

Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90

Erste Erfahrungen in Deutschland

Sigmund Silber¹, Peter von Rottkay², Angelika Gielow², Armin Schneider², Andrea Bauer¹, Hermann Schöfer³

Zusammenfassung: Die Restenose nach PTCA ist nach wie vor ein ungelöstes Problem und beträgt in unserem eigenen Krankengut etwa 30% bei einer Stentimplantationsrate von bis zu 63%. Die intrakoronare Brachytherapie hat das Potential, nach erfolgter PTCA einerseits der proliferativen Komponente der Restenose entgegenzuwirken und andererseits eine narbenbedingte Schrumpfung des Gefäßes zu verhindern. Nachdem wir vor etwa zwei Jahren das Genehmigungsverfahren für das Novoste-Beta-Cath™-System eingeleitet haben, berichten wir über die ersten Erfahrungen in Deutschland.

Das Genehmigungsverfahren ist kompliziert, da das Gerät keine CE-Zertifizierung (MPG § 17) hat und die Brachytherapie noch keine anerkannte Behandlungsmethode darstellt (StrSchV § 41, Gutachten des BfS, Votum einer beim BfArM akkreditierten Ethikkommission). Kompliziert wird die Sachlage durch die Höhe der vom LfU geforderten Versicherungssumme von DM 1 Million für jeden einzelnen Patienten (AtDeckV § 15). Die Abnahme vor Ort erfolgt durch den Sachverständigen des LfAS (StrSchV § 76).

Strontium-90 zerfällt unter Bildung von Yttrium-90 mit einer Halbwertszeit von etwa 28 Jahren. Yttrium-90, die eigentliche therapeutische Substanz, ist ebenfalls ein reiner Betastrahler mit einer kurzen Halbwertszeit von etwa 64 Stunden und mit einer deutlich höheren Elektronenenergie von maximal 2,27 MeV. Die Strahlenquelle des Beta-Cath™-Systems besteht aus zwölf einzelnen, nicht verbundenen Zylindern mit einer Gesamtlänge von 3 cm. Die Aktivität des gesamten Zuges beträgt ca. 1,3 bis 1,5 GBq (35 bis 40 mCi). Zur Überprüfung

der Angaben des Herstellers zur Dosisleistung haben wir diese mit dem GafChromic™-Film bestimmt. Die Testdosis in exakt 2 mm Abstand vom Zentrum der Längsachse des Aktivitätszuges betrug 150 Gy. Für die optische Dichte ergaben sich folgende Werte: Referenzquelle: $0,29 \pm 0,01$; für die Strahlenquelle C: $0,318 \pm 0,013$ und für D: $0,317 \pm 0,028$. Bei einer Dosisleistung von zum Beispiel 0,083 Gy/s ergeben sich Bestrahlungszeiten von 169 s für eine zu applizierende Dosis von 14 Gy (Gefäßdurchmesser 2,7 bis 3,35 mm) bzw. 217 s für 18 Gy (Gefäßdurchmesser 3,36 bis 4,0 mm). In unserem Herzkatheterlabor wurden folgende Dosisleistungen bestimmt: Nahbereich am Bleibehälter: 20 μ Sv/h, am Gerät im eingefahrenen Zustand: 400 μ Sv/h, Außenseite des Phantoms: 20 μ Sv/h und am Notfallbehälter: 100 μ Sv/h. Da das Einbringen der Strahlenquelle nur etwa eine Sekunde dauert, ist die Strahledosis für andere Gewebe bzw. Organe zu vernachlässigen. Bei unsachgemäßer Handhabung kann es allerdings tatsächlich zu einer signifikanten Bestrahlung anderer Organe kommen. Daher muß größter Wert auf ein intensives Training gelegt werden (Vermeidung des Abknickens des Beta-Cath™-Katheters, Vermeiden eines zu festen Schließens des Y-Stücks, ausreichend Flüssigkeit in der Spritze, um ein „Steckenbleiben“ der Strahlenquellen unterwegs zu verhindern). Mit Spannung werden die Ergebnisse der derzeit laufenden Multicenterstudien (Beta-Cath™-System-Studie in den USA und BRIE-Studie in Europa) erwartet, die auch darüber entscheiden werden, ob sich die intrakoronare Bestrahlung zur Prophylaxe und/oder Therapie der Restenose medizinisch etabliert.

