Pankreas	45,8	2,3

Brust	45,7	2,3
Haut	45,7	2,3
Thymus	45,7	2,3
Schilddrüse	45,7	2,3
Ösophagus	45,7	2,3
Lunge	40,5	2,0
Effektive Dosis pro verabreich- ter Aktivität (mSv/MBq)	274,0	13,7

Nach Injektion der maximalen empfohlenen Aktivität von 10 MBq beträgt die effektive Dosis für einen Erwachsenen (70 kg) 2,74 Sv. Die Strahlendosis für die höchst exponierten Organe Knochenoberfläche, rotes Knochenmark, Leber und unterer Dickdarm betragen 95,6 Sv; 9,38 Sv; 2,83 Sv und 2,05 Sv.

#### 6. Pharmazeutische Angaben

##### 6.1 Hilfsstoffe

Calciumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

##### 6.2 Inkompatibilitäten

<sup>224</sup>SpondylAT® darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, da über die hieraus eventuell resultierende Beeinträchtigung der Qualität der Injektionslösungen keine Erfahrungen vorliegen.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Stunden nach dem Kalibriertermin. Das Arzneimittel ist zum Anwendungszeitpunkt kalibriert.

Es soll frühestens 3 Stunden vor und spätestens 3 Stunden nach dem auf der Packung angegebenen Kalibrierzeitpunkt appliziert werden.

##### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Lagerung darf nur im Originalbehältnis oder einer entsprechenden Abschirmung erfolgen. Die nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiven Materials sind einzuhalten.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Flip-off-Kappe und Einlegscheiben aus Chlorbutylgummi.

1 Durchstechflasche mit 1 ml Lösung pro Packung. Gesamtaktivität im Behältnis: 1 MBq.

##### 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Das Präparat ist unter aseptischen Arbeitsbedingungen einzusetzen.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln ist aufgrund der Strahlung sowie möglicher Kontamination durch Verschütten von Urin und Erbrochenem ein Risikofaktor für Dritte. Die Maßnahmen der Strahlenschutzverordnung sowie der Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin sind deshalb zu beachten.

Nach Gebrauch sind sämtliche Materialien, die in Zusammenhang mit der Präparation und Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln verwendet wurden, zu dekontaminieren oder als radioaktive Feststoffe zu behandeln. Radioaktive Feststoffe einschließlich nicht verwendeter radioaktiver Arzneimittel sowie die Ausscheidungen von Patienten

sind gemäß den gesetzlichen Vorschriften und Auflagen zu entsorgen.

#### 7. Name/Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens

Altmann Therapie GmbH & Co. KG  
Gesellensteig 15  
38229 Salzgitter

#### 8. Zulassungsnummer

46630.00.00

#### 9. Datum der Zulassung/Verlängerung

23. Oktober 2000

#### 10. Stand der Information

07. 11. 2000

#### 11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf

## 11.12. Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt

### BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

waren bis dato, speziell wenn man das gesamte infrage kommende Indikationsspektrum berücksichtigt, höchst uneinheitlich und reichen von dem nüchternen Fazit, dass die Anwendung der Methode derzeit noch als experimentell zu werten sei, bis zu der voreiligen Forderung, die LITT aufgrund ihrer Machbarkeit als Maßnahme der Routineversorgung anzuerkennen. So wurde die LITT bisweilen, auch wider besseres Wissen um die offenen Fragen zur Kostenübernahme, aggressiv beworben. Nicht nur wegen der zum Einsatz kommenden Laser-Technologie, sondern auch aufgrund des notwendigen begleitenden Einsatzes bildgebender Verfahren wie CT und MRT sind die Kosten dieser minimalinvasiven Methode jedoch keineswegs unbeträchtlich. Da die Behandlung bei Vorliegen mehrerer Filiae mehrfach oder wiederholt an einem Herdbefund durchgeführt wird, wenn bei der Erstbehandlung kein ausreichender Erfolg erzielt wurde, können die Therapiekosten kumulativ durchaus eine Größenordnung bis zu 10 000 Euro erreichen.

Die Erstellung des HTA-Berichts zur LITT erfolgte mittels einer systematischen Informationsgewinnung und detaillierten Studienauswertung entsprechend international standardisierter Kriterien. Neben der Primärstudienauswertung wurden eigens eingeholte Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Sachverständigen berücksichtigt. Darüber hinaus wurde eine kritische Analyse der eigenen Ergebnisse durch Peer Review, der im Falle des BÄK-/KBV-Assessments durch Mitglieder beziehungsweise durch Sachverständige auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer wahrgenommen.

