

Intrakoronare Brachytherapie zur Restenoseverhinderung nach perkutanen transluminalen Koronarinterventionen

S. Silber, M. Haude

1

Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen

F. Vogel, H. Scholz

7

Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen

Teil 11: Phytopharmaka

W. Kämmerer

20

Die Rolle der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse bei Sepsis und kritischer Krankheit

C. Marx

23

Neue Therapieansätze beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom

F. Mayer, L. Kanz, C. Bokemeyer

28

Qualitätsmanagement im Krankenhaus

Teil 2

T. Weiler, W. Kämmerer, A. Bach

31

Kasuistik: Akutes Skrotum – einmal anders!

E. Lausch, M. Fisch, R. Beetz

36

Surviving Sepsis Campaign

38

Internet – Tips und nützliche Adressen

42

Aktuelles

44

Intrakoronare Brachytherapie zur Restenoseverhinderung nach perkutanen transluminalen Koronarinterventionen

S. Silber, M. Haude

Zusammenfassung

Die postinterventionelle Restenosierung nach perkutanen transluminalen Koronarinterventionen stellt heute immer noch eine der Hauptlimitationen dar. Die intravaskuläre Bestrahlung, auch Brachytherapie genannt, wurde zur Hemmung der neointimalen Proliferation entwickelt, um hiermit eine Reduktion der Restenosieraten zu bewirken, die in der klinischen Routine heute immer noch zwischen 20 und 40% liegen. Zwischenzeitlich liegen insgesamt 12 Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien vor, davon 7 bei In-Stent-Restenose, zwei bei De-novo-Stenosen (oder Restenosen ohne Stentimplantation) und drei mit gemischten Populationen unter Berücksichtigung aller Stenostypen. Metaanalytisch wurden in diesen 12 Studien 1.676 Patienten den Placebo- und 1.794 den Brachytherapiegruppen zugeordnet. Als Einschlusskriterium für die Gefäßgröße wurde ein Bereich von 2,4–5,5 mm und In-Stent-Restenosenlängen zwischen < 20 mm und ≤ 80 mm bei In-Stent-Restenosen angewendet, um einen entsprechenden Studieneinschluß zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieser Studien konnten in den Kontrollgruppen Restenosieraten im längsten analysierten Koronarsegment von 45–68,8% im Vergleich zu 21–53,5% in den entsprechenden Brachytherapiegruppen aufzeigen. Entsprechend fanden sich neuerliche Revaskularisationsmaßnahmen bei 24,1–67,6% in den Kontrollgruppen und 16–41,7% in den Brachytherapiegruppen. Ähnlich gute Ergebnisse für die Brachytherapie

konnten in den prospektiv-randomisierten Studien bezüglich De-novo-Stenosen nicht in dem Maße aufgezeigt werden. Grund hierfür war, daß insbesondere ein ausgeprägtes „geographic miss“, das heißt ein Mißverhältnis zwischen Bestrahlungsareal und zuvor angioplastisch behandeltem Areal auftrat. Patienten ohne dieses „geographic miss“ zeigten auch für die Brachytherapie von De-novo-Stenosen positive Ergebnisse. Späte Stentthrombosen nach Brachytherapie von In-Stent-Restenosen fanden sich in älteren Studien in 4–15% der Fälle. Durch eine prolongierte einjährige aggravierte Antiaggregationstherapie mit Azetylsalizylsäure und Clopidogrel sowie die Verwendung längerer Strahlenquellen konnte die Inzidenz dieser Komplikationen in einen Bereich um 2% gesenkt werden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser prospektiv-randomisierten Studien muß die Brachytherapie heute als Therapie der Wahl in der Behandlung von In-Stent-Restenosen angesehen werden. Inwieweit sie eine Behandlungsrolle bei De-novo-Stenosen spielen wird, bleibt in Anbetracht der mittlerweile verfügbaren anti-proliferativ beschichteten Stents fraglich.

Einleitung

Die Restenosierung nach perkutanen transluminalen Koronarinterventionen beruht auf zwei unterschiedlichen Mechanismen.²⁷ Zum einen kommt es im Anschluß an eine Ballondilatation

durch elastische Rückstellkräfte des Gefäßes zu einem unmittelbaren Lumenverlust, der durch ein zusätzliches negatives Remodeling mit Gefäßschumpfung zum chronischen Lumenverlust nach Intervention beitragen kann. Der andere zur Restenose führende Mechanismus ist eine Neointimaprolieration, welche die reparative Antwort der Gefäßwand auf Interventionen, wie Ballondehnung, Stentimplantation, Atherektomie, Laserangioplastie oder Rotablation darstellt. Je überschießender diese Neointimaprolieration ausfällt, um so höher ist die Restenoserate.

Diverse Versuche einer medikamentösen Therapie der Restenoseentwicklung aufgrund einer überschießenden Neointimaprolieration sind jedoch gescheitert.^{4,24,34,49} Aus diesem Grund wurde die intrakoronare Brachytherapie als eine weitere Option der Restenosenlimitierung herangezogen. Die im Rahmen der Brachytherapie von den radioaktiven Isotopen ausgestrahlte Energie entfaltet ihre Mitosehemmung durch Unterbrechung beider DNA-Stränge.^{13,30} Hierdurch wird einerseits die Proliferation glatter Muskelzellen sowie die Intimahyperplasie gehemmt, andererseits scheint jedoch die proliferationshemmende Wirkung auf die Adventitia (evtl. auch einschließlich einer Apoptosewirkung) ebenfalls zu einer echten Gefäßweiterung (einem positiven Remodeling) zu führen.

