

Intrakoronares Afterloading mit dem Novoste™-System

SIGMUND SILBER

■ Einführung

Die intrakoronare Brachytherapie hat sich in Deutschland in der Behandlung der In-Stent-Restenose etabliert [3, 23]. Während in den USA, wo die intrakoronare Brachytherapie das einzige (!) von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene Verfahren zur Therapie der In-Stent-Restenose darstellt, überwiegend γ -Strahlen angewendet werden, besitzen diese in Deutschland aufgrund des erschwerten Zulassungsprozesses praktisch keine Bedeutung. Heute kann man davon ausgehen, dass die klinischen Ergebnisse der intrakoronaren Brachytherapie bei In-Stent-Restenose für γ - und β -Strahlen identisch sind [1], für De-novo-Stenosen liegen klinische Studien nur für β -Strahlen vor [3].

In Deutschland wird die intrakoronare Bestrahlung mit CE-zertifizierten Geräten heute in 75 Institutionen durchgeführt: in 58 mit dem Novoste-Beta-Cath™-System (β -Strahler: $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$), in 16 mit dem Guidant Galileo™ (β -Strahler: ^{32}P) und in einem mit dem Cordis-Checkmate™ (γ -Strahler: ^{192}Ir). Die erste mit dem Novoste™-System in Deutschland durchgeführte Behandlung fand bei uns am 19. 11. 1998 statt (Abb. 9.1), später gefolgt von der ersten Behandlung mit dem Galileo™-System in Hamburg am 21. 7. 1999 und mit dem Cordis-System in Bochum am 19. 12. 1999.

Für die mit radioaktivem ^{186}Re oder ^{188}Re gefüllten Ballonkatheter liegen keine CE-Zertifikate bzw. kommerzielle Strukturen vor, der mit der ^{32}P -Membran ausgestattete Ballonkatheter (Radiance RDX™) ist zwar CE-zertifiziert, aber derzeit in Deutschland zur Zeit nicht erhältlich. Die klinischen Ergebnisse für γ -Strahlen und das Galileo-System sowie für die radioaktiven Ballonkatheter werden an anderer Stelle in diesem Buch erörtert. Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Stand der klinischen Untersuchungen mit dem Novoste-Beta-Cath™-System übersichtlich darzustellen.



Abb. 9.1. Der erste Patient in Deutschland, der mit dem Novoste™-System behandelt wurde (19. November 1998, links im Bild R. Bonan, Montreal, Kanada, rechts S. Silber)

■ Novoste-Beta-Cath™-System

Das Konzept dieses Afterloading-Systems wurde bereits an anderen Stellen ausführlich dargestellt [9, 21, 22]. Im Wesentlichen besteht das Novoste-Beta-Cath™-System aus einem $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -Aktivitätszug, der in einem kleinen, handlichen Transportgehäuse aufbewahrt wird und über einen speziellen doppelumigen Applikationskatheter anhand einer einfachen manuellen Hydraulik in das behandelte Koronarsegment eingebracht wird (Abb. 9.2). Die 30 mm lange Strahlenquelle (die heute praktisch nicht mehr benutzt wird) besteht aus 12 einzelnen Aktivitätszylindern (= Pellets), die 40 mm lange Strahlenquelle aus 16 und die am häufigsten benutzte 60 mm lange Strahlenquelle aus 24 Pellets. Zur Vermeidung eines *geographic miss* (s. unten) müssen an den Enden jeweils 2,5 (= 1 Pellet) bzw. 5 mm (= 2 Pellets) subtrahiert werden, sodass die effektive Bestrahlungslänge z. B. der 60 mm Quelle ca. 50–55 mm beträgt. Die Dosis wird bei dem Novoste™-System als Gy im Abstand von 2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle angegeben. Die empfohlene Dosis bei De-novo-Stenosen ist 16,1 Gy bei einem Referenzgefäß $\geq 2,7$ – $\geq 3,3$ mm und 20,7 Gy bei einem Referenzgefäß von $> 3,3$ – $4,0$ mm. Diese merkwürdig erscheinenden Dosisangaben (16,1

