

Radiosynoviorthese in persisterende synovitis, relatief onbekend en ondergebruikt in Nederland

F.M. van der Zant, MD, PhD; R.J.J. Knol, MD, PhD

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Introductie

Het concept radiosynoviorthese of radiatie synovectomie (RSO), oftewel het intra-articulair toedienen van een radio-isotoop ter behandeling van artritis of synovitis, werd ongeveer een eeuw geleden voor het eerst beschreven in de medische literatuur. Een van de vroegste publicaties over toediening van radio-isotopen in gewrichten stamt uit 1924 (1) en de eerste klinische resultaten van RSO werden in 1952 gepubliceerd door Fellingner en Schmid (2). Op dit moment wordt deze nucleair geneeskundige therapie in sterk wisselende mate uitgevoerd op verschillende plekken in de wereld. In Duitstalige landen wordt het frequent toegepast, vooral in Duitsland zelf, waar het de tweede meest toegepaste nucleair geneeskundige therapie is met circa 70.000 behandelingen per jaar (3). In Spaanstalige landen zoals Spanje en Argentinië, maar ook in Turkije, de Filipijnen en in de Verenigde Staten wordt RSO ook relatief vaak uitgevoerd, echter niet alleen ter behandeling van therapieresistente synovitis, maar ook bij hemofilie artropathie (4). Hoewel precieze getallen in de literatuur ontbreken, kan worden gesteld dat RSO in Nederland relatief onbekend en zeker ondergebruikt is. In Nederland biedt een handvol instituten RSO van de knie met [⁹⁰Y]Yttrium aan. Slechts in enkele ziekenhuizen wordt naast RSO van de knie met [⁹⁰Y]Yttrium RSO van kleinere gewrichten met [¹⁸⁶Re]Re-sulfide en

[¹⁶⁹Er]Er-citraat gepraktiseerd. Artritis en of synovitis is een veelvoorkomend probleem en is regelmatig een chronische conditie. Reumatoïde artritis (RA) is de meest voorkomende oorzaak van inflammatoire artritis. De prevalentie van RA ligt tussen de 0,24% en 1% en is hoger in de Verenigde Staten en Noordwest-Europa in vergelijking tot de rest van de wereld. De jaarlijkse incidentie van RA is in westerse landen ongeveer 40 per 100.000 (5-8). Artritis wordt ook geregeld gezien als onderdeel van psoriasis. De incidentie van psoriasis gerelateerde artritis is 6 per 100.000 per jaar met een prevalentie van 1 per 1000 (9,10). Vaker voorkomend is osteoartritis, een gewrichtsaandoening die veel bij ouderen wordt gezien. Een van de belangrijkste vormen van osteoartritis is knie osteoartritis, en heeft een incidentie van circa 240 gevallen per 100.000 persoon jaren (11). In eerste instantie wordt artritis en synovitis behandeld met lokale en/of systemische medicatie zoals nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), glucocorticosteroiden (GC) en "biologicals". Bij onvoldoende resultaat kunnen glucocorticosteroiden intra-articulair worden toegediend. Wanneer de artritis/synovitis alsnog persisteert zijn chemische, chirurgische en radiatie synovectomie een optie. Chemische synovectomie kan worden uitgevoerd met osmiumzuur, maar is niet meer in zwang door

de toxiciteit van deze stof, welke als bijwerking van de behandeling onder andere longfibrose en oogirritatie kan veroorzaken. Chirurgische synovectomie al dan niet in combinatie met RSO behoort wel tot het standaardrepertoire bij persisterende synovitis en is vaak eerste keuze bij synovitis pigmentosa villonodularis (pigmented villonodular synovitis (PVNS)), tegenwoordig beter bekend als tenosynovial giant cell tumours (TGCT). In dit overzichtsartikel zal dieper worden ingegaan op radiosynoviorthese of radiatie synovectomie. Onder andere zal worden ingegaan op het werkingsmechanisme van RSO, de gebruikte radiofarmaca, klinische resultaten en de verwachting omtrent de toekomst van deze vorm van nucleair geneeskundige therapie.