Experimentelle Grundlagen

Im Tiermodell am Schwein konnte Mitte der 1990er Jahre erstmals eine signifikante Hemmung der Proliferation nach Strahlentherapie gezeigt werden.^{56,64} So wurde unter Gamma-Bestrahlung mit Iridium-92 (20 Gy) sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten eine hochsignifikante Reduktion der maximalen Intimafläche dokumentiert.⁶⁵ Ähnliche Effekte konnten auch tierexperimentell für Beta-Strahlen (Strontium/Yttrium-90, mit 14 oder 28 Gy) nachgewiesen werden.⁵⁷ Histologisch zeigte sich zwei Wochen nach der Bestrahlung eine signifikant erniedrigte Myofibroblastenaktivität in der Adventitia. Inwieweit ein zusätzlicher apoptotischer Effekt eine Rolle spielt, bleibt weiterhin Inhalt der Diskussion.¹⁷ Aufgrund dieser positiven tierexperimentellen Befunde

wurden auch Beta-Strahlen emittierende radioaktive Stents entwickelt,^{16,48,62} die jedoch wegen ausgesprochener Kanteneffekte mit konsekutiver Restenosierung keine klinische Verbreitung gefunden haben.

Isotope und Geräte zur klinischen intrakoronaren Strahlentherapie

Radioaktive Isotope

Trotz aller grundsätzlichen und theoretischen Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile von Gamma- vs. Beta-Strahlen scheinen die vorliegenden klinischen Ergebnisse keine unterschiedliche Wirksamkeit aufzuzeigen. Daher spielen bei der Entscheidung pro „Gamma- oder Beta-Strahlen“ im wesentlichen strahlenschutztechnische Aspekte eine besondere Rolle. Aus diesem Grund haben in Deutschland, bis auf eine temporäre Anwendung der Gamma-Brachytherapie in einem Katheterlabor, zur intrakoronaren Strahlentherapie lediglich Beta-Strahler Verwendung gefunden.

Tabelle 1 faßt die in der klinischen Brachytherapie angewendeten Isotope mit ihren wichtigsten Charakteristika zusammen.

Radioaktive Ballonkatheter/radioaktive Stents

Als eine Alternative zur Brachytherapie als Katheter-basiertes Verfahren im Sinne eines „Afterloadings“ wurden radioaktive Ballonkatheter entwickelt. Dabei können die PTCA-Ballons auf zwei Wegen radioaktiv gemacht werden.^{3,18} Erstens kann eine radioaktive Flüssigkeit in den Ballon eingebracht werden, und zweitens kann der Ballon mit einer speziellen radioaktiven Membran versehen sein. Klinische Anwendungsergebnisse liegen für das Cyclotronprodukt Rhenium-186 und das Generatorprodukt Rhenium-188 vor^{9,19}, eine CE-Zertifizierung gibt es jedoch für beide nicht. Als Alternative stehen mit Phosphor-32-Membranen ausgestattete Ballonkatheter zur Verfügung.^{3,18} Vorteil dieser radioaktiven Ballonkatheter ist die homogene Bestrahlungsverteilung auf die Gefäßoberfläche. Nachteilig können sich jedoch insbesondere bei den mit radioaktiven Flüssigkeiten gefüllten Ballonkathetern Rupturen auswirken.¹⁴ In diesen Fällen müssen die Patienten dann auf einer speziell abgeschirmten Station weiter behandelt werden.

Mit der Entwicklung von radioaktiven Stents sollte die Idealvorstellung zur Restenose-Inhibierung umgesetzt werden. Zum

Tabelle 1: Für die endovaskuläre Brachytherapie klinisch relevante Radioisotope und ihre wichtigsten physikalischen Charakteristika

Afterloading	Halbwertszeit	Maximale Energie (MeV)	Mittlere Energie (MeV)
Gamma-Strahlen: Iridium-192	73,8 d	0,612	0,375
Beta-Strahlen: Y-90	2,7 d (64 h)	2,28	0,93
Sr/Y-90	28,5 a	2,28	0,93
P-32	14,3 d	1,71	0,69
Flüssigkeitsgefüllte Ballonkatheter (Beta-Strahlen) Re-188 (mit Gamma-Anteil)	0,7 d (16,9 h)	2,12	0,76
Re-186	3,8 d (90,6 h)	1,08	0,35

einen verhindert der Stent durch seine Maschendrahtgitterstruktur ein chronisches Gefäßschumpfen (negatives Remodeling), zum anderen sollte die Radioaktivität die Intimahyperplasie limitieren. Zusätzlich genügt für die Implantation ein relativ geringer Strahlenschutz, bestehend aus einer ca. 1 cm dicken Acrylhülle. Die meisten radioaktiven Stents wurden entweder durch Einbringen von radioaktiven Phosphor-32-Ionen¹¹ oder durch Aktivierung des Edeltstahls in einem Cyclotron hergestellt¹⁵. Bei einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen wurden die Gefäße damit effektiv für ca. 45 Tage bestrahlt. Trotz großer Erwartungen¹⁵ haben die radioaktiven Stents auch in höheren Dosierungen (therapeutischer Bereich 0,5–21 (Ci) zu einer Restenoserate von ca. 50% geführt, was vor allem durch eine exzessive Neointimaproliferation an den beiden Enden der Stents als sogenanntes „candy wrapper“-Phänomen beschrieben wurde.^{1,33} Mit Gold-198 imprägnierte Stents konnten ebensowenig die gehegten Hoffnungen bestätigen³² wie der Versuch, Stents mit „heißen“ oder „kalten“ Enden zur Verhinderung des Randeffektes zu entwickeln.^{21,22} Stents mit Gamma-Strahlern (z.B. Palladium-103) enttäuschten ebenfalls. Deshalb ist heute die Implantation von radioaktiven Stents ohne klinische Bedeutung.