Schlüsselwörter: Restenose · PTCA · Brachytherapie · Bestrahlungstherapie

Intracoronary Brachytherapy with Strontium/Yttrium-90: First Experience in Germany

Abstract: Restenosis after PTCA is still an unresolved problem and occurs in approximately 30% of our patients despite a stent implantation rate of up to 63%. Intracoronary brachytherapy has the potential to counteract the proliferative component of restenosis as well as to prevent shrinking of the coronary artery. Two years ago, we applied for the license to use the Novoste™ Beta-Cath system. This is the first report of its use in Germany. Attaining the license was complicated by the facts

that this device did not yet have CE-certification (MPG § 17), that brachytherapy is not yet an approved method of treatment (StrSchV § 41), the report of the BfS and the approval by an accredited ethical committee. The application becomes even more complicated by the amount demanded by the LfU for insurance: 1 Million DM for each individual patient (AtDeckV § 15). The final local inspection needs to be performed by an expert from the LfAS (StrSchV § 76).

¹ Kardiologische Gemeinschaftspraxis in der Klinik Dr. Müller, München,

² Radiologische Gemeinschaftspraxis, Landshut,

³ Bayerisches Landesamt für Arbeitsschutz, Arbeitsmedizin und Sicherheitstechnik (LfAS), München

Strontium-90 decays into Yttrium-90 with a half-life time of approximately 28 years. Yttrium-90, too, is a pure beta-emitter with a shorter half-life time of approximately 64 hours and a considerably higher electron energy of maximum 2.27 MeV. Yttrium-90 is the therapeutic agent. The radiation source of the Beta-Cath™ system consists of 12 single, separate cylinders (pellets, seeds) with a total length of 3 cm. The activity of the total train is approximately 1.3 to 1.5 GBq (35 to 40 mCi). For verification of the dose rate provided by the manufacturer, we performed a check using the GafChromic™ film. The test dose (exactly 2 mm from the center of the long axis of the activity train) was 150 Gy. We obtained the following results for the optical density: reference source: 0.29 ± 0.01 , source C: 0.318 ± 0.013 and source D: 0.317 ± 0.028 . For a dose rate of e. g. 0.083 Gy/s, the radiation times are 169 s for a dose of 14 Gy (vessel diameter 2.7

to 3.35 mm) or 217 s for 18 Gy (vessel diameter 3.36 to 4.0 mm), respectively. In our cath lab, the following dose rates were measured: at the lead container: 20 $\mu\text{Sv/h}$, surface of the transfer device: 400 $\mu\text{Sv/h}$, surface of the phantom: 20 $\mu\text{Sv/h}$ and surface of the bail out box: 100 $\mu\text{Sv/h}$. Because moving the source train to the tip of the catheter takes only approximately 1 s, the exposure to other tissues or organs is negligible. However, inappropriate handling of the device could cause significant radiation of other organs. Therefore, the importance of intensive training cannot be overemphasized.

The results of the currently ongoing multicenter trials (Beta-Cath™ system trial in the USA and the BRIE trial in Europe) are being anxiously awaited and will have a decisive impact on the medical acceptance of intracoronary radiation for prophylaxis and/or therapy of restenosis

Key Words: Restenosis · PTCA · Brachytherapy · Radiation therapy

Trotz enormer internationaler Anstrengungen ist das Problem der Restenose nach PTCA ungelöst [5]. Die Stentimplantation hat unter Alltagsbedingungen auch nach den BENESTENT- und STRESS-Studien [8, 21] keine wesentliche Verbesserung herbeiführen können: In unserem eigenen Krankengut ergab die Analyse der Jahre 1995 bis 1997 bei einer steigenden Stentimplantationsrate (37%, 52%, 63%) eine nahezu konstante angiographische Restenoserate nach im Mittel sechs Monaten von ca. 30% [24]. Die Restenose ist für Patienten, Hausärzte und Kardiologen eine Belastung und verbraucht einen nicht unbedeutenden Teil des ohnehin knappen Budgets der Krankenkassen. Medikamente, wie Antithrombotika, Antiproliferativa, vasoaktive Substanzen und Lipidsenker, waren (abgesehen vom Antioxidans Probuco) bezüglich der Restenose wirkungslos [16, 23]. Die Rolle ablativer interventioneller Methoden bei Instentrestenosen ist noch nicht gesichert [23, 25].