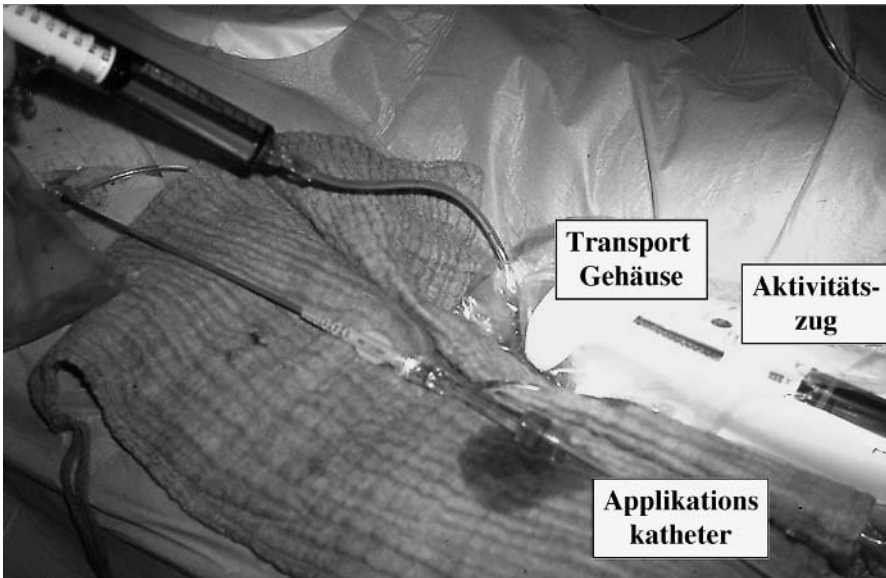


Abb. 9.2. Das Novoste-Beta-Cath™-Afterloading-System: Der $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -Aktivitätszug wird im Transportgehäuse aufbewahrt und über einen speziellen Hydraulikkatheter (Applikationskatheter) mittels Kochsalz manuell rasch in die Stenose eingebracht und wieder entfernt

bzw. 20,7 Gy) entstanden durch die im Jahre 2000 erfolgte Korrektur durch das NIST-Institut, sodass die Dosierungsangaben in den früheren Studien dementsprechend neu berechnet wurden. Für In-Stent-Restenosen werden in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser (s. oben) 18,4 bzw. 23 Gy empfohlen. Wir applizieren allerdings bei In-Stent-Restenosen unabhängig von der Gefäßgröße meist 33 Gy. Die durchschnittliche Bestrahlungszeit liegt bei 3–5 min.

Da der Applikationskatheter einen Durchmesser von 5F aufwies, waren 8F-Führungskatheter erforderlich und die Bestrahlung in kleineren Gefäßen (unter 2,7 mm) war nicht möglich bzw. das Gefäßlumen würde völlig verschließen. Aus diesem Grunde wurde jetzt das Beta-Cath-Novoste™-3,5F-System entwickelt (Abb. 9.3): Der Durchmesser der Aktivitätszylinder wurde (bei unveränderter Aktivität von 130 MBq (3,5 mCi) und unveränderter Länge (2,5 mm) von 0,64 mm auf 0,38 mm verkleinert. Ferner werden die Pellets jetzt durch einen „Mantel“ zusammengehalten, sodass der Aktivitätszug als Ganzes und nicht mehr einzelne Pellets bewegt werden. Die nominale Aktivität für die 40-mm-Strahlenquelle beträgt 2,07 GBq, für die 60-mm-Quelle 3,10 GBq. Durch die Verkleinerung der Pellets ist jetzt die Brachytherapie mit einem 6F-Führungskatheter möglich, auch können kleinere

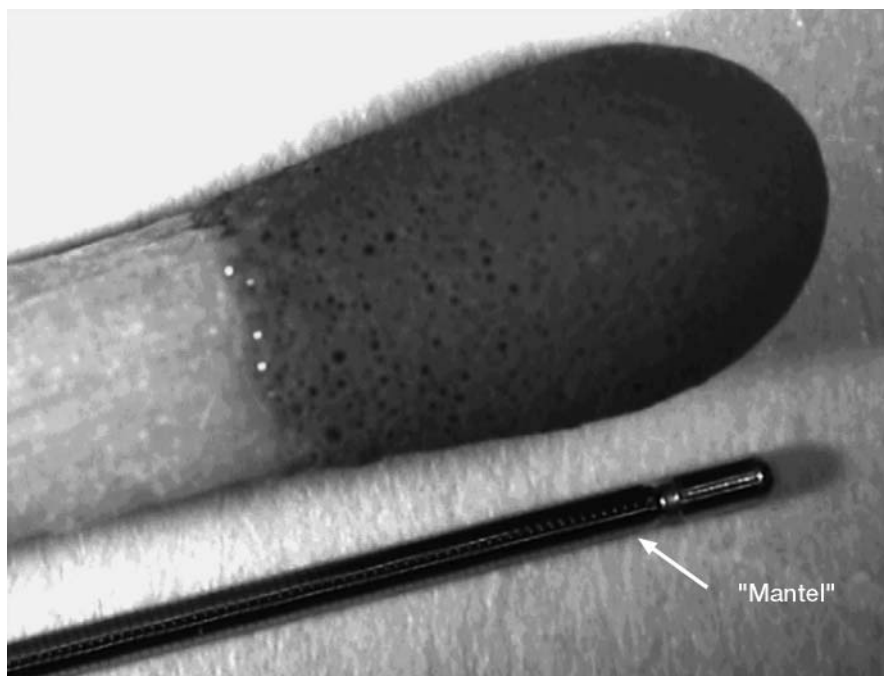


Abb. 9.3. Das neue 3,5F-Beta-Cath™-System: Die Aktivitätszüge sind verkleinert, sodass zur Brachytherapie jetzt einerseits nur noch ein 6F-Führungskatheter erforderlich ist, andererseits auch kleinere Gefäße bestrahlt werden können. Außerdem werden die Pellets jetzt von einem „Mantel“ zusammengehalten. Weitere Einzelheiten s. Text

Gefäße bestrahlt werden, ohne das Lumen zu verschließen. Für das neue 3,5F-Beta-Cath™-System gibt es noch keine publizierten Studien; alle im Folgenden vorgestellten Studien wurden mit dem 5F-Beta-Cath-System™ durchgeführt.