Klassische Afterloading-Systeme

Die klassische Brachytherapie setzt ein Vorgehen in zwei Schritten voraus. Zunächst wird ein Applikationskatheter in die vordilatierete Koronarstenose/Restenose eingebracht. Nach Sicherheitsprüfung mittels eines „kalten“ Katheters wird dann die radioaktive Quelle nachgeschoben (Afterloading). In der Kardiologie werden zum Afterloading von Gefäßen sowohl Gamma- (Iridium-192) als auch Beta-Strahler (Strontium/Yttrium-90 und reines Yttrium-90 oder Phosphor-32) verwendet. In Deutschland sind zur Zeit zwei Beta-Afterloading-Systeme CE-zertifiziert, die im folgenden beschrieben werden:

Das Novoste-Beta-CathTM-System

Dieses System besteht aus einem Strontium/Yttrium-90-Aktivitätszug^{41,42}, der in einem kleinen, handlichen Transportgerät aufbewahrt und über einen speziellen doppelumigen Navigationskatheter anhand einer einfachen manuellen Hydraulik in das zu behandelnde Koronarsegment eingebracht wird. Zwischenzeitlich ist der Applika-

tionskatheter auch in einer Größe von 3,5 French mit 6 French Führungskatheterkompatibilität verfügbar, wodurch auch kleinere Gefäße bestrahlt werden können. Die Dosis wird beim NovosteTM-System als Gy im Abstand von 2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle in Wasser angegeben. Die empfohlene Dosis beträgt 16,1 Gy bei De-novo-Stenosen bei einem Referenzgefäßdurchmesser von 2,7–3,3 mm und 20,7 Gy bei einem Referenzgefäßdurchmesser von 3,3–4,0 mm. Dabei liegt die durchschnittliche Bestrahlungszeit zwischen 3 und 5 min.

Das Guidant-GalileoTM-System

Dieses System basiert auf einem mit Phosphor-32 beschichteten dünnen Draht, der durch einen Zentrierballon im Lumen plaziert wird. Die ursprüngliche Bestrahlungslänge wurde von 27 mm auf 20 mm herabgesetzt, und eine Bestrahlung in mehreren Stufen entsprechend einem Vielfachen von 20 mm durchgeführt. Der verwendete Zentrierballon ist 7-French-Führungskatheterkompatibel. Im Gegensatz zum NovosteTM-System wird die Dosis beim GalileoTM-System nicht auf einen fixen Abstand vom Zentrum der Strahlenquelle bezogen, sondern in Gy in 1 mm Gefäßtiefe angegeben. Empfohlen werden hier 20 Gy.

Direkte Dosisvergleiche zwischen dem Novoste™- und dem Guidant™-System sind aufgrund der unterschiedlichen Definitionen nur mit komplexen Berechnungen möglich.

Klinische Ergebnisse

Tabelle 2 faßt die Ergebnisse kontrollierter, randomisierter Studien unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Stenosenlänge und Gefäßgröße) sowie der essentiellen angiographischen und klinischen Parameter zusammen. Die offenen Studien sind an anderer Stelle besprochen.¹⁰ Die binäre Restenoserate (RR) wird dabei als Lumen \geq 50% Lumeneinengung zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie definiert. Wegen des Randeffektes wird in Tabelle 2 die RR für das längste analysierte Koronarsegment angegeben. Zusätzlich wird die Revaskularisationsrate (TVR = Target Vessel Revascularization) und die Rate gravierender Komplikationen (MACE = Major Adverse Cardiac Events, die sich aus der Summe relevanter unerwünschter kardialer Ereignisse, wie Tod, Myokardinfarkt, erneute Revaskula-

risationsmaßnahme oder auch Episoden einer instabilen Angina pectoris zusammensetzen) aufgeführt.

In diesem Zusammenhang gilt die SCRIPPS-I-Studie als *Landmark*-Studie, die nach Brachytherapie einer In-Stent-Restenose kontrolliert randomisiert eine 63%ige Reduktion der Neointimaproliferation im Stent von 44,3 mm³ in der Vergleichsgruppe auf 16,4 mm³ zeigen konnte. Insbesondere für die Behandlung der In-Stent-Restenose konnten die SCRIPPS-II (-I)- und die WRIST-Studie für die Gamma-Bestrahlung, die START- und INHIBIT-Studie für die Beta-Strahlen eine eindeutige Wirksamkeit mit einer Reduktion der Restenoserate und neuerlichen Revaskularisationsmaßnahmen offenlegen. Dieses gilt auch für längere In-Stent-Restenosen (LONG-WRIST-Studie) und für Restenosen in Bypaßgefäßen (SVG-WRIST-Studie). In sämtlichen, in Tabelle 2 dargestellten Studien bei In-Stent-Restenosen konnte für die Brachytherapie eine signifikante Reduktion der Endpunkte dokumentiert werden.