Werkingsmechanisme van RSO

Bij RSO worden aan colloïd deeltjes gebonden β-emitterende isotopen in het gewricht ingespoten. Deze worden opgenomen door fagocyterende ontstekingscellen en macrofaag-achtige synoviocyten welke zich bevinden in de intima van de synoviale membraan die aan de synoviale vloeistof grenst. Op deze manier wordt het ontstoken gewrichtskapsel dus van binnenuit bestraald (12) en deze bestraling induceert vervolgens cel necrose en remming van cel proliferatie. Zodoende kan de synovitis tijdelijk worden gestopt en progressie van

gewrichtsschade kan worden geremd (13).

Wereldwijd zijn in de loop der jaren veel radionucliden toegepast bij RSO o.a. [¹⁹⁸Au]Aurum, [¹⁵³Sm]Samarium, [¹⁸⁸Re]Rhenium, [³²P]Fosfor, [¹⁷⁷Lu]Lutetium, [¹⁶⁶Ho]Holmium en [¹⁶⁵Dy]Dysprosium (14-20). Er zijn op dit moment echter drie radiofarmaca commercieel verkrijgbaar in Nederland: [⁹⁰Y]Y-citraat, [¹⁸⁶Re]Re-sulfide, en [¹⁶⁹Er]Er-citraat, waarvan alleen [⁹⁰Y]Y-citraat in Nederland is geregistreerd (21). [¹⁸⁶Re]Re-sulfide en [¹⁶⁹Er]Er-citraat zijn voor RSO ook geregistreerd in zes andere Europese landen, o.a. Duitsland, Spanje en Tsjechië (21). Voor de fysische eigenschappen van deze drie commercieel verkrijgbare radiofarmaca wordt verwezen naar tabel 1. In het algemeen worden glucocorticosteroiden (GCs) toegevoegd aan de radiofarmaca om drie verschillende redenen. In de eerste plaats helpt de toevoeging van GCs om radiatie geïnduceerde synovitis te voorkomen. Een andere reden is om, via het direct optredend therapeutisch effect van de GCs, de tijd tussen de toediening van de radiofarmaca en het begin van het meer langdurige effect van de bestraling te overbruggen. De derde reden voor het toedienen van GCs is om de omvang van inflammatie en hypervasculariteit te verminderen en daarmee in theorie de kans op en de mate van eventuele lekkage van nucliden uit het gewricht te

verminderen. In tabel 2 staan de gebruikelijk toegepaste doses van de radiofarmaca en GCs. [⁹⁰Y]Yttrium wordt doorgaans alleen gebruikt voor RSO van de knie. [¹⁸⁶Re]Rhenium wordt gebruikt voor RSO van de middelgrote gewrichten van de onderste en bovenste extremiteiten, zoals pols, elleboog, schouder, heup en enkel. [¹⁶⁹Er]Erbium wordt gebruikt voor RSO van kleinere gewrichten zoals de vingergewrichten, teengewrichten, acromioclaviculair gewricht en temporomandibulair gewricht.

Indicaties

Gebruikelijke indicaties voor RSO zijn chronische inflammatoire artritiden, zoals RA en artritis psoriatica. Indicaties voor niet-inflammatoire aandoeningen zijn onder meer osteoarthritis, chondromatosis, PVNS en recidiverende hemartrose bij hemofilie. In Nederland wordt de therapie het meest uitgevoerd in het kader van RA, vooral wanneer andere therapie onvoldoende effect sorteert en de klachten beperkt zijn tot één of enkele gewrichten.

Contra-indicaties

In tabel 3 staan contra-indicaties beschreven. De absolute contra-indicaties voorkomen in de eerste plaats onbedoelde stralingsbelasting van ongeboren kinderen en zuigelingen van vrouwen die RSO ondergaan. Hoewel borstvoeding als contra-

indicatie in de bijsluiter van [⁹⁰Y]Y-colloïdsuspensie staat (injecteerbare [⁹⁰Y]Y-colloïdensuspensie (geneesmiddeleninformatiebank.nl)), wordt door Pigrée en collegae geadviseerd om borstvoeding tenminste 1 maand te stoppen (22). Daarnaast voorkomen de absolute contra-indicaties onbedoelde bestraling van de patiënt zelf op plaatsen buiten het behandelde gewricht, door het excluseren van patiënten met aandoeningen van het gewricht met verhoogde kans op extra-articulaire lekkage, of verhoogde afvoer van isotopen door hyperemie. De relatieve contra-indicaties zijn bedoeld om behandelingen te voorkomen bij gewrichtsaandoeningen waarbij de kans op succes van RSO beperkt is.

