

S. Silber
P. von Rottkay
P. Lössl
A. Schneider
N. Seidel
S. Tourlakidou
I. Krischke
B. Geßler
K. Naser
A. Bauer

Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien

Safety and feasibility of intracoronary brachytherapy with the Novoste™ system within international multicenter studies

Summary Clinical trials are increasingly investigating the effects of intracoronary radiation for the treatment of de-novo lesions, restenosis (without stents), and in-stent restenosis. As the first group in Germany, we had the opportunity to use the Novoste™ system within the international multicenter studies BETA-CATH, START and BRIE and report our preliminary experience regarding safety and feasibility of intracoronary brachytherapy with this afterloader. A total of 95 patients were enrolled. The Novoste™ system

was used in 92 patients (104 lesions). Ischemic complications were not observed; therefore, radiation was performed as planned. The mean applied dose was 16 ± 2 Gy (14–20 Gy, at 2 mm distance) and mean exposure time was 202 ± 27 s (165–261 s). The addition of brachytherapy increased the total duration of the intervention for 17 ± 8 min. At the body surface of the patients, the following dose rates were measured: left chest wall: 99 ± 52 μ Sv/h; groin 3 ± 3 μ Sv/h. All patients received ASS 300 mg/d o.d. Patients with stent implantation in the same session received 250 mg b.i.d. Ticlopidin or 75 mg Clopidogrel o.d. for at least three months. Total mortality and infarct rate was 0. There was no acute, subacute or late stent thrombosis.

Conclusion: Our first experience with the Novoste™ Beta-Cath™ system showed that intracoronary brachytherapy can be safely and simply performed in the cath lab. There were no acute complications. To avoid the possible risk of late stent thrombosis, Ticlopidin or Clopidogrel must be administered for at least three months.

Key words Brachytherapy – radiation – restenosis – PTCA – stent thrombosis

Zusammenfassung Die intrakoronare Bestrahlung zur Therapie von De-

novo-Stenosen, Restenosen (ohne Stent) und In-Stent-Restenosen ist zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Wir hatten im Rahmen der Teilnahme an den internationalen Multicenter-Studien BETA-CATH, START und BRIE als erste in Deutschland die Möglichkeit, das Novoste™-System zu verwenden und berichten im folgenden über unsere bisherigen Erfahrungen zur Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit diesem Afterloader. Insgesamt wurden bislang 95 Patienten eingeschlossen. Das Novoste™-System kam bei 92 Patienten zur Anwendung (104 Stenosen). Ein vorzeitiger Abbruch wegen relevanter ischämischer Komplikationen war nicht erforderlich. Die mittlere verabreichte Dosis betrug 16 ± 2 Gy (14–20 Gy, in 2 mm Abstand) und die mittlere Bestrahlungszeit 202 ± 27 s (165–261 s). Die gesamte Interventionsdauer wurde um 17 ± 8 min verlängert. Für die an der Körperoberfläche der Patienten gemessene Dosisleistung ergab sich über der Brustwand 99 ± 52 μ Sv/h und über der Patientenleiste 3 ± 3 μ Sv/h. Alle Patienten erhielten ASS in der (in den USA üblichen) Dosis von 1×300 mg/d. Erfolgte in gleicher Sitzung eine Stentimplantation, so wurde zusätzlich Ticlopidin (2×250 mg/d) oder Clopidogrel (1×75 mg/d) für mindestens 3 Monate verabreicht. Die Gesamtmortalität und die Infarktrate war null. Akute

Eingegangen: 9. Juli 1999
Akzeptiert: 12. August 1999

Prof. Dr. med. S. Silber (✉) · N. Seidel
S. Tourlakidou · I. Krischke · B. Geßler
K. Naser · A. Bauer
Herzkatheterlabor der
Kardiologischen Gemeinschaftspraxis
in der Klinik Dr. Müller
Am Isarkanal 36
D-81379 München
E-Mail: ssilber@med.de

P. von Rottkay · P. Lössl · A. Schneider
Radiologische Gemeinschaftspraxis
Mühlenstr. 4
D-84028 Landshut

bzw. subakute oder späte Stentthrombosen traten nicht auf.

Somit zeigen unsere ersten Erfahrungen mit dem Novoste™-Beta-Cath™-System, daß die intrakoronare Brachytherapie im Herzkatheterlabor

sicher und einfach durchgeführt werden kann. Akutkomplikationen traten nicht auf. Zur Vermeidung später Stentthrombosen ist die Gabe von Ticlopidin bzw. Clopidogrel für mindestens 3 Monate erforderlich.

Schlüsselwörter Brachytherapie – Strahlentherapie – Restenose – PTCA – Stentthrombose

Einleitung

Die intrakoronare Bestrahlung zur Therapie von De-novo-Stenosen, Restenosen (ohne Stent) und In-Stent-Restenosen ist zunehmend Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Ziel dieser Studien ist es, festzustellen, ob die zahlreichen positiven tierexperimentellen Daten (31) auch auf klinische Bedingungen übertragbar sind.