Der HTA-Bericht kommt zu der Schlussfolgerung, dass sich die LITT im experimentellen Stadium befindet. Bei der LITT handelt es sich neben anderen Verfahren, wie beispielsweise der intratumoralen Alkoholinjektion oder der intraarteriellen Chemotherapie, um eine Methode der lokalen Tumordestruktion. Durch die vom Laser erzeugte thermische Energie wird eine Tumorzellnekrose induziert, der Prozess der interstitiellen Hitze-Entwicklung sei bei der LITT gut steuerbar. Die in den Veröffentlichungen beschriebenen Techniken der LITT lassen allerdings keinen einheitlichen Standard erkennen, sie variieren zudem je nach Körperregion, in der die Technik eingesetzt wird. Am häufigsten wird derzeit als Energiequelle ein ND-YAG-Laser genutzt. Die Behandlung findet in der Regel unter stationären Bedingungen statt und erfordert eine mindestens 24-stündige ärztliche Nachbeobachtung. Komplikationen wie Blutungen oder In-

fektionen kämen nach der LITT in geringerer Frequenz als nach chirurgischer Resektion des Tumors vor.

Es findet sich eine Vielzahl von Indikationen, für die die LITT empfohlen oder bei denen sie erprobt wird. Im Vordergrund stehen dabei Metastasierungen bösartiger Tumoren, zum Beispiel im Bereich der Leber, des Gehirns usw. Benannt werden aber auch bösartige Primärtumoren (zum Beispiel der Mamma oder im Kopf-Hals-Bereich) oder benigne tumoröse Erkrankungen wie beispielsweise Myome, Fibroadenome der Brust oder die benigne Prostatatyperplasia. Bei allen Indikationen, bei denen die LITT derzeit erprobt wird, ist zu bemängeln, dass bisher keine angemessenen wissenschaftlichen Untersuchungen mit Vergleichen zu den etablierten Standardverfahren vorliegen, sodass sich der Nutzen und die Risiken für die Patienten derzeit nicht sicher beurteilen lassen.

Die größte Anzahl an Behandlungen ist für den Bereich der Lebermetastasierung dokumentiert. Sofern überhaupt – wie beim kolorektalen Karzinom im Gegensatz beispielsweise zum metastasierten Mammakarzinom – ein kurativer Behandlungsansatz möglich ist, stellt sich die offene chirurgische Resektion derzeit unverändert als der Goldstandard der Behandlung dar. Ob die LITT in Bezug auf diesen kurativen, lebensverlängernden Ansatz vergleichbare Ergebnisse liefert, ist noch unklar. Aufklärung hierüber wird von der vergleichenden Studie erwartet, die vom BMBF gefördert, im Jahre 2007 abgeschlossen werden soll. Bei

Lebermetastasen eines Mamma-, Pankreas- oder Lungenkarzinoms sind aufgrund der infausten Prognose alle lokaldestruierenden Therapieverfahren, auch die LITT, grundsätzlich fraglich. Für alle anderen Tumorarten (zum Beispiel Kopf-, Hals- und Hirntumoren, Mammakarzinome) liegen aufgrund kleiner Fallzahlen und oft retrospektiver Studienanlage nur sehr eingeschränkte Kenntnisse zum Nutzen der LITT vor.

Das von der Arbeitsgruppe erarbeitete LITT-Assessment wurde nach Zustimmung der Vorstände der Bundesärztekammer beziehungsweise der Kassenärztlichen Bundesvereinigung am 18. Januar 2002 sowohl unter [www.kbv.de/hta](http://www.kbv.de/hta) als auch unter [www.bundesaeztekammer.de](http://www.bundesaeztekammer.de) ins Internet eingestellt. Die Vorstände der BÄK und der KBV beschlossen außerdem, die gemeinsame Arbeitsgruppe mit der Erstellung weiterer HTA-Berichte zu beauftragen. Mit der Produktion eigener HTA-Berichte durch die Ärzteschaft wird das Feld der evidenzbasierten Entscheidungsfindung in der Medizin nicht ausschließlich Institutionen wie dem Koordinierungsausschuss (§ 137 e SGB V) oder der im Zusammenhang mit dem GKV-Reformgesetz 2000 gegründeten HTA-Agentur beim DIMDI ([DAHTA@DIMDI](mailto:DAHTA@DIMDI)) überlassen. Vielmehr ist die Bewertung medizinischer Methoden eine der zentralen Aufgaben der Ärzteschaft, die zukünftig noch stärker wahrgenommen werden sollte.

Regina Klakow-Franck, Bundesärztekammer

Paul Rheinberger, Kassenärztliche Bundesvereinigung

### Bekanntmachungen

Der Vorstand der Bundesärztekammer und der Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung haben am 26. 4. 2002 eine gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe mit der Evaluation des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen folgender Therapieverfahren beauftragt:

1. Minimalinvasive Wirbelsäulen-Kathetertechnik nach Racz
2. Permanente interstitielle Brachytherapie (so genannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom
3. Radionuklid-Therapie bei Morbus Borchterew

Mit dieser Veröffentlichung soll wissenschaftlichen Gesellschaften, Ärztenverbänden sowie einzelnen Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbst-

hilfe- und Patientenorganisationen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte, -Geräte oder Arzneimittel Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges der HTA-Arbeitsgruppe innerhalb einer Frist von acht Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