Neben genterapeutischen Ansätzen [27] hat sich in den letzten Jahren die endovaskuläre Bestrahlung unter experimentellen Bedingungen als hoch effektiv und klinisch in den ersten Ansätzen als positiv herauskristallisiert [1, 14, 23, 29, 31, 34–36]. Die intrakoronare Brachytherapie hat das Potential, sozusagen „zwei Fliegen mit einer Klappe zu schlagen“: Einerseits wirkt sie der proliferativen Komponente der Restenose entgegen, andererseits verhindert sie eine narbenbedingte Schrumpfung des Gefäßes [13, 15, 33]. Sie kann sogar den äußeren Gefäßdurchmesser erhöhen, so daß dann dem noch eventuell wachsenden Gewebe mehr Platz bleibt, ohne das Gefäßlumen einzuengen.

Diese Kombination von Antiproliferation und „positivem Remodeling“ erklärt das in den letzten Jahren wachsende Interesse an der intrakoronaren Brachytherapie.

Wir haben vor etwa zwei Jahren das Genehmigungsverfahren für das Novoste-Beta-Cath™-System eingeleitet. Im folgenden schildern wir den mühsamen Weg durch die Genehmigungsinstanzen, die Applikationstechnik und erste praktische Erfahrungen.

Das Genehmigungsverfahren

Die Genehmigung zur therapeutischen Anwendung radioaktiver Substanzen am Menschen erfolgt durch die in dem jeweiligen Bundesland zuständige Behörde: in Bayern durch das Landesamt für Umweltschutz, in Sachsen durch das Sächsische Landesamt für Umwelt und Geologie usw. Im folgenden schildern wir unsere Erfahrungen in Bayern, für andere Bundesländer müssen die analogen Institutionen kontaktiert werden. Eine Ausnahme bildet das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in Neuherberg bei München, welches zentral für die gesamte Bundesrepublik zuständig ist. In einem komplizierten Genehmigungsverfahren sind zahlreiche Anträge, Anzeigen und Voten teils gleichzeitig, teils nacheinander erforderlich (Abbildung 1).

Das Landesamt für Arbeitsschutz

Dem Landesamt für Arbeitsschutz, Arbeitsmedizin und Sicherheitstechnik (LfAS) kommen zwei verschiedene Rollen zu: Bei Verwendung von (energetischen)

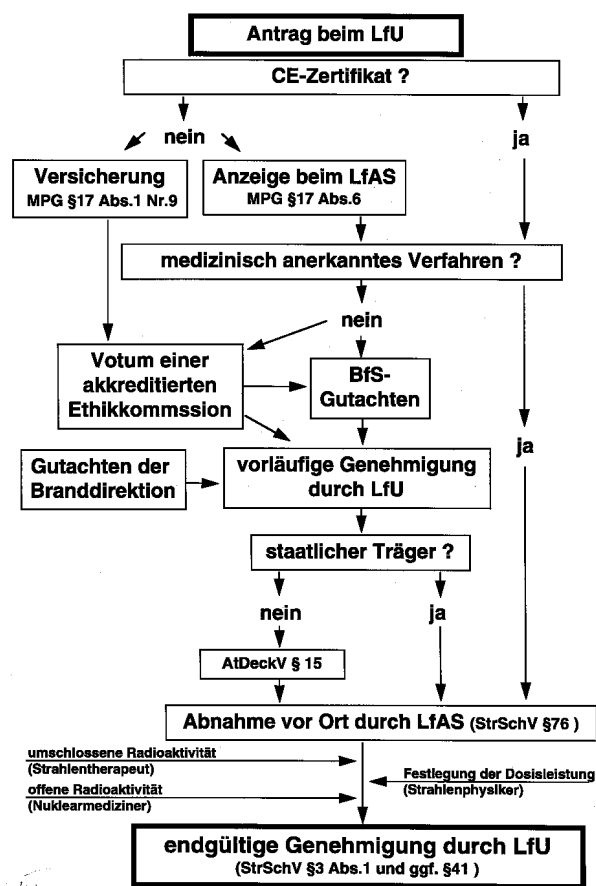


Abbildung 1. Flußdiagramm des Genehmigungsverfahrens zum Umgang mit offenen bzw. umschlossenen radioaktiven Substanzen zur endovaskulären Bestrahlung (Einzelheiten im Text).