Langzeitergebnisse

Mittlerweile liegen für die SCRIPPS-I-Studie 3-Jahresergebnisse und für die GAMMA-I- und die WRIST-Studie jeweils 2-Jahresergebnisse vor, die den positiven Effekt der Brachytherapie in der Behandlung der In-Stent-Restenose auch über diesen längeren Zeitraum hinweg dokumentieren konnten.² In der nicht randomisierten Venezuela-Studie konnten unter Verwendung von Gamma-Strahlern über einen Langzeitverlauf von mittlerweile 5 Jahren praktisch keine Änderungen der schon nach 6 Monaten dokumentierten Restenoseraten von 28% beobachtet werden.^{6,7}

Limitationen der koronaren Brachytherapie

Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit der koronaren Brachytherapie haben zwei Haupteinschränkungen dokumentiert, die aufgrund der experimentellen Studien in dem Maße nicht bekannt waren. Hierbei handelte es sich zum einen um die Entwicklung später thrombotischer Stentverschlüsse nach Brachytherapie von In-Stent-Restenosen und zum anderen um die Ausbildung der bereits oben beschriebenen Randeffekte.

In den frühen Studien zur Brachytherapie zeigte sich eine späte Gefäßverschlusbrate

Tabelle 2: Kontrollierte, randomisierte Studien zur intrakoronaren Brachytherapie mit ihren wichtigsten Prüfparametern

Studie	Pat. Kontrolle	Pat. Brachy	Firma	Iso-top	Stenose: Ein-schluß-länge (mm)	Gefäß-größe: Ein-schluß-durch-messer (mm)	Nach-beob-achtung (Mo-nate)	Re-steno-serate (%) Kontrolle	Re-steno-serate (%) Brachy	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy
SCRIPPS-II ²⁹	52	48	Cordis/J & J	Ir-192	< 65	3,0–5,5	6/9	68,8	53,5	61,5	41,7*	63,5	41,7*
GAMMA-1 ²⁹	121	131	Cordis/J & J	Ir-192	< 45	≥ 2,75 ≤ 4,0	6/9	55,3	32,4*	46,3	31,3*	43,8	28,2*
WRIST ⁶⁰	65	65	Cordis/J & J	Ir-192	< 47	3,0–5,0	6	60	22*	67,6	26,1*	67,6	29,2*
LONG WRIST ⁶⁰	60	60	Cordis/J & J	Ir-192	38–80	3,0–5,0	6	78	46*	60,7	33,3*	61,7	38,3*
SVG-WRIST ⁶⁰	60	60	Cordis/J & J	Ir-192	< 47	2,5–5,0	6	45	21*	53,3	18,3*	55	20*
START ³⁶	232	244	Novost	Sr/Y-90	mit 20 mm Ballon-be-handel-bar	2,7–4,0	8	45,2	28,8	24,1	16,0*	25,9	18*
INHIBIT ⁵⁵	166	166	Guidant	P-32	< 47	2,7–4,0	9	52	26*	31	20*	33	20*
BETA-CATH ²⁵	711	744	Novoste	Sr/Y-90	max. Stent-länge 22 mm	2,7–4,0	8	Ballon: 36,0 Stent: 34,1	Ballon: 31,0 Stent: 44,3	Ballon: 17,0 Stent: 14,7	Ballon: 17,0 Stent: 22,6*	Ballon: 0,4 Stent: 17,4	Ballon: 14,2 Stent: 27,9*
SCRIPPS-I ⁴⁴	29	26	Cordis/J & J	Ir-192	< 30	3,0–5,0	6/12	53,6	16,7*	44,8	11,5*	62,1	19,2*
PRE-VENT ⁴⁴	25	80	Guidant	P-32	< 25	2,5–3,5	6/12	58	22*	32	21	32	26*
ECRIS-II ¹⁹	112	113	–	Re-188	–	3,0–4,0	6	28,3	11,1*	21,7	5,6*	4,4	6,5

* p < 0,05

TVR: Target Vessel Revascularisation; MACE: Major Adverse Cardiac Events

zwischen 3% und 10%.^{8,26,28,61} Dabei lag das Zeitfenster für die Entstehung dieser Gefäßverschlüsse deutlich später, als dies Anfang der 1990er Jahre im Rahmen von subakuten Stentthrombosen nach Stentimplantation mit 1 Woche bis 14 Tage beschrieben wurde. Diese Gefäßverschlüsse nach Brachytherapie, die ebenfalls in den allermeisten Fällen thrombotisch bedingt waren, fanden sich teilweise mehrere Monate nach der stattgehabten Brachytherapie und waren auf eine deutlich verzögerte Reendothelialisierung zurückzuführen.