Zur Anwendung am Menschen eignen sich verschiedene unterschiedliche Bestrahlungssysteme (Tab. 1). Die Entscheidung für die Wahl eines bestimmten Systems hängt von zahlreichen Faktoren ab: Bei der primären Entscheidung „Gamma- oder Betastrahlen“ stehen im wesentlichen strahlenschutztechnische Überlegungen im Vordergrund (26). Eine CE-Zertifizierung für das beantragte Bestrahlungssystem erleichtert das Zulassungsverfahren (25). Schließlich hängt die Entscheidung für das eine oder andere System von dessen regionaler Verfügbarkeit und der Möglichkeit einer Teilnahme an bestimmten Studien ab. Wir hatten im Rahmen der

Teilnahme an den internationalen Multicenter-Studien BETA-CATH, START und BRIE als erste in Deutschland die Möglichkeit, das Novoste™-System zu verwenden (23) und berichten im folgenden über unsere bisherigen Erfahrungen zur Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit diesem Afterloader.

Methodik

1. Das Bestrahlungssystem

Das Novoste™-System (Beta-Cath™) wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben (12, 25). Im wesentlichen besteht es aus einem Speichergerät, in dem die Strahlenquellen aufbewahrt werden, und einem speziellen Applikationskatheter. Das Speichergerät beherbergt 12 bzw. 16 einzelne radioaktive Zylinder („pellets“, „seeds“) mit einer gesamten Bestrahlungslänge von 30 mm bzw. 40 mm. Jeder einzelne Zylinder ist 2,5 mm lang und weist einen

Tab. 1 Möglichkeiten der intrakoronaren Bestrahlung: Gerätebezeichnung, Herstellerfirma, Isotop und Strahlenart. Der klinisch verwendete Gammastrahler ist Iridium (Ir)-192. Als Betastrahler dienen Yttrium (Y)-90, Phosphor (P)-32 und Rhenium (Re)-186 bzw. -188. Die meisten Isotope sind Zyklotronprodukte. Als Generator dienen Strontium (Sr)-90 für Y-90 und Wolfram (W)-188 für Re-188. Die Verwendung von Vanadium (Vn)-48 ist klinisch nicht relevant