Bijwerkingen

RSO wordt over het algemeen beschouwd als een veilige procedure en bijwerkingen worden zelden gezien. Fisher en collegae rapporteerden een frequentie van 3,3 'adverse events' per 100.000 (23). De mate van optreden van bijwerkingen hangt af van co-morbiditeit, leeftijd en het behandelde gewricht. Bij grotere gewrichten is door de grotere hoeveelheid gebruikte radioactiviteit de kans op sommige bijwerkingen groter. Tot bijwerkingen behoren pijn, roodheid en irritatie ter plaatse van de injectieplaats die doorgaans weer binnen enkele dagen verdwijnen. Daarnaast kan er een

Tabel 1. Fysische karakteristieken van [⁹⁰Y]Y-citraat, [¹⁸⁶Re]Re-sulfide en [¹⁶⁹Er]Er-citraat.

Nucliden	T1/2 (uren)	Energy (MeV)		Penetratie van β in synovium (mm)		Penetratie van β in kraakbeen (mm) Max
		γ	β	Gemiddeld	Max	
[⁹⁰ Y]Y-citraat	64	-	2.27	3.6	11.0	2.8
[¹⁸⁶ Re]Re-sulfide	89	0.137	1.07	1.2	3.7	0.9
[¹⁶⁹ Er]Er-citraat	226	-	0.34	0.3	1.0	0.2

Tabel 2. Doses van de radionucliden en doses van triamcinolonacetonide (TA) voor onderstaande gewrichten.

Gewrichten	[⁹⁰ Y]Y-citraat (MBq) en TA (mg)	[¹⁸⁶ Re]Re-sulfide (MBq) en TA (mg)	[¹⁶⁹ Er]Er-citraat (MBq) en TA (mg)
Knie	185 - 222 / 40		
Schouder		74 - 148 / 40	
Elleboog		74 - 111 / 40	
Pols		37 - 74 / 20	
Heup		74 - 148 / 40	
Enkel		74 / 40	
Subtalar		74 / 20	
MCP			20 - 80 / 8
PIP / SCJ			10 - 20 / 4
DIP			10 - 15 / 4
MTP			30 - 40 / 8
TMT			20 - 40 / 8

Afkortingen: MCP = metacarpophalangeaal gewricht, PIP = proximaal interphalangeaal gewricht, SCJ = sternoclaviculair gewricht, DIP = distaal interphalangeaal gewricht, MTP = metatarsophalangeaal gewricht, TMT = tarsometatarsaal gewricht, ACJ = acromioclaviculair gewricht, TMJ = temporomandibulair gewricht

Tabel 3. Contra-indicaties voor radiosynoviorthese

Contra-indicaties
<p>Absoluut: Zwangerschap Borstvoeding Lokale huidinfectie of septische artritis Geruptureerde Bakerse cyste Recente (<6 weken) operatie van het gewricht Ongecontroleerde gewrichtsbloeding</p>
<p>Relatief: Gewrichtsinstabiliteit met botdestructie Hooggradige botdestructie</p>

korter durende ‘flush’ optreden ten gevolge van de mede toegediende GCs. Meer serieuze bijwerkingen zijn osteonecrose en intra-articulaire infectie, maar deze zijn zeldzaam. Daarnaast kan een “needle tract burn” optreden wanneer het radiofarmacon terug lekt door het injectiekanaal. De EANM guideline voor RSO vermeldt dat er geen verhoogd risico op maligniteiten na RSO is gerapporteerd (21).