Figure 1. Flow chart from the license application for endovascular brachytherapy with open or closed radioactive substances. Please see text for details.

Geräten ohne CE-Zertifikat muß beim LfAS eine klinische Prüfung gemäß MPG § 17 Abs. 6 angezeigt werden (für nichtenergetische Geräte ist die Regierung von Oberbayern zuständig). Hiervon getrennt erfolgt später die Abnahme („Strahlenschutzprüfung“) vor Ort gemäß Strahlenschutzverordnung (StrSchV) § 76 ebenfalls durch einen Sachverständigen des LfAS (siehe unten).

Da die intrakoronare Brachytherapie in der Medizin noch nicht als allgemein übliches und bewährtes Verfahren anerkannt ist, muß ein Votum der Ethikkommission eingeholt werden. Da es sich darüber hinaus um eine Studie mit Anwendung radioaktiver Substanzen handelt, fordert das Landesamt für Umweltschutz zusätzlich ein ärztliches Gutachten des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS).

Die Ethikkommission

Für die Abgabe eines Votums zur Prüfung von medizinischen Geräten ohne CE-Zertifikat sind in Deutschland nicht alle Ethikkommissionen akzeptiert: Die beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Berlin gemäß Medizinproduktegesetz (MPG) § 17 Abs. 7 akkreditierten Ethikkommissionen sind in Tabelle 1 aufgelistet. In Bayern ist nur die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer in Berlin anerkannt.

Die Begutachtung des Antrags durch die Ethikkommission erfolgt gemäß den „ICH-Guidelines for Good Clinical Practice (GCP)“. Die Patienteneinverständniserklärung muß ebenfalls von der Ethikkommission genehmigt sein und insbesondere auf therapeutische Alternativen hinweisen. Auch die Policennummer der Haftpflichtversicherung muß in der Patienteneinverständniserklärung aufgeführt sein.

Gutachten des Bundesamtes für Strahlenschutz

Die Notwendigkeit dieses Gutachtens ist im § 41 der StrSchV „zur Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen in der medizinischen Forschung“ festgelegt. In diesem Gutachten werden aus ärztlicher Sicht unter Einbeziehung der bislang zu diesem Thema vorliegenden Publikationen die Notwendigkeit, der wissenschaftliche Nutzen und die Risiken der geplanten Studie beurteilt.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Gemäß § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 des Arzneimittelgesetzes (AMG) muß die klinische Prüfung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Berlin unter Beantragung einer Vorlagennummer angezeigt werden. Nach Auskunft des BfS war in unserem Falle eine pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Strontiums nicht erforderlich.

Versicherungsschutz

Für klinische Studien zur Erprobung ionisierender Strahlung am Menschen mit neuen Geräten werden zwei verschiedene Versicherungen gefordert, eine aufgrund des Medizinproduktegesetzes, die andere auf der Basis des Atomgesetzes:

Bei Produkten ohne CE-Zertifikat gem. § 9 MPG liegt eine anzeigepflichtige klinische Prüfung eines Medizinproduktes nach § 17 Abs. 6 MPG vor. Die Ethikkommis-

| | | |
|--|---|--|
| Ethikkommission am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden Fetscherstr. 74 01307 Dresden | Ethikkommission an der Georg-August-Universität Göttingen Medizinische Fakultät Ethik-Komitee Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen | Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes Faktoreistr. 4 66111 Saarbrücken |
| Ethik-Kommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt Bezirksstelle Halle Am Kirchtor 9 06108 Halle | Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg | Ethikkommission des Instituts für angewandte Ethik Richard-Wagner-Str. 20 67269 Grünstadt |
| Landesärztekammer Thüringen Ethikkommission Postfach 100740 07707 Jena | Ärztekammer Nordrhein Ethikkommission Tersteegenstr. 31 40474 Düsseldorf | Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Bergheimer Str. 58 69115 Heidelberg |
| Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin Universitätsklinikum Charité 10098 Berlin | Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der Ärztekammer Westfalen-Lippe Waldeyerstr. 27 48149 Münster | Landesärztekammer Baden-Württemberg Herdweg 50 70274 Stuttgart |
| Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Charité Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 1 13353 Berlin | Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln Melatengürtel 60–62 50823 Köln | Ethikkommission bei der LÄK Baden-Württemberg Jahnstr. 38 A 70597 Stuttgart |
| Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern Humboldtstr. 6 18055 Rostock | Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen Pauwelsstr. 30 52057 Aachen | Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen Calwer Str. 7 72076 Tübingen |
| Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg Humboldtstr. 56 22083 Hamburg | Landesärztekammer Rheinland-Pfalz Deutschhausplatz 3 55116 Mainz | Freiburger Ethik-Kommission International Schloßbergring 9 79098 Freiburg |
| Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein Bismarckallee 8–12 23795 Bad Segeberg | Landesärztekammer Hessen Ethikkommission Im Vogelsgesang 3 60488 Frankfurt/Main | Ethikkommission an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Medizinische Fakultät Elsässer Str. 2 m 79119 Freiburg |
| Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Universitäts-Kinderklinik Schwanenweg 20 24105 Kiel | Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität 60590 Frankfurt/Main | Bayerische Landesärztekammer Ethikkommission Mühlbaurstr. 16 81677 München |
| Ärztekammer Niedersachsen Berliner Allee 20 30175 Hannover | Ethikkommission Rhein-Main Siemensstr. 21 63165 Mühlheim | Ethikkommission der Universität Ulm Albert-Einstein-Allee 7 89069 Ulm |