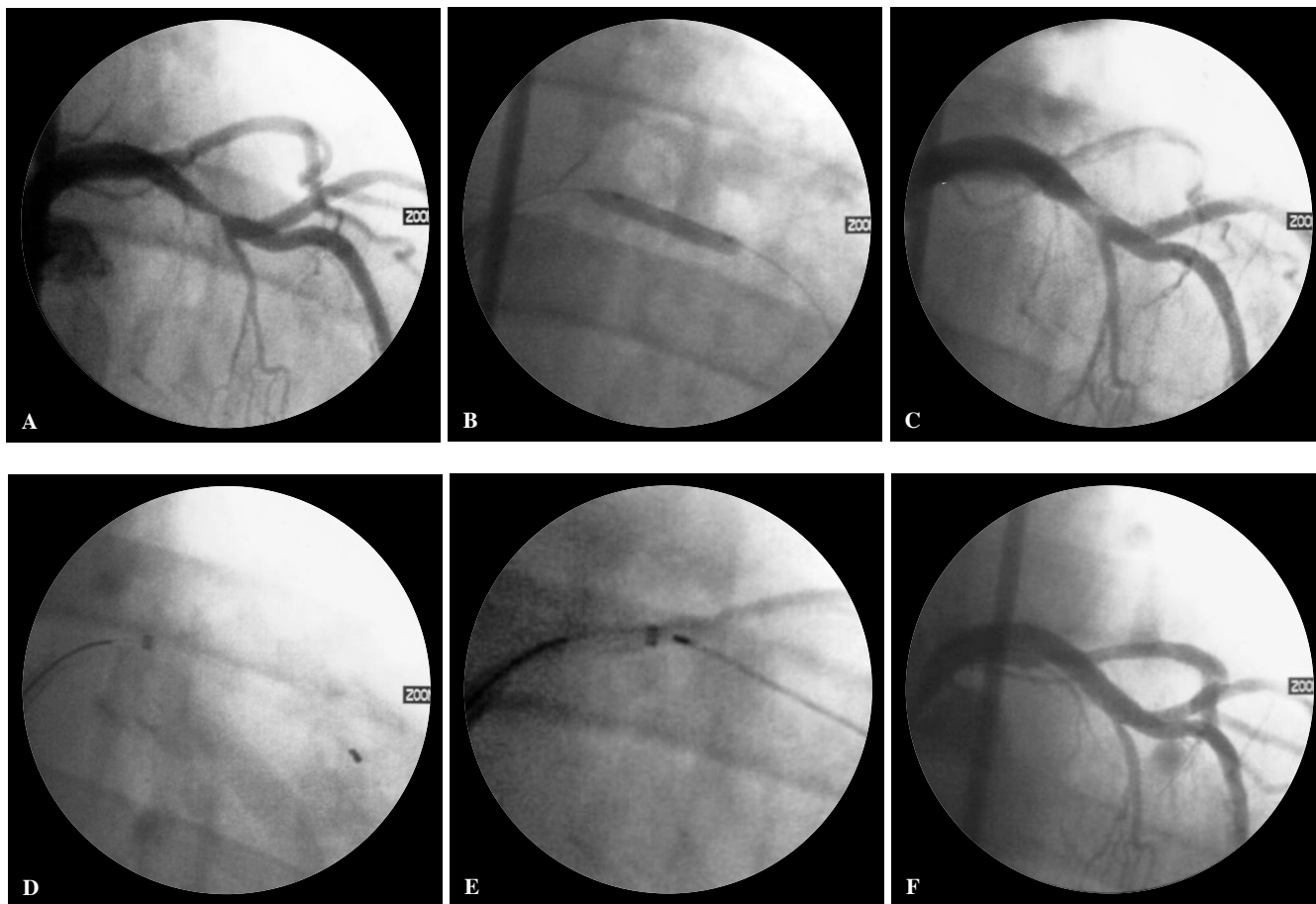
1. Kathetersysteme		
a) Strahlerreihen		
• Gamma IVT™ (Best/Cordis/Johnson & Johnson)	Ir-192	Gamma
• Beta-Cath™ (Novoste)	Sr/Y-90	Beta
b) Drähte		
• Angiorad™ (PAS/Vasc. Therap./US-Surgical/Tyco)	Ir-192	Gamma
• BetaMed (Boston Sc./Schneider/Sauerwein/Nordion)	Y-90	Beta
• modifiziertes microSelectron (Guidant/Nucletron)	P-32	Beta
• Galileo (Guidant)	P-32	Beta
c) Ballonkatheter mit Flüssigkeit gefüllt		
• Radiant™ (PAS/Vasc. Therap./US-Surgical/Tyco)	(W/)Re-188	Beta
• Cure™ (Guidant)	(W/)Re-188	Beta
• RadioCath™ (Mallinckrodt)	Re-186	Beta
mit Gas gefüllt		
• Xenon (Cook)	Xe-133	Beta, Gamma
mit Nitinolmembran		
• Radiance-RDX (Radiance)	P-32	Beta
2. radioaktive Stents		
a) radioaktiv geliefert		
• ACT-One™-Nitinol-Stent (Vascular Therapies)	Vn-48	Positron
• Palmaz-Schatz™ (Cordis/Johnson & Johnson)	P-32	Beta
• BX™ (IsoStent)	P-32	Beta
b) vor Ort „bei Bedarf“ markiert		
• grundsätzlich mit allen Stents	Re-186/-188	Beta

Durchmesser von 0,64 mm auf. Am Anfang und am Ende dieses „Aktivitätszuges“ (RST, Radiation Source Train) befinden sich inaktive Goldmarker zur besseren Röntgensichtbarkeit des Anfangs und Endes der Bestrahlungslänge. Die nicht miteinander verbundenen radioaktiven Zylinder werden zusammen mit den inaktiven Goldmarkern über den Applikationskatheter manuell-hydraulisch vorgeschoben bzw. zurückgeholt (25). Die Einbringung bzw. Rückholung des Aktivitätszuges dauert ca. 2 s. Der 5-F-Applikationskatheter erfordert einen 8-F-Führungskatheter und ist so-

wohl in der Langdrahtversion („over the wire“) als auch in Monorail-Technik (Beta-Rail™) verfügbar. Bald gibt es auch eine „XL“-Version des Applikationskatheters, der aufgrund seiner Länge dem Strahlentherapeuten die Arbeit im unsterilen Bereich ermöglicht und somit vereinfacht. Als Führungsdraht wird ein 0,014“-extra-support-Draht empfohlen (Abb. 1).