■ Auswahl der Studienparameter

Für klinische Studien zu Koronarinterventionen gibt es eine Vielzahl von angiographischen und klinischen Parametern. Zur Wahrung der Übersichtlichkeit sind die folgenden Parameter ausgewählt worden:

Angiographische Parameter

Das Auftreten einer angiographischen Restenose hängt von zahlreichen verschiedenen Parametern ab [7]. Die wichtigsten angiographi-

schen Prädiktoren für das Auftreten einer Restenose, insbesondere einer In-Stent-Restenose – die Gefäßgröße (Durchmesser des Referenzgefäßes) und die Stenosenlänge – sind in Tabelle 9.1 aufgeführt. Der wichtigste strahlentherapeutische Parameter für die Reduktion der Restenose ist die Dosis (s. Tabelle 9.1).

Als klassischer Parameter der quantitativen Koronaranalyse (QCA) dient die sog. „binäre“ Restenoserate, d.h. eine Lumeneinengung $\geq 50\%$. Die intrakoronare Brachytherapie stellt jedoch für diesen klassischen Parameter einen Sonderfall dar: Während bei der klassischen PTCA (mit und ohne Stentimplantation) die Restenose am Ort der ursprünglichen Lumeneinengung auftritt, kann es bei einer Brachytherapie trotz eines guten Ergebnisses am Ort der ursprünglichen Engstelle (ursprünglicher MLD = minimaler Lumendurchmesser) an den Enden der Bestahlungsquellen zum Auftreten neuer (!) Stenosen kommen (sog. Kanteneffekt, *edge effect*, *candy wrapper* [11, 17]). Hierdurch kann zwar die Restenose am Ort der ursprünglichen Stenose signifikant vermindert sein, die Restenose im gesamten bestrahlten Gefäß aber das Gesamtergebnis beeinflussen. Aus diesem Grunde ist es von essenzieller Bedeutung und für viele Leser zunächst verwirrend, wenn – wie in Tabelle 9.2 – zwei Werte für die Restenose angegeben werden: die Restenoserate am Ort der ursprünglichen Engstelle (MLD) und die Restenoserate im längsten analysierten Segment (LAS). Auf eine Darstellung detaillierter QCA-Parameter wie MLD, LL (*late loss*) und LLI (*Late-loss-Index*) wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Klinische Parameter

Für das Wohlbefinden der Patienten ist die binäre Restenoserate von untergeordneter Bedeutung; so kann die Restenoserate durchaus hoch sein, aber die Patienten in ihrem Alltag nicht beeinträchtigen (z. B. eine 55%ige Restenose ohne hämodynamische Bedeutung). Für die Patienten entscheidend ist vielmehr ein erneuter Eingriff am Zielgefäß (TVR: *target vessel revascularisation*), der entweder anhand einer erneuten Koronarintervention (PTCA oder allgemein PCI) oder als Bypass-Operation (CABG) vorgenommen wird. TVR wird daher auch „klinische Restenose“ genannt. Eine Unterscheidung der TVR in „klinisch gesteuert im eigentlichen Sinne“ (bei Angina pectoris und/oder objektivem Ischämienachweis) und „angiographisch gesteuert“ (lumenologische Indikation) wäre wünschenswert, wird aber in den Publikationen meist nicht getrennt aufgeführt. Auf eine Listung des TVF (*target vessel failure*), also die TVR einschließlich der prozeduralen

Tabelle 9.1. Charakterisierung und Ausgangsdaten der klinischen Brachytherapie-Studien mit dem Novoste™-System: Länge: Stenosenlänge, Durchmesser: Durchmesser des Referenzgefäßes, ISR: In-Stent-Restenose, CB: Cutting-Balloon, weitere Einzelheiten s. Text

Studie	Patientenanzahl gesamt	Patientenanzahl		Anzahl der Zentren		Design		Einschlusslänge [mm]	Mittlere Länge [mm]	Einschluss-Durchmesser [mm]	Mittlerer Dosis durchmesser [mm]	Mittlerer Dosis [Gy]	Nachbeobachtung (Monate)
		Kontrolle	Brachytherapie	Single-zenter	Multi-zenter	randomisiert/doppelblind	offen						
1. In-Stent-Restenose													
START [15]	476	232	244	–	50	X	–	Mit 20 mm Ballon	16,3	2,7–4,0	2,76	18,4 2,7 ≤ 3,3 23 > 3,3 ≤ 4,0	8
START-40 [12]	207	–	207	–	22	–	X	Mit 20 mm Ballon	17,4	2,7–4,0	2,77	18,4 2,7 ≤ 3,3 23 > 3,3 ≤ 4,0	8
RENO-alle ISR [24]	878	–	878	–	46	–	X	–	19,4	–	–	–	–
RENO-ISR + CB [4]	116	–	116	–	46	–	X	–	17,6	–	3,25	20,4 ± 3,2	6
CB eigene Daten [20]	130	–	130	X	–	–	X	–	24	–	3,04	24 ± 4	6
Lausanne [13]	37	–	37	X	–	–	X	–	14,6	–	2,9	18,0 ± 2,2	6

2. De-novo-Stenose

BERT 1.5 [8]	78	–	78	–	4	–	X	15	10,7	2,5–3,5	2,75	12–16	6
BRIE [16]	149	–	149	–	9	–	X	Maximaler Stent 22 mm	11,1	2,7–4,0	3,06	14–18	6
BETACATH [10]	1455	711	744	–	59	X	–	Maximaler Stent 22 mm	11,9–12,8	2,7–4,0	2,98–3,09	16,1 \geq 2,7, \leq 3,3 20,7/ $>$ 3,3, \leq 4,0	8

3. In-Stent-Restenose und De-novo-Stenose:

RENO Register [24]	1098	–	1098	–	46	–	X	–	19 \pm 12	–	3,2 \pm 0,5	18,8 \pm 3,2	6
--------------------	------	---	------	---	----	---	---	---	-------------	---	---------------	----------------	---

Erfolgsrate, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet (zumal TVF und TVR meist parallel gehen).