**Geschäftsführung der Bundesärztekammer**, z. Hd. Frau Dr. Klakow-Franck, Herbert-Lewin-Straße 1, 50931 Köln □

## 11.13. Fragenkatalog

### **Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Überprüfung bestimmter therapeutischer und diagnostischer Verfahren**

Der Vorstand der Bundesärztekammer und der Vorstand der Kassenärztlichen Bundesvereinigung haben eine gemeinsame Arbeitsgruppe beauftragt, den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen bestimmter therapeutischer und diagnostischer Verfahren zu evaluieren. Hierbei soll den medizinischen Fachverbänden, einzelnen Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen, Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte sowie Spitzenorganisationen von Herstellern gegebenenfalls in die Verfahren einbezogener Arzneimittel Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Falls Sie eine Stellungnahme abgeben wollen, so ist zur Strukturierung Ihrer Stellungnahmen der beigefügte Fragenkatalog zugrunde zu legen. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir Sie, diese zusätzlich zu erläutern.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme, indem Sie Ihre Antworten auf unsere Fragen durch Angabe von Quellen (z.B. wiss. Literatur, Studien, Konsensergebnisse, Leitlinien) belegen.

Wir bitten ausdrücklich darum, Ihre Stellungnahme durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse zu ergänzen, in denen Sie diejenigen wissenschaftlichen Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Methode maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

## **Fragenkatalog zur Radionuklid-Therapie bei Morbus Bechterew**

0. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens
1. Welche radioaktiven Substanzen werden angewandt und für welche Indikationen besitzen diese eine arzneimittelrechtliche Zulassung?

### Fragen zur Wirksamkeit

2. Auf welchem Wirkungs-Prinzip beruht die Radionuklid-Therapie?
3. Mit welcher Methodik wird der Morbus Bechterew diagnostiziert?
4. Welche Ziele gelten für die Behandlung des Morbus Bechterew?
5. Welche Ein- Ausschlusskriterien gelten für die Radionuklid-Therapie bei Morbus Bechterew?
6. Wie ist die Wirksamkeit der Radionuklid-Therapie im Hinblick auf diese Ziele (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien des Morbus Bechterew) belegt?
7. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen, Laborparameter) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?
8. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 6 aufgeführten Diagnostik belegt?
9. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der Radionuklid-Therapie verbunden?

### Fragen zum Vergleich mit anderen Methoden

10. Welche Methoden stehen zur Behandlung des Morbus Bechterew grundsätzlich zur Verfügung?
11. Wie ist die Wirksamkeit der Radionuklid-Therapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung? Bietet die Radionuklid-Therapie Vorteile und wie sind diese belegt?
12. Werden durch den Einsatz der Radionuklid-Therapie andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien der o.g. Erkrankung)?

### Ergänzende Fragen zur Anwendung

13. Gibt es verschiedene Verfahren der Radionuklid-Therapie, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
14. Mit welchem Therapieschema und in welcher Frequenz (ggf. in Kombination mit anderen Therapien) sollte die Radionuklid-Therapie entsprechend dem Stadium des Morbus Bechterew zum Einsatz kommen und durch wen sind die Standards festgelegt?
15. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der Radionuklid-Therapie verbunden (z.B. Bildkontrolle)?
16. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen)?
17. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

### Fragen zur Epidemiologie und Ökonomie

18. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des Morbus Bechterew in Deutschland?
19. Wie hoch sind die unmittelbaren und in der durchführenden Einrichtung entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten med. Hilfspersonal, Sachkosten) der Radionuklid-Therapie bei einem Patienten mit Morbus Bechterew? (je Anwendung / je Therapiezyklus und je Kalenderjahr)

20. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosten-Effektivität einer Behandlung des Morbus Bechterew unter Verwendung der Radionuklid-Therapie im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Therapien vor?
21. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der Radionuklid-Therapie vermieden werden?

Ergänzungen:

22. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

## 11.14. Veröffentlichung zum Ergebnis im Deutschen Ärzteblatt

Die Veröffentlichung des HTA-Berichtes wurde im Deutschen Ärzteblatt, Heft 8, am 20. Februar 2004 bekanntgemacht.

### **Bekanntmachung**

#### **Gemeinsamer HTA der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew**

Die Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung beauftragten mit Beschluss vom 26.04.2002 ihre gemeinsame HTA-Arbeitsgruppe, ein evidenzbasiertes Assessment zum gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Radiumchloridtherapie bei Morbus Bechterew zu erstellen. Dieser HTA-Bericht wurde inzwischen abgeschlossen, einem Peer Review durch vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer benannte Sachverständige unterzogen und von beiden o.g. Vorständen am 30. Januar 2004 zur Veröffentlichung freigegeben.

Die Veröffentlichung erfolgt im Internet unter  
<http://www.bundesaerztekammer.de/30/HTA/index.html>  
sowie unter  
<http://www.kbv.de/hta>