Die Aktivitätszylinder werden in Deutschland hergestellt (Fa. Bebig, Berlin). Sie beinhalten ein Gleichgewicht aus radioaktivem Strontium-90 und radioaktivem Yttrium-90. Das radioaktive Strontium dient als „Minigenerator“, der aufgrund seiner Halbwertszeit von ca. 29 Jahren die Logistik des Systems erheblich vereinfacht. Die von Strontium-90 freigesetzten Elektronen sind mit ihrer niedrigen mittleren Energie von ca. 0,2 MeV für die Bestrahlungstherapie von untergeordneter Bedeutung. Die eigentliche therapeutische endovaskuläre Bestrahlung erfolgt mit dem Tochterprodukt: Yttrium-90 ist ebenfalls ein reiner Beta-Strahler, welcher die therapeutischen Elektronen mit einer mittleren Energie von ca. 1 MeV freisetzt. Die kurze Halbwertszeit des Yttrium-90 von ca. 64 Stunden beeinträchtigt die Berechnungen bei der Dosimetrie nicht, da das Yttrium-90 kontinuierlich im Gleichgewicht nachgebildet wird. Die mittlere Aktivität eines jeden

Abb. 1 Beispiel einer Anwendung des Novoste™-Systems bei einer 62-jährigen Patientin mit koronarer Eingefäßerkrankung. Nach Intubation des Hauptstamms mit dem 8-F-Wiseguide-VL-3,5-Führungskatheter erkennt man die hochgradige proximale RIVA-Stenose (1A). 1B zeigt die Dehnung mit dem Adante-3,0/20-mm-Ballon bei 7 atü über 30 s. In 1C erkennt man das deutliche Dissekat. Es bleibt noch genügend Zeit, den Beta-Rail™-Applikationskatheter zu plazieren, der Führungsdraht (Skipper X-stiff, 0,014“) ist aus Gründen der Dosimetrie bereits zurückgezogen (1D). Die Applikation erfolgt mit 18 Gy über 223 s. Während der Applikationszeit erfolgt die Dokumentation der Positionierung mit verdünntem Kontrastmittel (1E). Man erkennt anhand der proximalen und distalen Goldmarker die Enden der Bestrahlungslänge. Im Anschluß hieran erfolgt die Stentimplantation (Medtronic-AVE GFX 4,0/8 mm bei 9 atü) mit gutem angiographischem Primärergebnis (1F)



einzelnen Zylinders beträgt ca. 3,5 mCi (ca. 130 MBq). Somit beträgt die Gesamtkativität eines 30 mm langen Zuges ca. 42 mCi (ca. 1,6 GBq) und die eines 40 mm langen Zuges ca. 56 mCi (ca. 2,1 GBq). Die Dosisleistung beider unterschiedlich langer Aktivitätszüge beträgt jeweils ca. 0,08 Gy/s (in 2 mm Abstand vom Zentrum der Strahlenquelle, in Wasser gemessen). Unsere Überprüfung der Dosisleistung ergab eine gute Übereinstimmung mit den NIST-Angaben (25). Die Messung der Dosisleistung während der Applikation erfolgte über dem präkordialen Gebiet und der Leiste durch den Medizinphysiker mit einem Dosimeter der Fa. Automess GmbH (D-68526 Landenburg). Die Strahlenexposition der Hände wurde mittels eines Fingerdosimeters bestimmt.

2. Die Studien

BETA-CATH, START und BRIE sind internationale Multi-center-Studien zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit des Novoste™-Beta-Cath™-Systems in der Prophylaxe bzw. Therapie von Restenosen in Nativgefäßen nach einfacher Ballondehnung (BETA-CATH, BRIE) oder z. T. zusätzlicher Rotablation (START) bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und/oder objektivem Ischämienachweis. Voraussetzung für BETA-CATH und BRIE sind De-novo- oder erste bzw. zweite Restenosen (ohne Stent). In START werden erste und zweite In-Stent-Restenosen untersucht. Ausgeschlossen sind Patienten mit einem Infarkt innerhalb der letzten 72 Stunden, einer innerhalb der vorausgegangenen 30 Tage durchgeführten bzw. in den folgenden 60 Tagen geplanten Koronarintervention. Rekanalisationen sind ebenso Ausschlusskriterium wie eine linksventrikuläre Auswurfraction < 30 %. Primärer Endpunkt bezüglich Sicherheit ist die Kombination kardialer Ereignisse (Tod, Notwendigkeit einer Bypassoperation oder Herzinfarkt – mit und ohne Q-Zacke). Primärer Endpunkt hinsichtlich Wirksamkeit ist die TVR (target vessel revascularisation) nach 8 Monaten (BETA-CATH und START) bzw. nach 6 Monaten (BRIE). Die Dosis für Referenzgefäße von 2,7 mm bis 3,35 mm beträgt in BETA-CATH und BRIE 14 Gy, in START 16 Gy (in 2 mm Abstand von der Mitte der Applikation); bei Referenzgefäßen von 3,36 mm bis 4,0 mm jeweils 18 bzw. 20 Gy. Während in BETA-CATH ausschließlich die 30 mm lange Strahlenquelle verwendet wird, ist in START und BRIE auch die 40 mm lange Quelle gestattet. Die Einschleusung in die placebokontrollierten Studien BETA-CATH und START ist mit 1447 bzw. 463 Patienten beendet, während die Einschleusung in die offene BRIE-Studie noch weitergeht.