Klinisch effect van RSO

RSO staat bekend als een effectieve behandeling voor de genoemde indicaties in patiënten met onvoldoende respons op eerdere medicamenteuze therapie. Vaak leidt de therapie tot een vermindering van ontsteking van het behandelde gewricht met verbetering van de gewrichtsfunctie. Het klinisch effect van RSO wordt al decennialang bestudeerd. In veel onderzoeken zijn echter subjectieve en semi-kwantitatieve parameters zoals pijn, ‘globale patiënt score’ en gewrichtszwelling gebruikt om de uitkomst te meten. Dit maakt de vergelijkbaarheid van de studies in de vorm van een meta-analyse soms moeilijk. Naast deze subjectieve parameters zijn ook objectieve, kwantitatieve parameters onderzocht zoals veranderingen in haalbare gewrichtshoek als maat voor gewrichtsfunctie of metingen op 3-fasen skeletscintigrafie. Andere voorbeelden zijn het meten van synoviale dikte of hoeveelheid synoviaal vocht middels MRI of echo en bepalingen van ontstekingsgerelateerde laboratoriumwaarden zoals BSE. Naast multipale case-serie studies zijn er vele prospectieve en dubbelblinde studies uitgevoerd (24-49). De gepubliceerde effectiviteit varieert van 40-90%. Uit reviews, gedeeltelijk met systematische meta-analyse, kan geconcludeerd worden dat RSO effectief is in persisterende synovitis

bij RA, psoriasis, spondylarthropathie en andere oorzaken van synovitis (50-56). De effectiviteit van RSO in hemofilie is voornamelijk gebaseerd op case series (56). Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van RSO als adjuvante therapie bij PVNS is mager (56).

Studies over lange termijneffecten van RSO zijn minder frequent (39,57-59). De gemiddelde effectduur wisselt van 22 maanden tot 5,7 jaar (39,57,58). De groep van Szentezi beschreef excellente en goede resultaten van RSO na 5 jaar in 71% (95% CI 67-74%) van de patiënten. Na 10 jaar daalde de effectiviteit tot 65% (95% CI 59-71%) (58). Goede effectiviteit na 5 jaar werd gevonden in 79% van de RA patiënten en 59% en 62% bij ankyloserende spondylitis en osteoarthritis patiënten, respectievelijk.

Toekomstvisie

Voor zover bekend zijn er geen studies naar het aantal uitgevoerde RSOs in de loop der jaren in Nederland. Het aantal RSOs in Duitsland lijkt niet te dalen. Liepe beschreef in 2015 40.000-60.000 RSOs per jaar en Freudenberg publiceerde in 2022 70.000 RSOs per jaar (1,2). In onze eigen ervaring is het aantal RSOs vergeleken met 20 jaar terug tenminste gehalveerd. Gedeeltelijk kan dit verklaard worden door verbeterde DMARDs en "biologicals", waardoor de synovitis beter onder controle wordt gehouden en behandeling met RSO niet meer nodig is. Wellicht speelt onbekendheid met RSO hierbij echter ook een rol. Er zijn voorbeelden van kennislacunes op dit vlak bij behandelend specialisten, waarbij patiënten onterecht behandeling met RSO werd onthouden, en waarbij patiënten zelf moesten aandringen op behandeling of voor therapie moesten uitwijken naar een ander ziekenhuis.

In Nederland zijn er geen gegevens over aantal en leeftijd van RSO-experts, maar in Duitsland is 75% van de RSO-experts ouder dan 50 jaar (1). De in ons land beperkte blootstelling aan nucleaire geneeskunde en in het bijzonder nucleaire therapie, waaronder RSO, in curricula van de verwijzend specialisten en onvoldoende aandacht voor nucleaire therapie in de opleiding van nucleair deskundigen kan aanleiding zijn voor de relatieve onbekendheid. Ook is er zorg vanuit Europa over de beperkte exposure aan radionuclidentherapieën in de Nederlandse curricula. Wellicht kan een netwerk van RSO-experts de bekendheid met RSO vergroten. In de laatste honderd jaar zijn de mogelijke radio-isotopen, waaronder α , β of Auger elektronen emitters voor therapieën aanzienlijk toegenomen (60). Er zijn verschillende α stralende isotopen geschikt voor therapie (61). Het meest welsprekende voorbeeld van α stralers is [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 voor prostaatcarcinoom (62). Voor zover bekend zijn er nog geen α emitterende radiofarmaca voor RSO. Wellicht zouden α stralers voordelen kunnen hebben t.o.v. van de huidige gebruikte radiofarmaca ([^{90}Y]Y-citraat, [^{186}Re]Re-sulfide, en [^{169}Er]Er-citraat). Met de huidige wet- en regelgeving zal het een hele uitdaging zijn om een α emitterend radiofarmacon voor RSO te produceren en toe te passen. Mede gezien de beperkte schaal ligt niet in de lijn der verwachting dat commerciële farmaceuten op korte termijn met alfa-emitterende radiofarmaca voor RSO gaan experimenteren, laat staan geschikt maken voor registratie.