In diesem Zusammenhang war die Erkenntnis wichtig, daß das Risiko eines thrombotischen Verschlusses nach Brachytherapie besonders dann erhöht ist, wenn während der Brachytherapie ein zusätzlicher Stent im Bestrahlungsareal implantiert wurde. Die Metaanalyse der SCRIPPS-I-, GAMMA-I- und WRIST-Studien ergab in diesen Fällen eine Rate später Gefäßverschlüsse von 6,7% im Vergleich zu nur 0,7% in der Gruppe ohne zusätzliche Stentimplantation.⁵³ Folgeuntersuchungen mit verlängerter anti-aggagatorischer Therapie mit Azetylsalicylsäure und Ticlopidin oder Clopidogrel führten zu einer eindrucksvollen Reduktion der späten Gefäßverschlüsse: So war bei

verlängerter Clopidogrel-Gabe für 6 Monate sowohl bei In-Stent-Restenosen als auch bei De-novo-Stenosen zwischen der Brachytherapie- und der Vergleichsgruppe in bezug auf die Entstehung später Stentverschlüsse kein Unterschied mehr zu beobachten. Deshalb wurde die Empfehlung ausgesprochen, bei Brachytherapie von In-Stent-Restenosen ohne zusätzliche Stentimplantation eine anti-aggagatorische Therapie mit Azetylsalicylsäure und Clopidogrel für 6 Monate, bei zusätzlicher neuer Stentimplantation für 12 Monate fortzuführen.⁵² Erste Ergebnisse des deutschen IST-Registers zur koronaren Brachytherapie favorisieren jedoch eine generelle 12-monatige Gabe von Azetylsalicylsäure und Clopidogrel.³⁸ Dies wurde durch die erst kürzlich vorgetragenen Ergebnisse der WRIST-12-Studie⁵⁰ unterstrichen.

Randeffekte

Bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten kommt es nach Brachytherapie an den Bestrahlungsrändern zu einer Restenose. Streng genommen handelt es sich hierbei um keine eigentliche Restenosierung, sondern um neu aufgetretene Stenosen an den Rändern. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei radioaktiven Stents. Es lassen sich mehrere Mechanismen für die Ent-

stehung dieser Randeffekt nach Brachytherapie heranziehen. Zum einen kommt es bei einer Bestrahlungsquelle physikalisch unausweichlich zu einem Abfall der Aktivität, so daß es immer an beiden Enden einen Bereich geben muß, der mit niedrigeren Dosen bestrahlt wird.^{20,23} Experimentelle Ergebnisse konnten zeigen, daß „subtherapeutische Dosen“ auf die Neointimproliferation stimulierend wirken und somit einen paradoxen Effekt auf die Restenosierung haben.⁶³ Dieser Aspekt ist besonders dann bedeutsam, wenn der unausweichliche Aktivitätsabfall am Ende der Strahlenquellen in durch die Vordilatation verletzten Koronarsegmenten liegt. Hierfür wurde der Begriff des „geographic miss“ formuliert. Die Bedeutung dieser „kontraproduktiven Kombination“ (Verletzung eines Koronarsegmentes mit gleichzeitiger unterdosierter Bestrahlung)⁴⁸ wurde leider viel zu spät erkannt und ist hauptsächlich für die enttäuschenden Ergebnisse der randomisierten BETA-CATH-Studie (Tab. 3) und des BRIE-Registers bei De-novo-Stenosen verantwortlich.^{12,31,35,40,47} Deshalb mußte die Interventionskardiologie erst die Intervention mit anschließender korrekter lokaler Bestrahlungsplanung erlernen. Aus diesem Grunde sollten über das Verletzungsareal hinaus an jedem Ende 2,5–5 mm

Tabelle 3: Klinische Ergebnisse längerer Nachbeobachtungszeiträume bei intrakoronarer Brachytherapie von In-Stent-Restenosen

Studie	Nachbeobachtung	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy
SCRIPPS-I ⁴⁴	1 Jahr	44,8	11,5*	62,1	19,2
⁴⁶	2 Jahre	44,8	15,4*	72,4	38,5*
⁴⁵	3 Jahre	58,7	30,8*	79,3	50,0*
GAMMA-1 ²⁶	9 Monate	46,3	31,3*	43,8	28,2*
⁴³	2 Jahre	k/a	k/a	52	41*
WRIST ⁶⁰	6 Monate	67,6	26,1*	67,6	29,2*
⁶⁰	12 Monate	67,6	33,8*	67,6	35,3*
⁵¹	2 Jahre	72	44*	72	48*

Die kurzfristig nachweisbaren Erfolge bleiben auch noch nach Jahren signifikant (*p < 0,05) bestehen.

TVR: Target Vessel Revascularisation; MACE: Major Adverse Cardiac Events

(Novoste™-System) bzw. 4 mm (Guidant™-System) als zusätzliches Bestrahlungsareal hinzugefügt werden. Zusätzlich konnten optimierte Ballonmaterialien wie z. B. der „cutting balloon“ verhindern, daß im Rahmen der Dilatation das Verletzungsareal durch Verrutschen des Ballonkatheters zu groß wird.³⁹ Unter Berücksichtigung dieser Argumentationen ist es auch verständlich, daß radioaktive Stents keine nachhaltigen Erfolge aufweisen konnten und hier die Randeffekte deutlich häufiger auftraten, da hierbei die Bestrahlungslänge immer kürzer ist als die Verletzungslänge, während beim Afterloading-Verfahren die Möglichkeit besteht, durch individuelle Dosisplanung zu garantieren, daß die Bestrahlungslänge an beiden Enden um die erforderlichen Mindestmaße über die Verletzungslänge hinausreicht.