Ergebnisse

Insgesamt haben wir bislang 95 Patienten eingeschlossen: 55 in BETA-CATH, 26 in START und 14 in BRIE. Bei 2 Patien-

ten konnte der Applikationskatheter aufgrund stärkerer Torquierung der Koronararterie bzw. steilem Abgang nicht platziert werden, bei einem Patienten kam es zu einem ausgedehnten Dissekat, so daß eine sofortige Stentimplantation erforderlich war. Diese 3 Patienten gelten dennoch als eingeschlossen („Intention-to-treat“-Prinzip). Bei 12 Patienten der BRIE-Studie erfolgte die Bestrahlung von 2 Koronararterien in gleicher Sitzung. Somit wurden insgesamt 92 Patienten (104 Stenosen) mit dem Novoste™-System behandelt. In den ersten 7 Fällen wurde die Langdraht-Technik angewandt, bei den übrigen Patienten die Monorail-Technik mit dem Beta-Rail™-Katheter. Die weiteren Einzelheiten zur Zusammensetzung unseres Krankengutes gehen aus Tabelle 2 hervor. Der MLD nach PTCA (vor Anwendung des Novoste™-Systems) betrug $2,7 \pm 0,5$ mm. Bei allen 92 Patienten mit Applikation des Novoste™-Systems konnte die Anwendung wie geplant durchgeführt werden, eine vorzeitige Entfernung des 5-F-Applikationskatheters wegen ischämischer Komplikationen war nicht erforderlich. 2 Patienten mit einem Gefäßdurchmesser von unter 3 mm spürten während der Applikation durch die vorübergehende Flußminderung Angina pectoris, die jedoch bei fehlender deutlicher ST-Strecken-Hebung ohne pathologischen Druckabfall nicht zum vorzeitigen Abbruch der Bestrahlung zwang. Die mittlere verabreichte Dosis betrug 16 ± 2 Gy (14–20 Gy), die mittlere Bestrahlungszeit 202 ± 27 s (165–261 s). Die gesamte Interventionsdauer wurde um 17 ± 8 min verlängert.

Bei einem Patienten blieb der Aktivitätszug bei der Einführung an einem Knick des Führungskatheters am Hauptstammstium kurzzeitig stecken, was sofort durch Änderung der Lage des Führungskatheters korrigiert werden konnte. Ein Steckenbleiben des Aktivitätszuges im Applikationskatheter (insbesondere in der „Schwachstelle Y-Stück“) mit der Möglichkeit einer versehentlichen Fehldosierung trat nicht auf. Unter Wahrung der Blindheit ergaben sich bei den tatsächlich bestrahlten Patienten folgende Mittelwerte für die Dosisleistung: über der Brustwand: 99 ± 52 μ Sv/h; über der Patientenleiste: 3 ± 3 μ Sv/h. Auf dem Fingerdosimeter fand sich keine Strahlenexposition, d. h., der Wert lag unterhalb der Benachrichtigungsgrenze von 0,2 mSv/Monat.

Tab. 2 Charakteristika der in den drei Studien behandelten Patienten

• Alter, Geschlecht	61 \pm 9 Jahre, weiblich: 21 %
• Größe/Gewicht:	172 \pm 7 cm/81 \pm 11 kg
• LV-EF:	57 \pm 9 %
• 1-/2-/3-Gefäß-Erkrankung:	45/36/11
• LAD/RCx/RCA:	42/29/33
• De-novo-/Restenose:	75/4
• In-Stent-Restenose:	25
• Stenosenlänge:	11,0 \pm 4,1 mm
• Referenzdurchmesser:	3,1 \pm 0,4 mm
• MLD vor Intervention:	1,2 \pm 0,6 mm

Nachbeobachtung

Alle Patienten erhalten ASS in der (in den USA üblichen) Dosis von 1×300 mg/d bis zur Kontrollangiographie. Bei in gleicher Sitzung mit der Applikation des Novoste™-Systems erfolgter Stentimplantation wurde Ticlopidin (2×250 mg/d) oder Clopidogrel (1×75 mg/d) für mindestens 3 Monate verabreicht. Die Gesamtmortalität betrug null, ebenso die In-farktrate. Akute bzw. subakute oder späte Stentthrombosen traten nicht auf. Zwischenzeitlich sind 10 Patienten zur vorzeitigen Kontrollangiographie erschienen: Ein Patient (START-Studie) wurde wegen unklarer Symptomatik vom Hausarzt zur Kontrollangiographie überwiesen, es ergab sich ein anhaltend gutes PTCA-Ergebnis. Die anderen Patienten (BETA-CATH-Studie) stellten sich nach ca. 4 Monaten mit erneuter Angina pectoris vor, die Restenosen wurden dilatiert (die Blindheit bleibt auch bei vorzeitiger Angiographie bis zum Abschluß der gesamten Studie gewahrt).