Conclusie

RSO is effectief in persisterende artritis en synovitis bij RA, psoriasis, spondylarthropathie en andere oorzaken van synovitis. De effectiviteit van RSO in hemofilie is

voornamelijk gebaseerd op case series. Wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van RSO als adjuvante therapie bij PVNS is mager. RSO lijkt relatief onbekend in Nederland en wordt, in vergelijking met andere Europese landen waaronder Duitsland, in ons land ondergebruikt. Nieuwe ontwikkelingen, zoals het ontwikkelen van α emitterende radiofarmaca voor RSO zouden een extra impuls kunnen geven aan RSO.

f.m.vander.zant@nwz.nl ♦

Referenties

1. Ishido C. Über die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie. 1924;15:537-44
2. Fellingner K, Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen [Local therapy of rheumatic diseases]. Wien Z Inn Med. 1952;33:351-63
3. Freudenberg LS, Sewerin P, Ohlerth SM, Pomykala KL, Freudenberg S, Rischpler C, Lützen U. The future of radiosynoviorthesis: bright or bleak? Q J Nucl Med Mol Imaging. 2022;66:345-51. doi: 10.23736/S1824-4785.22.03475-6. Epub 2022 Jun 16
4. Liepe K. Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis. World J Nucl Med. 2015;14:10-15
5. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. Rheumatol Int. 2017;37:1551-7
6. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. 2010;62:1576
7. Eriksson JK, Boytsov NN, Zhang X. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States

- adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int.* 2017;37:1551-7
8. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63:633-9
 9. Kaipainen-Seppänen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *Br J Rheumatol.* 1996;35:1289-91
 10. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000;27:1247-50
 11. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1134-41
 12. Ingrand J. Characteristics of radio-isotopes for intra-articular therapy. *Ann Rheum Dis (Suppl).* 1973;33:3-9
 13. Meier-Ruge W, Müller W, Pavelka K. Effect of Yttrium-90 on experimental allergic arthritis in rabbits. *Ann Rheum Dis.* 1976;35:60-6
 14. Ansell BM, Crook A, Mallard JR, E.G. B. Evaluation of intra-articular colloidal gold Au-198 in the treatment of persistent knee effusions. *Ann Rheum Dis.* 1963;22:435-9
 15. Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Klein MJ, Deutsch KF, Chinen LK, et al. Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186-labeled hydroxyapatite particles: potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. *J Nucl Med.* 1993;34:1536-42
 16. Wang SJ, Lin WY, Chen MN, Chen JT, Ho WL, Hsieh BT, et al. Histologic study of effects of radiation synovectomy with Rhenium-188 microsphere. *Nucl Med Biol.* 2001;28:727-32
 17. Ubios AM, Cabrini RL, Silberman FS, Miranda FF. Radiation effects produced by the intra-articular injection of ³²P. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;136:299-303
 18. Abbasi I, Ishfaq M, Sohaib M. Preparation and pre-clinical study of ¹⁷⁷Lu-labelled hydroxyapatite for application in radiation synovectomy of small joints. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;55:458-68
 19. Mumper RJ, Mills BJ, Ryo UY, Jay M. Polymeric microspheres for radionuclide synovectomy containing neutron-activated holmium-166. *J Nucl Med.* 1992;33:398-402
 20. Hnatowich DJ, Kramer RI, Sledge CB, Noble J, Shortkroff S. Dysprosium-165 ferric hydroxide macroaggregates for radiation synovectomy. *J Nucl Med.* 1978;19:303-8
 21. Kampen WU, Boddenberg-Pätzold B, Fischer M, Gabriel M, Klett R, Konijnenberg M, et al.; EANM Bone & Joint Committee, the Dosimetry Committee, the Oncology & Theranostics Committee. The EANM guideline for radiosynoviorthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:681-708
 22. Pigrée G, Césini J, Cruet-Hennequart S, et al. Transfer of yttrium-90 to breast milk during radiosynoviorthesis of the knee joint. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1591-93. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04335-2>.
 23. Fischer M, Brinker A, Sickmüller B. Safety of Medicines: Detection and Reporting Adverse Reactions. In: Kampen W.U. FM, editor. *Local Treatment of Inflammatory Joint Diseases:* Springer International Publishing; 2015. p. 1-27
 24. Bridgman JF, Bruckner F, Bleeher NM. Radioactive Yttrium in the treatment of rheumatoid knee effusions. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:180-2
 25. Gumpel JM, Roles NC. A controlled trial of intra-articular radiocolloids versus surgical synovectomy in persistent synovitis. *Lancet.* 1975;1:488-9
 26. Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Aignan M, delbarre F. Double-blind study of Erbium 169 injection (synoviorthesis) in rheumatoid digital joints. *Ann Rheum Dis.* 1977;36:254-6
 27. Szanto E. Long-term follow-up of ⁹⁰Yttrium-treated knee-joint arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1977;6:209-12
 28. Nissilä M, Antilla P, Hämäläinen M, Jalava S. Comparison of chemical, radiation and surgical synovectomy for knee joint synovitis. *Scand J Rheumatol.* 1978;7:225-8
 29. Ruotsi A, Hypen M, Rekonen A, Oka M. Erbium-169 versus triamcinolone hexacetonide in the treatment of rheumatoid finger joints. *Ann Rheum Dis.* 1979;38:45-7
 30. Boussina I, Toussaint M, Ott H, Hermans P, Fallet GH. A double-blind study of Erbium 169 synoviorthesis in rheumatoid digital joints. Results after one year. *Scand J Rheumatol.* 1979;8:71-4
 31. Gumpel JM, Matthews SA, Fisher M. Synoviorthesis with Erbium-169: a double-blind controlled comparison of Erbium-169 with corticosteroid. *Ann Rheum Dis.* 1979;38:71-4
 32. Doherty M, Dieppe PA. Effect of intra-articular Yttrium-90 on chronic pyrophosphate arthropathy of the knee. *Lancet.* 1981;2:1243-6
 33. Sheppard H, Aldin A, Ward DJ.