Unter MACE (*major adverse cardiac events*) versteht man die Summe von PCI-TV, CABG-TV und aller unerwünschten kardialen Ereignisse, wie z. B. Herzinfarkt, instabile Angina pectoris oder Herztod. MACE ist somit der härteste und wichtigste Parameter für den klinischen Verlauf (Tabelle 9.2).

■ Studien im Einzelnen

Mit dem Novoste-SystemTM wurden insgesamt 3630 Patienten in publizierten Studien behandelt, 2687 hiervon bestrahlt (s. Tabelle 9.1). In den beiden mit dem Novoste-SystemTM durchgeführten plazebokontrollierten Studien (Scheinbestrahlung der Kontrollgruppe) war der Effekt am Ort der ursprünglichen maximalen Lumeneinengung (MLD) sowohl bei In-Stent-Restenosen als auch bei De-novo-Stenosen (unabhängig von einer neuen Stentimplantation) signifikant (s. Tabelle 9.2). Während der Randeffect bei In-Stent-Restenosen nicht so ausgeprägt war und die Signifikanz erhalten blieb, ging sie bei De-novo-Stenosen verloren (s. Tabelle 9.2).

BERT-Studienreihe

Die erste klinische Anwendung des Beta-CathTM-Systems erfolgte in der in Atlanta durchgeführten BERT (*Beta Energy Restenosis Trial*)-single-center-Studie [9]. Eingeschlossen wurden 23 Patienten mit De-novo-Stenosen, einer Länge ≤ 15 mm und einem Gefäßdurchmesser von 2,5–3,5 mm. Als Dosierungen wurden 12, 14 und 16 Gy gewählt. Die Restenoserate im Gesamtsegment betrug 15%, die 1-Jahres-TV lag bei 17,7%. Erweitert wurde diese Studie dann durch Miteinbeziehung von Patienten aus Washington, Montreal und Rotterdam (BERT 1.5 [8], s. Tabellen 9.1 und 9.2).

BETA-CATH-Studie

Die BETA-CATH-Studie ist die größte jemals durchgeführte Brachytherapie-Studie. Ziel war die Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit der 30-mm-Strahlenquellen bei De-novo-Stenosen und Restenosen ohne Stent. Primärer Endpunkt der Sicherheit war MACE, primärer Endpunkt der Wirksamkeit TVR. Sekundärer Endpunkt der Sicherheit war die Entwicklung von Koronaraneurysmen [2] und für die Wirk-

Tabelle 9.2. Ergebnisse der klinischen Brachytherapie-Studien mit dem Novoste™-System: MLD: Ort des ursprünglichen minimalen Lumendurchmessers, LAS: längstes analysiertes Koronargefäßsegment, TVR: Revaskularisation des Zielgefäßes (*target vessel revascularization*), MACE: Summe aller relevanter kardialer Ereignisse (*major adverse cardiac events*) wie Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris und TVR wie erneute Koronarintervention oder Bypass-Operation. Ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,05$) ist durch ein * gekennzeichnet. Weitere Einzelheiten siehe Tabelle 9.1 und Text

Studie	Angiographische Restenose (am MLD)		Angiographische (Re)Stenose (im LAS)		Klinisch relevante (Re)stenose (TVR)		MACE	
	Kontrolle	Brachytherapie	Kontrolle	Brachytherapie	Kontrolle	Brachytherapie	Kontrolle	Brachytherapie
1. In-Stent-Restenose								
START [15]	41,2	14,2*	45,2	28,8*	24,1	16*	25,9	18*
START-40 [12]	–	15,5	–	25,3	–	15,9	–	19,3
RENO-alle ISR [24]	–	–	–	23,7	–	15,4	–	17,7
RENO-ISR+CB [4]	–	–	–	17,5	–	10,2	–	10,8
CB eigene Daten [20]	–	–	–	21	–	12	–	14
Lausanne [13]	–	10	–	23,3	–	19,4	–	27,7
2. De-novo-Stenose								
BERT 1.5 [8]	–	16,7	–	24,4	–	14,1	–	–
BRIE [16]	–	9,9	–	33,6	–	15,4	–	28,2
BETACATH [10] Ballon	34,3	21,4*	36,0	31,0	17,0	12,3	20,4	14,2
Stent	31,5	22,4*	34,1	44,3	14,7	22,6*	17,4	27,9*
3. In-Stent-Restenose und De-novo-Stenose								
RENO Register [24]	–	–	–	24,5	–	16,6	–	18,7