Diskussion

Unsere ersten Erfahrungen mit dem Novoste™-System zeigen, daß die intrakoronare Brachytherapie im Herzkatheterlabor sicher und einfach durchgeführt werden kann. Akutkomplikationen bzw. Fehldosierungen traten nicht auf. Durch das manuelle Afterloading werden die Strahlenquellen innerhalb von 2 s rasch in die Stenose eingebracht bzw. wieder zurückgeholt, so daß die Verweildauer der radioaktiven Zylinder auf der Transportstrecke sehr kurz ist. Bei einer Dosisleistung der Strahlenquelle von ca. 1 Sv/h in Luft (5 cm Abstand) ist die Strahlenexposition der Untersucher bei anderen Geräten mit automatischem und langsamem Quellentransport größer (29). Nachteil des von uns verwendeten Systems ist der 5-F-Durchmesser des Applikationskatheters, so daß insbesondere Gefäße mit kleinerem Durchmesser und erhöhtem Restenoserisiko (6) nicht bestrahlt werden können. Wünschenswert wäre nicht nur ein dünnerer, sondern auch flexiblerer Applikationskatheter für stärker torquierte Gefäße.

Die Restenose ist unverändert die „Achillesferse“ der PTCA (5). Materialabtragende Verfahren wie die direktionale Atherektomie (DCA) oder die Laserablation brachten weder bei De-novo-Stenosen, Restenosen (ohne Stent) noch bei In-Stent-Restenosen klinisch relevante Vorteile hinsichtlich der Restenoseraten (4, 13, 19). Die Bedeutung der Rotablation für die Behandlung von In-Stent-Restenosen ist umstritten (21, 24, 30). Im Gegensatz hierzu ist die intrakoronare Brachytherapie das erste Verfahren, welches klinisch relevant zur Reduktion der Restenose beizutragen scheint (16, 22).

So wurden bei De-novo-Stenosen sowohl mit Gamma-Strahlen (ARREST) als auch mit Beta-Strahlen (BERT) positive Daten erhoben (7, 11, 12). Ähnliches fand sich auch in den SCRIPPS-1- und ARREST-Studien für Restenosen ohne

Stent (7, 27). Im Mittelpunkt zahlreicher randomisierter placebokontrollierter und offener Studien stand die Brachytherapie bei In-Stent-Restenosen: Diese konnte sowohl mit Gamma-Strahlen als auch mit Beta-Strahlen von 52 % bis 54 % auf 16 % bis 21 % gesenkt werden (15, 27, 32-34). Mit den Ergebnissen der BETA-CATH- und START- und BRIE-Studien ist im Laufe dieses Jahres zu rechnen.

Die intrakoronare Brachytherapie bewirkt einerseits eine Hemmung der Gewebsproliferation, andererseits die Induktion eines „positiven Remodelings“ (10, 18, 31). Das „positive Remodeling“ bietet dann dem eventuell noch teilweise proliferierenden Gewebe mehr Platz, so daß es nicht zu einer Lumeneinengung kommt. Bei Überdosierung (insbesondere mit Gamma-Strahlen) kann es zu einem Überschuß des „positiven Remodelings“ kommen, so daß Koronaneurysmen entstehen (3). Ein weiteres Risiko der intrakoronaren Brachytherapie ist die Möglichkeit des Auftretens von späten Stentthrombosen, die in vereinzelt Fällen tatsächlich einige Monate nach der Stentimplantation auftraten. Offensichtlich wird die Endothelialisierung der frisch implantierten Stents durch die Brachytherapie verlangsamt, so daß die Gabe von Ticlopidin bzw. Clopidogrel für mindestens 3–6 Monate fortgesetzt werden sollte. Andere, später auftretende unerwünschte Wirkungen sind bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 bis 7 Jahren nicht bekannt (2, 17, 28).

Elementares Problem der intrakoronaren Brachytherapie ist die Möglichkeit, neue Stenosen zu induzieren. Dies tritt vor allem am Rand des verletzten Koronarsegmentes auf, wenn nicht über das gesamte gedehnte Koronarsegment hinaus bestrahlt wurde. Diese „Randeffekte“ wurden für alle Arten der intrakoronaren Bestrahlung beschrieben und stehen besonders bei den radioaktiven Stents im Vordergrund (1, 8, 14). Möglicherweise können die bislang nicht zufriedenstellenden Daten bei den mit radioaktivem Rhenium gefüllten Ballonkathetern durch eine ungenügende Bestrahlungslänge erklärt werden (9, 35). Im USA-Arm der PREVENT-Studie hat der nur 27 mm lange Phosphor-32-Draht den günstigen Effekt auf die Stenosen durch das gehäufte Auftreten von Randeffekten zunichte gemacht (20). In der abschließenden Gesamtauswertung der BERT-Multicenter-Studie betrug die Restenoserate in Anbetracht des mäßigen Primärergebnisses (MLD nach PTCA 2,05 mm, im Stent-Arm 2,44 mm) zwar nur 16,7 %, neue Stenosen waren jedoch bei 7,7 % der Patienten aufgetreten (11). Auch bei Gamma-Strahlen traten Randeffekte auf (27).