- Osmic acid versus Yttrium-90 in rheumatoid synovitis of the knee. *Scand J Rheumatol.* 1981;10:234-6
34. Stojanovic I, Stojanovic R, Gorkic D. A controlled study of the effect of radiation synovectomy of the knee joint in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 1982;20:183-7
 35. Grant AN, Bellamy N, Fryday-Field K, Disney T, Driedger A, Hobby K. Double-blind randomized controlled trial and six-year open follow-up of yttrium-90 radiosynovectomy versus triamcinolone hexacetonide in persistent rheumatoid knee synovitis. *Inflammopharm.* 1992;1:231-8
 36. Edmonds J, Smart R, Laurent R et al. A comparative study of the safety and efficacy of dysprosium-165 hydroxide macro-aggregate and yttrium-90 silicate colloid in radiation synovectomy-a multicentre double blind clinical study. *Br J Rheumatol.* 1994;33:947-53
 37. Tebib JG, Manil LM, Mödder G, et al. Better results with rhenium-186 radiosynoviorthesis than with cortivazol in rheumatoid arthritis (RA): a two-year follow-up randomized controlled multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22: 609-16
 38. Kahan A, Mödder G, Menkes CJ, et al. 169Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injections to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:722-6
 39. Jahangier ZN, Jacobs JWG, Lafeber FPJG, et al. Is radiation synovectomy for arthritis of the knee more effective than intra-articular treatment with glucocorticoids? *Arthritis Rheum.* 2005;52:3391-402
 40. Van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Swen WAA, Boer RO, Jacobs JWG. Clinical effect of radiation synovectomy of the upper extremity joints: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:212-8
 41. Shin K, Lee JC, Choi HJ, Jeong JM, Son M, Lee YJ, Lee EB, Hong SH, Song YW. Radiation synovectomy using 188Re-tin colloid improves knee synovitis as shown by MRI in refractory rheumatoid arthritis. *Nucl Med Commun.* 2007;28:239-44
 42. Chatzopoulos D, Moraliadis E, Markou P, Makris V. Yttrium-90 radiation synovectomy in knee osteoarthritis: a prospective assessment at 6 and 12 months. *Nucl Med Commun.* 2009;30:472-9
 43. Shamim SA, Kumar R, Halanaik D, Kumar A, Shandal V, Shukla J, Kumar A, Trikha V, Chandra P, Bandopadhyaya G, Malhotra A. Role of rhenium-188 tin colloid radiosynovectomy in patients with inflammatory knee joint conditions refractory to conventional therapy. *Nucl Med Commun.* 2010;31:814-20
 44. Dos Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Silva CP, Natour J. Effectiveness of radiation synovectomy with Yttrium-90 and Samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled, randomized, double-blinded trial. *Clin Rheumatol.* 2011;30:77-85
 45. Liepe K, Zaknun JJ, Padhy A, Barrenechea E, Soroa V, Shrikant S, Asavatanabodee P, Jeong MJ, Dondi M. Radiosynovectomy using yttrium-90, phosphorus-32 or rhenium-188 radiocolloids versus corticoid instillation for rheumatoid arthritis of the knee. *Ann Nucl Med.* 2011;25:317-23
 46. Kraft O, Kašparek R. Effectiveness of radiosynoviorthesis in the treatment of chronic synovitis of small and middle-sized joints affected by rheumatoid arthritis. *Hell J Nucl Med.* 2011;14:251-4
 47. Vereb M, Liepe K, Fischer M, Kaliska L, Noskovicova L, Balogova S. Radiosynoviorthesis of acromioclavicular joint using 169Er-citrate: prospective evaluation of efficacy. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2018;21:26-31
 48. Szentesi M, Nagy Z, Géher P, Papp I, Kampen WU. A prospective observational study on the long-term results of 90Yttrium citrate radiosynoviorthesis of synovitis in osteoarthritis of the knee joint. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:1633-41
 49. Zeiadin N, Rampakakis E, Turcotte E, Senta H, Sampalis JS, Thorne C. Safety and therapeutic value of radiosynoviorthesis with yttrium-90: a Canadian single-centre experience. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:2434-39
 50. Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:1113-27
 51. Dos Santos MF, Furtado RN, Konai MS, Castiglioni ML, Marchetti RR, Silva CP, et al. Effectiveness of radiation synovectomy with Yttrium-90 and Samarium-153 particulate hydroxyapatite in rheumatoid arthritis patients with knee synovitis: a controlled, randomized, double-blinded trial. *Clin Rheumatol.* 2011;30:77-85
 52. Heuft-Dorenbosch LL, de Vet HC, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:583-6
 53. Jones G. Yttrium synovectomy: a meta-analysis of the literature. *Aust N Z J Med.* 1993;23:272-5
 54. Klett R, Lange U, Haas H, Voth M, Pinkert J. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with

- rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatology*. 2007;46:1531-7
55. van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlsma JW, Jacobs JW. Radiation synovectomy with (90)Yttrium, (186)Rhenium and (169)Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:130-9
56. van der Zant FM, Knol RJ, Broos WA. Radiosynoviorthesis: almost seventy years of experience but still somewhat fameless. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;66:293-303. doi: 10.23736/S1824-4785-22.03470-7. Epub 2022 Jun 16
57. van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, van der Zee W, Boer RO, Jacobs JW. Radiation synovectomy of the ankle with 75 MBq colloidal 186rhenium-sulfide: effect, leakage, and radiation considerations. *J Rheumatol*. 2004;31:896-901
58. Goetz M, Klug S, Gelse K, Swoboda B, Carl HD. Combined arthroscopic and radiation synovectomy of the knee joint in rheumatoid arthritis: 14-year follow-up. *Arthroscopy*. 2011;27:52-9
59. Szentesi M, VAN DEN Wyngaert T, Géher P, Farbaky Z, Takács E, Csőre G, Kampen WU. Long-term clinical results from 10 years follow-up after radiosynoviorthesis: a prospective observational study. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;66:324-33
60. Blower PJ. A nuclear chocolate box: the periodic table of nuclear medicine. *Dalton Trans*. 2015;44:4819-44
61. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. α -Emitters for Radiotherapy: From Basic Radiochemistry to Clinical Studies-Part 2. *J Nucl Med*. 2018;59:1020-7
62. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, Kopka K, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:1941-44