samkeit MLD, LL und binäre Restenoserate. Zwischen Juli 1997 und September 1999 wurden in 59 Zentren (USA, Kanada und Europa) 1455 Patienten eingeschlossen. Wesentliche Einschlusskriterien waren De-novo-Stenose oder (bis zur 2.) Restenose ohne Stent mit über 50%iger Lumeneinengung (visuell), Angina pectoris und/oder objektiver Ischämienachweis sowie Intervention an nur einem Nativgefäß an nur einer Stenose, die mit einem 20 mm langen Ballon behandelbar sein musste. Wesentliche Ausschlusskriterien waren Myokardinfarkt innerhalb der letzten 72 h, innerhalb der letzten 30 Tage vorausgegangene PTCA, weitere PTCA innerhalb der folgenden 60 Tage vorgesehen, geplante Mehrgefäßintervention, zusätzliche Verwendung ablativer Verfahren (Rotablator, Laser, Atherektomie), LVEF (linksventrikuläre Auswurffraktion) < 30%, sowie ein bei der Intervention aufgetretenes größeres Dissekat oder Thromben. Ergebnisse: Koronaraneurysmen traten nicht auf, weitere Einzelheiten gehen aus den Tabellen 9.1 und 9.2 hervor.

BRIE-Studie

Die BRIE-Studie (*Better Radiation In Europe*) wurde zwischen Juli 1998 und Juni 1999 in 9 europäischen Zentren durchgeführt. Wesentliche Einschlusskriterien waren objektivierbare Ischämie, bis zu 2 De-novo- oder Restenosen (ohne Stent) in unterschiedlichen nativen Koronargefäßen, die mit einem 24-mm-Ballon bzw. einer maximalen Stentlänge von 22 mm behandelbar sein mussten. Relevante Ausschlusskriterien waren instabile Angina pectoris oder akuter Herzinfarkt sowie In-Stent-Restenose, Bifurkationsläsionen und Gefäßverschlüsse. Bei 123 Patienten wurden die PCI und Brachytherapie in einem einzigen Gefäß, bei 26 Patienten in zwei Gefäßen in einer Sitzung durchgeführt. Insgesamt wurden 175 Gefäße behandelt. In der Eingefäßgruppe wurden 48 Gefäße mittels Ballonangioplastie und 75 mit zusätzlicher Stentimplantation, in der Zweigefäßgruppe 14 mit Ballon allein und 38 mit zusätzlichen Stents behandelt. Weitere Einzelheiten und Ergebnisse sind den Tabellen 9.1 und 9.2 zu entnehmen.

START-Studie

Die START-Studie (*Stents And Radiation Therapy*) war der Durchbruch für die Therapie der In-Stent-Restenose mit β -Strahlen. Zwischen September 1998 und Mai 1999 wurden 476 Patienten in 50 Zentren in den USA, Kanada und Europa eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Sicherheit war MACE, primärer Endpunkt der Wirksamkeit

TVR. Sekundärer Endpunkt für die Sicherheit war die Entstehung von Koronaraneurysmen und für die Wirksamkeit angiographische Parameter (binäre Restenoserate, MLD, LL). Die wichtigsten Einschlusskriterien waren Angina pectoris und/oder objektive Belastungsischämie, eine einzige In-Stent-Restenose in Nativgefäßen, ablativ Verfahren (z. B. Rotablation) waren – im Gegensatz zur BETA-CATH-Studie – gestattet, eine erneute Stentimplantation sollte nur mit Zurückhaltung erfolgen. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren Myokardinfarkt innerhalb von 72 h, eine innerhalb von 30 Tagen vorausgegangene PTCA oder eine innerhalb der nächsten 60 Tage vorgesehene PTCA eines anderen Gefäßes, Mehrgefäßintervention, LVEF unter 30%, a priori Absicht einer zusätzlichen Stentimplantation oder der Gabe eines Glykoprotein-IIa/IIb-Rezeptor-Hemmers sowie eine vorausgegangene Bestrahlung im Brustbereich. Weitere Einzelheiten und Ergebnisse sind in den Tabellen 9.1 und 9.2 aufgelistet.

START-40

In der START-Studie (jetzt auch START-30 genannt) wurden fast ausschließlich die 30 mm langen Strahlenquellen verwendet. Ziel der START-40-Folgestudie war es festzustellen, ob die Ergebnisse durch Verwendung einer längeren Strahlenquelle (40 mm) bei einer vergleichbaren Patientenpopulation verbessert werden können, da der Sicherheitsabstand zur Vermeidung eines *geographic miss* größer ist (s. oben). Zwischen Juni 1999 und Februar 2000 wurden in 22 Zentren (USA und Europa) 207 Patienten (ohne Kontrollgruppe) eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war klinisch (*target vessel failure* = TVF nach 8 Monaten), die sekundären Endpunkte waren angiographisch, die Sicherheitsendpunkte die gleichen wie in START-30. Die Patientengruppen waren überwiegend vergleichbar, allerdings war das mittlere Patientenalter in START-40 signifikant höher als das in START-30 (64,4 vs. 61,5 J). Auch war in START-40 der Anteil an Patienten mit instabiler Angina pectoris von 85% signifikant höher als der in START-30 mit 73,8% und es hatten signifikant mehr Patienten in START-40 eine rezidivierende In-Stent-Restenose. Weitere Einzelheiten bzw. Ergebnisse sind den Tabellen 9.1 und 9.2 zu entnehmen.