Somit ist die korrekte Identifikation der erforderlichen Bestrahlungslänge essentiell für die Planung und Durchführung einer intrakoronaren Bestrahlung. Die intrakoronare Brachytherapie ist nicht nur eine sich an die „normale PTCA“ anschließende Behandlungsform, sondern erfordert vielmehr eine Modifikation der Standard-PTCA-Technik: bereits die erste Ballonpositionierung muß exakt zentriert werden und dieser Vorgang ähnlich penibel erfolgen wie eine Stentim-

plantation. Hierzu sollten vorzugsweise Ballonkatheter mit 2 Markern verwendet werden und die Ballonposition im deflatierten Zustand sowohl vor als auch nach der Dehnung im Koronargefäß dokumentiert werden. Markierungen am Monitor (elektronische Markierung?) sind hilfreich. Nach Möglichkeit sollte nur eine einzige Ballondehnung erfolgen, da bei wiederholten Dehnungen nicht von einer exakten Reproduzierbarkeit der Ballonpositionierung ausgegangen werden kann und sich die Strecke des verletzten Koronarsegmentes verlängert. Die an sich erwünschte Balloneigenschaft einer möglichst guten Gleitfähigkeit ist bei der Dehnung vor geplanter Brachytherapie eher von Nachteil. Die Gleitschicht sollte vor der

Dehnung abgewischt werden. Möglicherweise sind resterilierte Ballonkatheter (eventuell auch cutting-balloons) insbesondere für In-Stent-Restenosen geeigneter. Die Bestrahlungslänge muß sowohl proximal als auch distal mindestens 5 Millimeter über das verletzte Koronarsegment hinausgehen (Vermeidung eines „geographic miss“). Bei durchgeführter Brachytherapie sollte die Indikation zur Stentimplantation zurückhaltend gestellt werden. Für Patienten mit diffuser In-Stent-Restenose kann – insbesondere bei rezidivierendem Auftreten – die intrakoronare Brachytherapie heute schon als Mittel der Wahl angesehen werden, um eine koronare Bypassoperation zu vermeiden.

Literatur

- Albiero R, De Gregorio J, Kobayashi N, Adamian M, Corvaja N, Vagheti M, Moussa I, Reimers B, Di Mario C, Colombo A (1999) Acute and 6-month follow-up results of ³²P radioactive β -emitting stent implantation in patients with CAD. The Milan BX dose-response study. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 33:20A
- Conrado JA, Lansky AJ, Saucedo JF, Popma JJ, Caldera C, Fadoul M, Gurdziel O, Waksman R (1998) Three year clinical and angiographic follow-up after intracoronary 192-Iridium radiation therapy. (abstr) *Circulation* 98:1-651
- Conrado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF (1997) Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 96:727-732
- Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Kuntz RE, Carozza JP, Garber GR, Cohen DJ (1998) Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 82: 277-284
- Eberli FR, Meier B (1998) Restenosis after angioplasty: an Achilles' heel well covered-up. *Europ Heart J* 19:976-977
- Elezi S, Kastrati A, Neumann F-J, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A (1998) Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 98:1875-1880
- Faxon DP, Buchbinder M, Cleman MW, Wilentz JR, Liprie SF, Kuntz R, Mintz GS, Popma JJ, Harrison L, Pisch J, Mehra A, Petrovich Z, Ricci N, Varkey JA (1999) Intracoronary radiation to prevent restenosis in native coronary lesions: The results of the pilot phase of the ARREST trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 33:56A
- Hehrlein C, Bode C, Hansen A, Hardt S, Brachman, Weissman NJ, Popma JJ (1999) Langzeitergebnisse der Heidelberger Pilotstudie mit radioaktiven Stents zur Verhinderung der Restenose bei Patienten nach PTCA. (abstr) *Z Kardiol* 88:24
- Höher M, Wöhrle J, Schutte C, Reske SN, Kotzerke J (1998) Intracoronary radiotherapy with liquid Rhenium-188 to prevent restenosis following balloon angioplasty – first results from a randomized trial. (abstr) *Circulation* 98:1-651-1-652
- Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB (1997) Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 96:475-483
- King SB, Klein L, Williams DO, Bonan R, Waksman R, Crocker IR (1998) The Beta Energy Restenosis Trial: Updated results and subgroup analysis. (abstr) *Circulation* 98:1-651
- King SB, Williams DO, Chougule P, Klein L, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR (1998) Endovascular β -radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 97:2025-2030
- Köster R, Hamm CW, Terres W, Koschyk DH, Reimers J, Kähler J, Meinertz T (1998) Langzeitresultate der Laser-Angioplastie von In-Stente-Stenosen. (abstr) *Z Kardiol* 87:257
- Lansky AJ, Popma JJ, Colombo A, Kuntz RE, Bailey S, Teirstein P, Ellis S, Leon MB, Moses J (1999) Follow-up angiographic comparison of the low dose vs high dose phosphorus-32 radioactive isostent. Results from expanded IRIS and Milan dose A studies. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 33:17A
- Leon MB, Teirstein PS, Lansky AJ, Moses JW, Wong C, Willerson J, Ellis S, Nawaz DM, Kereiakes D, Hermiller JB, Holmes DR, George BS, Kluck B, Kuntz RE (1999) Intracoronary gamma radiation to reduce in-stent restenosis: The Multicenter Gamma I Randomized Clinical Trial. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 33:19A
- Liermann D, Boettcher HD, Schopohl B, Jacobi V, Loercher U, Kollath J (1991) New horizons in the therapy of intimal hyperplasia after implantation of stents in peripheral vessels. (abstr) *Radiology* 181: 244
- Liermann D, Kirchner J, Bauernsachs R, Schopohl B, Böttcher HD (1998) Sieben Jahre Nachbeobachtung der Brachytherapie mit Iridium 192 zur Verhütung von Restenosen in peripheren Arterien – Eine Aktualisierung. *Herz* 23:394-400
- Meerkin D, Tardif J-C, Crocker IR, Arsenault A, Joyal M, Lucier G, King III SB, Williams DO, Serruys P, Bonan R (1999) Effects of intracoronary β -radiation therapy after coronary angioplasty. *Circulation* 99:1660-1665
- Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB (1997) Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty. *Circulation* 96:2183-2189
- Raizner AE, Oesterle S, Waksman R, Ali N, Levy G, Fitzgerald P, Serruys P, Calfee R, Lee D (1998) The Prevent Trial, a feasibility study of intracoronary brachytherapy in the prevention of restenosis: An interim report. (abstr) *Circulation* 98:1-651
- Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K, Ambrose A, Marmur JD (1998) Rotablation atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 32:1358-1365
- Silber S (1998) Restenose und intrakoronare Bestrahlung. In: Bach R, Spitzer S (Hrsg) Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie 1998. AKA-Verlag, Berlin, 101-110
- Silber S, Bauer A, von Rottkay P (1998) Intrakoronare Brachytherapie mit Stron-