Tabelle 1. Liste der beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 17 Abs. 7 MPG akkreditierten Ethikkommissionen (Stand: 18. 5. 1998).

Table 1. List of ethical committees accredited at the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (as of May 18th, 1998).

sion fordert eine Haftpflichtversicherung gemäß MPG § 17 Abs. 1 Nr. 9, die in Verbindung mit Abs. 3 in einem „angemessenen Verhältnis“ zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken“ stehen und mindestens DM 1 Million pro Patient betragen muß. Über das Gesetz hinausgehend fordert die Ethikkommission zum Schutze der Patienten einen Gerichtsstand in Deutschland.

Unabhängig hiervon besteht das Landesamt für Umweltschutz auf einer weiteren Versicherung: Die

Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen in der medizinischen Forschung ist im § 41 der StrSchV geregelt: Nach Abs. 2 Nr. 3 darf einem Antrag auf Erteilung einer Genehmigung nur stattgegeben werden, wenn „die erforderliche Vorsorge für die Erfüllung gesetzlicher Schadensersatzverpflichtungen getroffen ist“. Nach § 15 der Verordnung über die Deckungsvorsorge nach dem Atomgesetz (Atomrechtliche Deckungsvorsorge-Verordnung, AtDeckV) beträgt diese für jeden bestrahlten Menschen DM 1 Million bei einem im Gel-

tungsbereich des Atomgesetzes zum Geschäftsbetrieb zugelassenen Haftpflichtversicherer.

Im Gegensatz zum MPG, bei dem eine Gesamtobergrenze möglich ist (zum Beispiel für 200 Patienten DM 20 Millionen), fordert die AtDeckV eine nicht gedeckelte Versicherung (für 200 Patienten DM 200 Millionen) und stellt daher für außeruniversitäre Institutionen (städtische Häuser, Kliniken mit privatem Träger, Praxiskliniken) wegen der außerordentlichen Höhe der Versicherungssumme ein besonderes Problem dar. Es bleibt der Versicherungsgesellschaft überlassen, wie sie § 17 Abs. 3 MPG und § 15 AtDeckV miteinander vereint. Im Gegensatz hierzu übernimmt für die Universitätskliniken der Freistaat Bayern direkt (ohne Versicherung) die atomare Deckungsvorsorge. Die Behörden gehen wohl davon aus, daß der Staat grundsätzlich immer zahlungskräftig ist.

Die Brachytherapie mit CE-zertifizierten Geräten, wie sie heute schon mittels handelsüblicher Ballonkatheter, die mit kommerziell erhältlichem Rhenium-186 oder -188 oder Xenon-133 gefüllt werden [32, 34], praktiziert wird, benötigt selbstverständlich keine Versicherung gemäß § 17 Abs. 3 MPG, die Notwendigkeit einer atomaren Deckungsvorsorge bleibt aber im gegebenen Falle ebenso bestehen wie die eines positiven Gutachtens des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS).