RENO-Register und eigene klinische Erfahrungen

Ziel des RENO-Registers war es, die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste-System in der Routinebehandlung von De-novo-Stenosen, Restenosen

ohne Stent und In-Stent-Restenosen koronarer Nativgefäße zu untersuchen. Zwischen April 1990 und September 2000 wurden in 46 europäischen Zentren 1098 konsekutive Patienten aufgenommen. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug $6,3 \pm 2,4$ Monate mit einer Vollständigkeit von 98,8%. Das mittlere Patientenalter betrug $62,0 \pm 10,2$ Jahre bei einem Männeranteil von 76,5%. Eine instabile Angina pectoris lag bei 26,9% der Patienten vor, bei 23,5% ein Diabetes mellitus. In 77,7% der Fälle wurde eine In-Stent-Restenose und in 17,7% eine De-novo-Läsion behandelt. Eine Mehrgefäßbestrahlung wurde in 6,2% durchgeführt, ein neuer Stent in 29,6% implantiert. Die prozedurale Erfolgsrate betrug 95,9%. Weitere Einzelheiten sowie die Ergebnisse gehen aus den Tabellen 9.1 und 9.2 hervor.

Die Subgruppen-Analysen der Patienten mit In-Stent-Restenose sind ebenfalls in den Tabellen 9.1 und 9.2 aufgeführt. Von den 878 Patienten mit In-Stent-Restenose wurden 116 mit einem Cutting-Balloon vorbehandelt. Hier zeigte sich ein Trend zu verbesserten Langzeitergebnissen mit geringerer angiographischer Restenoserate sowie geringeren TVR und MACE. Auch wenn dies keine randomisierten Daten sind, könnte dies möglicherweise als Ausdruck einer Verringerung bzw. Vermeidung des *geographic miss* gesehen werden, da der Cutting-Balloon gerade in den häufig glatten In-Stent-Restenosen nur selten und wenig „verrutscht“. Unsere eigenen Erfahrungen an 130 Patienten mit kombinierter Anwendung von Cutting-Balloon und Brachytherapie bei In-Stent-Restenose haben die gleiche Tendenz [20] (s. Tabellen 9.1, 9.2).

■ Limitationen der intrakoronaren Brachytherapie

Neben der erschwerten Verfügbarkeit (Zulassungsprozess, Anwesenheit, zeitliche Abstimmung mit Strahlentherapeuten und Medizinphysikern) ist als klinisch relevante Limitation der Kanteneffekt und das mögliche Auftreten später Stentthrombosen zu nennen. Der Kanteneffekt kommt im Wesentlichen durch die Kombination der PTCA-induzierten Gefäßverletzung (insbesondere bei Stentimplantation) mit unterdosierter Bestrahlung zustande. Da jede Bestrahlungsquelle an den beiden Enden einen Dosisabfall aufweist, muß die Strahlenquelle ausreichend lang gewählt werden, um einen „Sicherheitsabstand“ von ca. 5 mm an jedem Ende zu garantieren. Da diese Grundregel anfangs nicht bekannt war, führte das letztlich durch das Studienprotokoll vorgegebene *geographic miss* zu den enttäuschenden Ergebnissen der kontrollierten BETA-CATH-Studie und des BRIE-Registers (s. Tabelle

9.2). Vielleicht basiert auch der Trend zu besseren Ergebnissen bei Verwendung des Cutting-Balloons in der Brachytherapie auf der möglichst weitgehenden Reduktion des *geographic miss* durch Vermeidung einer unnötigen Verletzungslänge (s. oben).

Stentthrombosen treten auch ohne Brachytherapie trotz optimaler Antiaggregation auf, sind jedoch mit einer Häufigkeit von ca. 1% selten. In der Anfangszeit der intrakoronaren Brachytherapie gab es allerdings erhöhte Stentthromboseraten von 4–15%, die darüber hinaus auch noch relativ spät, d.h. Monate nach der Behandlung auftraten [27]. Im Laufe der Zeit wurde klar, dass eine verlängerte Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel erforderlich ist. Während häufig empfohlen wird, die zusätzliche Clopidogrel-Gabe bei Brachytherapie ohne neue Stentimplantation für 6 Monate und bei Brachytherapie mit neuer Stentimplantation für 12 Monate zu verabreichen [26], ist eine grundsätzliche Gabe von Clopidogrel für mindestens 1 Jahr aufgrund erster Ergebnisse des IST-Registers [19] und der erst kürzlich vorgetragenen WRIST-12-Studie [25] vorzuziehen. Immerhin war bei verlängerter Clopidogrel-Gabe sowohl bei In-Stent-Restenosen (START) als auch bei De-novo-Stenosen (BETA-CATH) kein Unterschied mehr zwischen Placebo und Brachytherapie zu beobachten (Abb. 9.4).