Zusammenfassende Schlußfolgerung

Die intrakoronare Brachytherapie ist die erste Evidenz-basierte Methode in der interventionellen Behandlung der In-Stent-Restenose, die mit einer reduzierten Restenosierung und weniger Interventionsmaßnahmen verbunden ist. Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-Forschung sollte Patienten mit In-Stent-Restenose die

Chance einer Brachytherapie gegeben werden, bevor man sich zu alternativen Bypasschirurgischen Maßnahmen entschließt.¹⁰ Trotz der dokumentierten Wirksamkeit erscheint jedoch das Effizienzoptimum der Brachytherapie in der Behandlung der In-Stent-Restenose noch nicht ausgereizt zu sein. So fehlt immer noch eine exakte Definition der optimalen Dosierung. Wahrscheinlich ist die therapeutische Breite bei In-Stent-Restenose größer und läßt noch Raum für höhere Dosierungen.⁵⁴ Zur Vermeidung später Gefäßverschlüsse empfiehlt sich die Kombination aus Azetylsalizylsäure und Clopidogrel für mindestens ein Jahr. Obwohl neuere Ergebnisse jetzt auch bei De-novo-Stenosen einen signifikanten Effekt der intrakoronaren Brachytherapie belegten (SPARE- und ECRIS-II-Studie), kommt dieser therapeutische Ansatz in Anbetracht der mittlerweile verfügbaren extrem positiven Ergebnisse von antiproliferativ beschichteten Stents wohl zu spät.³⁷ Ob jedoch diese neuen medikamentös beschichteten Stents die Brachytherapie in der Behandlung der In-Stent-Restenose ablösen werden, bleibt aufgrund noch fehlender vergleichender Daten offen. Ebenfalls unbeantwortet bleibt zum jetzigen Zeitpunkt die Frage nach der Finanzierbarkeit der Brachytherapie, da für das deutsche Gesundheitssystem verwertbare gesundheitsökonomische Daten zum jetzigen Zeitpunkt noch fehlen.

Literatur im Internet

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. Sigmund Silber
Kardiologische Praxis
in der Klinik Dr. Müller,
Am Isarkanal 36
81379 München
e-mail: silber@med.de

Prof. Dr. med. Michael Haude
Klinik für Kardiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
e-mail: Michael.Haude@uni-essen.de

Literatur zum Beitrag von Silber/Haude

- 1 Albiero R., Nishida T., Adamian M. et al.: Edge Restenosis After Implantation of High Activity ^{32}P Radioactive β -Emitting Stents. *Circulation*, 2000; 101: 2454-2457
- 2 Brenner D.J., Miller R.C.: Long-Term Efficacy of Intracoronary Irradiation in Inhibiting In-Stent Restenosis. *Circulation*, 2001; 103: 1330-1332
- 3 Buchbinder M., Strathearn G., Tarn L.A. et al.: RDX™ Radiation Delivery System: Balloon-Based Radiation Therapy. In: *Handbook of Vascular Brachytherapy, 2nd*, eds. R. Waksman and P. W. Serruys. London, Martin Dunitz Ltd., 1998; 145-152
- 4 Casterella P.J., Teirstein P.S.: Prevention of coronary restenosis. *Cardiol. Rev.*, 1999; 7: 19-31
- 5 Chae I.C., Kim H.S., Sohn D.W. et al.: Intracoronary Beta Radiation Therapy with ^{188}Re -DTPA-Filled Balloon System after Angioplasty - SPARE (Seoul National University Hospital Post-Angioplasty Rhenium) Trial. *Circulation*, 2000; 102: 11-751
- 6 Condado J.A., Lansky A.J., Saucedo J. et al.: Five Year Clinical and Angiographic Follow-Up after Intracoronary ^{192}Ir -Iridium Radiation Therapy. *Circulation*, 2000; 102: 11-750
- 7 Condado J.A., Waksman R., Gurdiel O. et al.: Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation*, 1997; 96: 727-732
- 8 Costa M. A., Sabate M., van der Giessen W.J. et al.: Late Coronary Occlusion After Intracoronary Brachytherapy. *Circulation*, 1999; 100: 789-792
- 9 Coussement P., Stella P., Vanbilloen H. et al.: Intra-Coronary Radiation Therapy With Liquid Rhenium-186. *The RadioCathTrial*. *JACC*, 2000; 35: 1A
- 10 Dietz R., Silber S., Baumgart D. et al.: Positionspapier zur Intrakoronaren Brachytherapie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z. Kardiol.*, 2001; 90: 875-880
- 11 Fischell T.A., Khanna B.K., Fischell D.R. et al.: Low-dose, beta-particle emission from „stent“ wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation. *Circulation*, 1994; 90: 2956-2963
- 12 Giap H., Teirstein P., Massullo V. et al.: Barotrauma Due To Stent Deployment In Endovascular Brachytherapy for Restenosis Prevention. *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.*, 2000; 47: 1021-1024
- 13 Hall E.J.: DNA Strand breaks and chromosomal aberrations. In: Hall EJ ed. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia, Penn: J. B. Lippincott Company, 1994; 15-73
- 14 Hausleiter J., Li A., Knapp F.F.R. et al.: Low Body Exposure in Case of Radioactive Balloon Leakage - A Biodistribution and Elimination Study of ^{188}Re in Pigs. *JACC*, 1999; 33: 44A
- 15 Hehrlein C., Brachmann J., Hardt S. et al.: P-32 Stents for Prevention of Restenosis: Results of the Heidelberg Safety Trial Using the Palmaz-Schatz Stent Design at Moderate Activity Levels in Patients with Restenosis after PTCA. *Circulation*, 1998; 98: 1-780
- 16 Hehrlein C., De Vries J.J., Arab A. et al.: Failure of a Novel Balloon-Expandable γ -Emitting (^{103}Pd) Stent to Prevent Edge Effects. *Circulation*, 2001; 104: 2358-2362
- 17 Hehrlein C., Kollum M., Arab A. et al.: Increased Apoptotic Cell Death in the Neointima after Stent-Based Vascular Irradiation: Role of Radiation-Induced Apoptosis for Restenosis Reduction. *J. Interv. Cardiol.*, 1999; 12: 299-304
- 18 Hehrlein C., Kovacs A., Wolf G.K. et al.: A novel balloon angioplasty catheter impregnated with beta-particle emitting radioisotopes for vascular brachytherapy to prevent restenosis. First in vivo results. *Eur. Heart. J.*, 2000; 21: 2056-2062