Brandschutz

Die Brandschutzmaßnahmen entsprechen den einschlägigen nuklearspezifischen Vorschriften und Regeln (DIN 25422 und ggf. DIN 25425 Teil 3). Bei Nichtgebrauch soll das System in einem Tresor gelagert werden, der dem feuerpolizeilichen Standard VDMA 24991 entspricht. Zur Veranschaulichung: In einem solchen Tresor aufbewahrte Disketten würden selbst bei 30 Minuten dauerndem Feuer noch lesbar sein. Für den Feuerwehreinsatz besteht Gefahrengruppe II. Der von der Branddirektion vorgeschriebene Tresor erfüllt gleichzeitig die im Genehmigungsbescheid erhobene Forderung nach Diebstahlschutz.

Fachkunde

In Deutschland besteht die historisch bedingte spezielle Situation, daß zwischen der therapeutischen Anwendung mit offenen und der mit umschlossenen radioaktiven Isotopen unterschieden wird. Für erstere ist in Deutschland der Nuklearmediziner (zum Beispiel

Radiojodtherapie), für letztere der Strahlentherapeut, das heißt ein Radiologe mit Zusatzausbildung (klassisches Afterloading), zuständig. Die Bestrahlungsplanung hat durch eine(n) fachkundige(n) Medizinphysiker(in) oder durch eine(n) Strahlenschutzingenieur(in) mit Fachkunde zu erfolgen. Somit müssen zur intrakoronaren Brachytherapie mit offenen oder umschlossenen Radionukliden neben dem Kardiologen sowohl ein fachkundiger Arzt (Nuklearmediziner oder Strahlentherapeut) als auch ein Medizinphysiker zu Bestrahlungsplanung, Dosimetrie und Strahlenschutz einschließlich Kontaminationsprüfung anwesend sein.

Abnahme vor Ort

Im Gegensatz zu einer diagnostischen nuklearmedizinischen Einrichtung, die vom Hersteller abgenommen wird, erfolgt die Abnahme von therapeutischen nuklearmedizinischen Geräten in Bayern durch das Landesamt für Arbeitsschutz, Arbeitsmedizin und Sicherheitstechnik (LfAS) gemäß § 76 der StrSchV („Wartung und Überprüfung von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen und von Einrichtungen und Geräten mit radioaktiven Quellen“). Der Sachverständige prüft auf sicherheitstechnische Funktion und Strahlenschutz. Das Ergebnis der Abnahmeprüfung wird dem Landesamt für Umweltschutz mitgeteilt.

Der Genehmigungsbescheid

Die Genehmigung gemäß StrSchV § 3 Abs. 1 erläßt das Landesamt für Umweltschutz. Die Voraussetzungen für die Genehmigung sind in § 6 StrSchV geregelt. Für nicht etablierte medizinische Verfahren muß die Genehmigung entsprechend StrSchV § 41 vorgenommen werden („Anwendung radioaktiver Stoffe am Menschen in der medizinischen Forschung“). Interessanterweise basiert die Genehmigung in Deutschland auf den Aktivitätsangaben – und nicht auf dem Boden der Dosisleistungen, die ja eigentlich für den Therapieerfolg maßgeblich sind. Im Fall des Strontium-90 sind Aktivitätsmessungen aber sehr komplex.

Die Genehmigungserteilung erfolgt in zwei Stufen:
Teil 1: Der erste Teil der Genehmigung ermöglicht die Bestellung (Einfuhranzeige gemäß § 12 Abs. 2), den Transport, eine Dosimetrie (Filmbelichtung, Raumausmessung) sowie das Training am Phantom.
Teil 2: Diese Genehmigung erlaubt die Anwendung am Menschen.

Wenn später einmal die intrakoronare Brachytherapie mit CE-zertifizierten Geräten als erprobtes Verfahren anerkannt ist, entfallen die meisten Auflagen (insbesondere die Gutachten der Ethikkommission und des BfS sowie die atomare Deckungsvorsorge), so daß dann eine rasche Genehmigung gemäß StrSchV § 42 möglich ist („Anwendung radioaktiver Stoffe in der Heilkunde“). Eine Anwendung der intrakoronaren Brachytherapie als „Ultima ratio“ (sogenannter „Heilversuch“ im klassischen Sinne), also unter Umgehung der Ethikkommission und des Landesamtes für Umweltschutz, ist vom Gesetzgeber nicht vorgesehen und somit illegal.