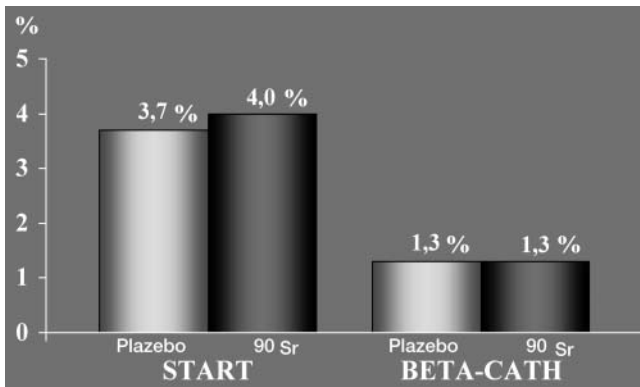


Abb. 9.4. Häufigkeit von Gefäßverschlüssen nach 8 Monaten in den START- und BETA-CATH-Studien: Unter verlängerter Clopidogrel-Gabe (zusätzlich zu ASS) bestand in beiden Studien kein Unterschied mehr zwischen den Patienten mit und ohne Brachytherapie

■ Zukunft der intrakoronaren Brachytherapie

Obwohl die intrakoronare Brachytherapie das erste interventionelle Verfahren darstellt, welches seine Effektivität in der Therapie der In-Stent-Restenose bewiesen hat, wird sie schon heute durch das Aufkommen der mit antiproliferativen Substanzen beschichteten Stents in Frage gestellt: So fand sich in den 3 randomisierten, plazebokontrollierten Multizenterstudien RAVEL (Rapamycin = Sirolimus, mit Trägerschicht [18]) eine Restenoserate von 0%, ebenso in der TAXUS-I-Studie (Paclitaxel = Taxol, mit Trägerschicht [5]) eine Restenoserate von 0% und in der ASPECT-Studie in der höheren Dosierung (Paclitaxel = Taxol, ohne Trägerschicht [14]) eine Restenoserate von 4%. Einschränkung muss gesagt werden, dass Langzeitergebnisse für diese Stents nur vereinzelt vorliegen und lange Stenosen sowie Bifurkationsstenosen (also Konstellationen mit erhöhtem Restenoserisiko) bislang nicht in solchen Studien untersucht wurden. Obwohl zwischenzeitlich die intrakoronare Brachytherapie gezeigt hat, dass sie unter Beachtung des *geographic miss* durchaus eine signifikante Reduktion der Restenose auch bei De-novo-Stenosen erzielen kann [6], dürfte die Zukunft der Behandlung von De-novo-Stenosen wohl den antiproliferativen Stents gehören. Inwieweit die intrakoronare Brachytherapie ihren Stellenwert bei der Behandlung der In-Stent-Restenose behaupten kann, bleibt von den zu erwartenden Ergebnissen der antiproliferativen Stents bei Implantation in In-Stent-Restenosen abhängig (TAXUS-III). Unabhängig hiervon ist die Frage der Finanzierung antiproliferativer Stents ungeklärt, sodass auch in Zukunft mit einem festen Platz der intrakoronaren Brachytherapie in der Behandlung von In-Stent-Restenosen in den "klassischen Stents" zu rechnen ist.

■ Zusammenfassung

Das intrakoronare Afterloading ist das erste und bislang einzige interventionelle Verfahren, welches eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der In-Stent-Restenose bewiesen hat. Somit ist die intrakoronare Brachytherapie der In-Stent-Restenose heute als *evidence based medicine* anzusehen. Aufgrund fehlender Kenntnis über die Bedeutung der Länge der Strahlenquelle (*geographic miss*) hat sich die Brachytherapie zur Verhinderung einer Restenose bei De-novo-Läsionen bislang nicht bewährt. Der zukünftige Stellenwert der intrakoronaren Brachytherapie wird von den Langzeitbeobachtungen der neuen antiproliferativen Stents bei De-novo-Stenosen und In-Stent-Restenosen sowie deren Finanzierung abhängen.

■ Literatur

1. Brenner DJ, Miller RC (2001) Long-Term Efficacy of Intracoronary Irradiation in Inhibiting In-Stent-Restenosis. *Circulation* 103:1330–1332
2. Condado 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
3. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U (2001) Positionspapier zur Intrakoronaren Brachytherapie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z Kardiol* 90:875–880
4. Eeckhout E, Roguelov C, De Benedetti E, Coucke P, Silber S, Colombo A, Heuer H, Kuck KH, Schofer J, Bonan R (2001) Treatment of in-stent-restenosis by combining cutting balloon angioplasty and vascular brachytherapy: a report from the RENO registry. *Eur Heart J* 22:390
5. Grube E, Silber S, Hauptmann KE (2001) TAXUS I: Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of NIRx™ Stents Coated with Paclitaxel in a Polymer Carrier in De-Novo Coronary Lesions Compared with Uncoated Controls. *Circulation* 104:II-463
6. Höher M, Kotzerke J, Wöhrle J, Wohlfrom M, Grebe O, Hanke H, Kochs M (2001) Intracoronary β -irradiation with liquid rhenium-188 to prevent restenosis following angioplasty of de-novo and restenotic lesions – results from the randomized ECRIS II trial. *Eur Heart J* 22:Suppl 5
7. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F-J (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 30:1428–1436
8. King III SB, Klein JL, Williams DO, Bonan R, Waksman R, Crocker IR (1998) The Beta Energy Restenosis Trial: Updated Results and Subgroup Analysis. *Circulation* 98:I-651
9. King III SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstaed R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR (1998) Endovascular β -Radiation to Reduce Restenosis After Coronary Balloon Angioplasty. Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 97:2025–2030
10. Kuntz RE, Speiser B, Joyal M, Bonan R, Arseneault A, Neiss G, Cox D, Kirsch M, Laskey W, Suntharalingham M, Wilmer C, Brown C, Schwaibold F, Silber S, von Rottkay P, Fischman D, Savage M, Pocock S, Abdalla M for the Beta-Cath™ System Trial Investigators (2000) Clinical and Angiographic Outcomes After Use of Sr-90 Beta Radiation for the Treatment of De Novo and Restenotic Coronary Lesions. late breaking clinical trials, 73. Jahrestagung des AHA, New Orleans, LA, November 2000
11. Lansky AJ, Mehran R, Hill L, Crocker IR, Speiser B, Teirstien P, Bass TA, Silber S, Rutherford BD, Cox DA, Laskey WK, Kuntz RE, Bonan R (2000) The Edge Effect: The Impact of Vessel Injury and Dose Fall-Off after Treatment of In-Stent-Restenosis with Sr-90 Radiation. Results from the Start Trial. *Circulation* 102:II-669, 2000
12. Laskey W (2000) The START-40 study, Symposiumsreferat, 73. Jahrestagung des AHA, New Orleans, LA, November 2000