- 19 Höher M., Kotzerke J., Wöhrle J. et al.: 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.*, 2001; 22 (Suppl.): 5
- 20 Ikeno F., Carter A.J.: Will There Always Be an Edge to Radiation for the Prevention of Restenosis? *Cathet. Cardiovasc. Intervent.*, 2001; 54: 49-50
- 21 John M.C., Färb A., Virmani R.: Adverse Edge Effects Are Not Prevented by ^{32}P Beta-Emitting Hot-Ends Radioactive Stents. *JACC*, 2001; 37: 62 A
- 22 Kay I.P., Wardeh A.J., Kozuma K. et al.: The pattern of restenosis and vascular remodelling after cold-end radioactive stent Implantation. *Eur. Heart J.*, 2001; 22: 1311-1317
- 23 Kim H.S., Waksman R., Göttin Y. et al.: Edge Stenosis and Geographical Miss Following Intracoronary Gamma Radiation Therapy for In-Stent Restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 37: 1026-1030
- 24 Kosuga K., Tamai H., Ueda K. et al.: Effectiveness of tranilast on restenosis after directional coronary atherectomy. *Am. Heart J.*, 1997; 134: 712-718
- 25 Kuntz R.E., Speiser B., Joyal M. et al.: 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, 2000
- 26 Leon M.B., Teirstein P.S., Moses J.W. et al.: Localized Intracoronary Gamma-Radiation Therapy To Inhibit The Recurrence of Restenosis After Stenting. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 250-256
- 27 Post M., Borst C., Kuntz R.E.: The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation*, 1994; 89: 2816-2821
- 28 Raizner A.E., Oesterle S.N., Waksman R. et al.: Inhibition of restenosis with extra-emitting radiotherapy; Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trail (PREVENT). *Circulation*, 2000; 102: 951-958
- 29 Reilly J.P., Grise M.A., Mehran R. et al.: SCRIPPS II: A Pilot Trial of Localized Radiation Therapy (Brachytherapy) to Inhibit Restenosis after Stenting. *Circulation*, 2001; 104: II-546
- 30 Rubin P., Soni A., Williams J.P.: The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin. Radial. Oncol.*, 1999; 9: 203-214
- 31 Sabate M., Costa M.A., Kozuma K. et al.: Geographie Miss. A Cause of Treatment Failure in Radio-Oncology Applied to Intracoronary Radiation Therapy. *Circulation*, 2000; 101: 2467-2471
- 32 Schulz C., Niederer C., Andres M.S. et al.: Endovascular irradiation from b-particle-emitting gold Stents result in increased neointima formation in a porcine restenosis model. *Circulation*, 2000; 101: 1970-1975
- 33 Serruys P.W., Kay I. P.: I Like the Candy, I Hate the Wrapper. The ^{32}P Radioactive Stent. *Circulation*, 2000; 101: 3-7
- 34 Serruys P.W., Kutryk M.J.B., Bruining N. et al.: Antisense oligonucleotide against c-myc administered with the Transportos delivery catheter for the prevention of in-stent restenosis. Results of the randomized ITALICS trial. *Circulation*, 1998; 98: I-363
- 35 Sianos G., Kay I.P., Costa M.A. et al.: Geographical Miss During Catheter-Based Intracoronary Beta-Radiation: Incidence and Implications in the BRIE Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001; 38: 415-420
- 36 Silber S.: Für die START-Studienteilnehmer. Die START-Studie. *Z. Kardiol.*, 2000; 89: 185
- 37 Silber S.: Antiproliferativ beschichtete Stents und Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z. Kardiol.*, 2002 (im Druck)
- 38 Silber S., Brockhoff C., Doerr R. et al.: Notwendigkeit für die einjährige Gabe von Clopidogrel zur Vermeidung später Stentthrombosen nach in-trakoronarer Brachytherapie: erste Ergebnisse des Deutschen IST-Reg-isters. *Z. Kardiol.*, 2001; 90: 34