- tium/Yttrium-90: Erste Erfahrungen in Deutschland (abstr) *Z Kardiol* 87:102
24. Silber S, Seidel N, Mühling H, Krischke I, Gessler B (1998) Rotablation is not the cure for diffuse in-stent-restenosis (abstr). *Circulation* 98:1-511
 25. Silber S, von Rottkay P, Gielow A, Schneider A, Bauer A, Schöfer H (1998) Intra-koronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. *Herz* 23:380-393
 26. Teirstein PS (1998) Editorial: Gamma versus beta radiation for the treatment of restenosis. *Herz* 23:335-336
 27. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB (1997) Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 336:1697-1703
 28. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Leon MB, Tripuraneni P (1999) Three-year clinical and angiographic follow-up after catheter-based intracoronary radiotherapy. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 33:56A
 29. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, Rutishauser W (1997) Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 95:1138-1144
 30. vom Dahl J, Radke PW, Haager PK, Koch K-C, Kastrau F, Reffelmann T, Janssens U, Hanrath P, Klues HG (1999) Clinical and angiographic predictors of recurrent restenosis after percutaneous transluminal rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 83: 862-867
 31. Waksman R (1997) Response to radiation therapy in animal restenosis models. *Semin Intervent Cardiol* 2:95-101
 32. Waksman R, Porrazzo MS, Chan RC, Morris NB, Sherman W, Pisch J, McDermott D, Liprie SF, Ricci NA (1999) Results from the ARTISTIC feasibility study of 192-Iridium gamma radiation to prevent recurrence of in-stent-restenosis (abstr). *J Am Coll Cardiol* 33:56A
 33. Waksman R, White L, Chan RC, Bhargava B, Parker M, Bass BG, Satler LF, Mehran R, Basalga J, Kent KM, Pichard AD, Leon MB (1999) Intracoronary beta radiation therapy for in-stent restenosis: preliminary report from a single center clinical study (abstr). *J Am Coll Cardiol* 33:19A
 34. Waksman R, White L, Chan RC, Porrazzo MS, Bass BG, Satler LF, Kent KM, Geirlach LM, Mehran R, Murphy M, Mintz GS, Leon MB (1998) Intracoronary radiation therapy for patients with in-stent restenosis: 6 month follow-up of a randomized clinical study (abstr). *Circulation* 98:1-651
 35. Weinberger J (1998) Intracoronary radiation using radioisotope solution-filled balloons. *Herz* 23:366-372