13. Latchem DR, Urban P, Goy JJ, de Benedetti E, Pica A, Coucke P, Eeckhout E (2000) Beta-Radiation for Coronary In-Stent-Reestenosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 51:422–429
14. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Kim JJ, Hong MK, Lee CW, Cho SY, Jang YS, Choi DH, Lau CPP, Lam R, Wang Y (2001) The Clinical Effectiveness of Paclitaxel-Coated Coronary Stents for the Reduction of Restenosis in the ASPECT-Trial, *Circulation* 104:II-464
15. Popma J, Heuser R, Suntharalingham M, Teirstein P, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Lansky AJ, Bonan R, Kuntz RE for the START Investigators (2000) Late clinical and angiographic outcomes after use of Sr-90/Y-90 beta radiation for the treatment of in-stent restenosis. Results from the stents and radiation therapy (START) trial. Late breaking clinical trials, 49. Jahrestagung des ACC, Anaheim, CA, März 2000
16. Serruys PW, Bonnier J, Urban, Wijns W, Vandormael M, Doerr R, Silber S, Sianos G, Burette B, Dries W (2000) Safety and Performance of 90-Strontium for Treatment of De Novo and Restenotic Lesions. The BRIE Trial (Beta Radiation in Europe). *Circulation*, 102:II-750
17. Serruys PW, Kay IP (2000) I Like the Candy, I Hate the Wrapper. The 32P Radioactive Stent. *Circulation* 101:3–7
18. Serruys PW, Morice MC, Sousa JE, Fajadet J, Perin M, Ben Hyashi E, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Bode C (2001) The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de-novo native coronary artery lesions. *EJH* 22:484, Abstract
19. Silber S, Brockhoff C, Doerr R, Mügge A, Krischke I, v Rottkay P (2001) Notwendigkeit für die einjährige Gabe von Clopidogrel zur Vermeidung später Stentthrombosen nach intrakoronarer Brachytherapie: Erste Ergebnisse des Deutschen IST-Registers. *Z Kardiol*, 90:34
20. Silber S, Krischke I, Tourlakidou S, v Rottkay P, Schneider A, Bauer A (2001) Kombinierte Anwendung von Brachytherapie und Cutting-Balloon zur Therapie rezidivierender In-Stent-Restenosen. *Z Kardiol*, 90:313
21. Silber S, v Rottkay P, Gielow A, Schneider A, Bauer A, Schöfer H (1998) Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. *Herz* 23:380–393
22. Silber S, v Rottkay P, Lössl L, Schneider A, Seidel N, Tourlakidou S, Krischke I, Geßler B, Naser K, Bauer A (2000) Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem NovosteTM-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien. *Z Kardiol* 89:323–329
23. Silber S (1999) Intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: aktueller klinischer Stand. *Dtsch Med Wschr* 154:1491–1495
24. Urban P, Colombo A, Eeckhout E, Baumgart D, Silber S, Kuck KH, Heuer H, Bonan R, Serruys P (2001) Clinical application of intracoronary beta brachytherapy using Sr/Y90 source trains the European surveillance registry with the Novoste beta-cath system. *Eur Heart J* 22:Suppl 4
25. Waksman R, Ajani AE, Kim HS, Claus D, Taffe M, Deible R, Pinnow E, Wu H, Lindsay J (2001) Twelve versus Six Months of Clopidogrel to Prevent Late Total Occlusion after Gamma Radiation Therapy for In-Stent Restenosis: WRIST 12 vs WRIST PLUS, *Circulation* 104:II-577
26. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LE, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J (2001) Prolonged Antiplatelet Therapy to Prevent Late Thrombosis After Intra-

- coronary γ -Radiation in Patients With In-Stent Restenosis. Washington Radiation for In-Stent-Reestenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 103:2332–2335
27. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB (2000) Late Total Occlusion After Intracoronary Brachytherapy for Patients With In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 36: 65–68