- 39 Silber S., Krischke I., Tourlakidou S. et al.: Kombinierte Anwendung von Brachytherapie und Cutting-Balloon zur Therapie rezidivierender In-Stent-Restenosen. *Z. Kardiol.*, 2001; 90: 313
- 40 Silber S., Serruys P.W., Bonnier J. et al.: Die Lernkurve bei intrakoronarer Brachytherapie und ihr Einfluss auf das angiographische 6-Monats-Ergebnis: endgültige Ergebnisse der Europäischen BRIE (Beta Radiation In Europe)-Studie. *Z. Kardiol.*, 2001; 90 (Suppl. 2): 219
- 41 Silber S., von Rottkay P., Gielow A. et al.: Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. *Herz*, 1998; 23: 380-393
- 42 Silber S., von Rottkay P., Lössl L. et al.: Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien. *Z. Kardiol.*, 2000; 89: 323-329
- 43 Teirstein P.S., Kuntz R.E.: New Frontiers in Interventional Cardiology. In-travascular Radiation to Prevent Restenosis. *Circulation*, 2001; 104: 2620-2626
- 44 Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. et al.: Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary Stenting. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 1697-1703
- 45 Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. et al.: Three-Year Clinical and Angiographic Follow-up After Intracoronary radiotherapy. Results of a Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 2000; 101: 360-365
- 46 Teirstein P.S., Massullo V., Jani S. et al.: Two-Year Follow-Up After Catheter-Based Radiotherapy to Inhibit Coronary Restenosis. *Circulation*, 1999; 99: 243-247
- 47 Tripuraneni P., Parikh S., Giap H. et al.: How Long Is Enough? Defining the Treatment Length in Endovascular Brachytherapy. *Cathet. Cardiovasc. Intervent*, 2000; 51: 147-153
- 48 Van der Giessen W.J., Regar E., Hartevelde M.S. et al.: „Edge Effect“ of ³²P Radioactive Stents Is Caused by the Combination of Chronic Stent Injury and Radioactive Dose Falloff. *Circulation*, 2001; 104: 2236-2241
- 49 Von Dahl J., Haager P.K., Reineke T. et al.: Predictors of Recurrent In-Stent Restenosis Following Mechanical Treatment by Angioplasty or Rotational Atherectomy: Results From an Angiographically Controlled Prospective Trial (ARTIST Study). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 35: 83A
- 50 Waksman R., Ajani A.E., Kim H.S. et al.: 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*, 2001; 104: 11-577
- 51 Waksman R., Ajani A.E., White L.R. et al.: Two-Year Follow-Up After Beta-and Gamma Intracoronary Radiation Therapy for Patients With Diffuse In-Stent Restenosis. *Am. J. Cardiol.*, 2001; 88: 425-28
- 52 Waksman R., Ajani A.E., White R.L. et al.: Prolonged Antiplatelet Therapy to Prevent Late Thrombosis After Intracoronary γ -Radiation in Patients With In-Stent Restenosis. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation*, 2001; 103: 2332-2335
- 53 Waksman R., Bhargava B., Mintz G.S. et al.: Late Total Occlusion After Intracoronary Brachytherapy for Patients With In-Stent Restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000; 36: 65-68
- 54 Waksman R., Elsayyad S., Mehran R. et al.: High Dose Intracoronary Gamma Radiation for Patients with Diffuse In-Stent Restenosis. *Circulation*, 2000; 102: 11-667
- 55 Waksman R., Raizner A., Lansky A.J. et al.: Beta Radiation to Inhibit Recurrence of In-Stent Restenosis: Study Design, Device and Dosimetry Details of the Multicenter Randomized Double Blind Study. *Circulation*, 2000; 102: 11-667
- 56 Waksman R., Robinson K.A., Crocker I.R. et al.: Endovascular Low-Dose Irradiation Inhibits Neointima Formation After Coronary Artery Balloon In-jury in Swine. A Possible Role for Radiation Therapy in Restenosis Prevention. *Circulation*, 1995; 91: 1533-1539
- 57 Waksman R., Rodriguez J.C., Robinson K.A. et al.: Effect of Intravascular Irradiation on Cell Proliferation, Apoptosis, and Vascular Remodeling After Balloon Overstretch Injury of Porcine Coronary Arteries. *Circulation*, 1997; 96: 1944-1952
- 58 Waksman R.: The SVG-WRIST trial, Symposiumsreferat, 50. Jahrestagung des ACC. Orlando, FL, 2001

- 59 Waksman R.: The LONG-WRIST trial, Symposiumsreferat, 49. Jahrestagung des ACC. Anaheim, CA, 2000
- 60 Waksman R., White L., Chan R.C. et al.: Intracoronary γ -Radiation Therapy After Angioplasty Inhibits Recurrence in Patients With In-Stent Restenosis. *Circulation*, 2000; 101: 2165-2171
- 61 Waksman R.: Late Thrombosis After Radiation - Sitting on a Time Bomb. *Circulation*, 1999; 100: 780-782
- 62 Waksman R.: Response to radiation therapy in animal restenosis models. *Semin. Intervent. Cardiol.*, 1997; 2: 95-101
- 63 Weinberger J., Amols H., Ennis R.D. et al.: Intracoronary Irradiation: Dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1996; 36: 767-775
- 64 Wiedermann J.G., Marboe C., Amols H. et al.: Intracoronary Irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994; 23: 1491-1498
- 65 Wiedermann J.G., Marboe C., Amols H. et al.: Intracoronary Irradiation Makedly Reduces Neointimal Proliferation After Balloon Angioplasty in Swine: Persistent Benefit at 6-Month Follow-Up. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995; 25: 1451-1456