Anmerkung zur Freigrenze: Im Zusammenhang mit der Implantation radioaktiver Stents [6, 7, 11] wird der Begriff der „Freigrenze“ oft mißverstanden: Für den Transport und den Umgang mit radioaktiven Substanzen gelten Freigrenzen, unterhalb derer keine speziellen Genehmigungen erforderlich sind: Diese liegt zum Beispiel für Phosphor-32 und für Gold-198 bei 0,5 MBq (13,5 µCi). Für die Anwendung radioaktiver Strahlen am Menschen gilt aber eine andere Freigrenze: Diese ist über die spezifische Aktivität definiert und liegt mit < 0,5 mBq/g erheblich niedriger. Somit kann man allenfalls Radon-Bäder ohne behördliche Genehmigung durchführen. Folgende Berechnung dient zur Veranschaulichung: Radioaktive Stents (mittleres Gewicht ca. 0,05 g, Aktivität ca. 6 µCi) dürften nur innerhalb der Freigrenze implantiert werden, wenn sie mindestens 4×10^8 schwer wären. Daher muß die Implantation von radioaktiven Stents durch das LfU gemäß § 3 StrSchV und – solange sie kein medizinisch gesichertes Therapieverfahren darstellt – auch gemäß § 41 StrSchV genehmigt werden.

Das Applikationssystem

Die Strahlenquelle

Strontium-90 wird heute noch zur Therapie des Pterygium am Auge (spontan, nach Verletzungen insbesondere nach Verbrennungen) als sogenannte „Dermaplatte“ verwendet. Früher wurde Strontium-90 bei Keloiden in den ersten Monaten nach ihrer Entstehung appliziert (heute kommen wegen der Größe der zu bestrahlenden Wundflächen hierzu primär Röntgenstrahlen zur Anwendung).

Die Strahlenquelle des Beta-Cath™-Systems besteht aus zwölf einzelnen, nicht verbundenen Zylindern (pellets, seeds) mit einer Gesamtlänge von 3 cm. Die ein-

zelnen Zylinder sind 2,5 mm lang bei einem Durchmesser von 0,64 mm. Die Wandstärke der Edelstahlhülle beträgt 0,08 mm. In Zukunft sind Züge mit 18 Zylindern für längere Stenosen (4,5 cm) vorgesehen. Am Anfang und am Ende eines jeden Zuges befinden sich inaktive Goldmarker.

Strontium/Yttrium-90 kommt in der Natur vor und ist ein reiner Betastrahler. Radioaktives Strontium zerfällt unter Bildung von Yttrium-90 und eines Betapartikels mit einer Halbwertszeit von 28,1 bis 28,8 Jahren. Die Elektronenenergie ist mit maximal 0,55 MeV niedrig (im Mittel 196 keV). Sein Zerfallsprodukt, das Yttrium-90, ist ebenfalls ein reiner Betastrahler mit einer kurzen Halbwertszeit von 64,1 Stunden bei einer deutlich höheren Elektronenenergie von maximal 2,27 MeV (im Mittel 970 keV). Die meisten Zerfallselektronen des Strontium-90 werden von der Umhüllung des rostfreien Stahls absorbiert. Nur die energiereicheren Zerfallselektronen des Yttrium-90 dienen der Bestrahlung des Gefäßes.

Strontium-90 ist eine handelsübliche Substanz und wird als Nebenprodukt aus Kernkraftwerken gewonnen. Es wird in Berlin (Firma Bebig) verarbeitet, das heißt, in Keramik gesintert und dann rundum mit einer Edelstahlhülle versiegelt. Durch diesen erzwungenen Zusammenhalt kann sich ein Gleichgewicht zwischen Strontium-90 (der Muttersubstanz) und Yttrium-90 (der eigentlichen Strahlenquelle) einstellen, so daß die Vorteile beider Substanzen (lange Halbwertszeit des Strontiums, Betaenergie des Yttriums) genutzt werden. Neben dieser Betastrahlung wird in der Stahlhülle eine schwache „Gammastrahlung“ (exakter: Bremsstrahlung) von im Mittel 0,7 MeV (bis zu 2,2 MeV) erzeugt.

Dosimetrie

Grundlagen: Bei einer mittleren Aktivität des einzelnen Zylinders von etwa 100 MBq (ca. 2,7 mCi) beträgt die Aktivität des gesamten Zuges ca. 1,3 bis 1,5 GBq (35 bis 40 mCi).

Die Bestimmung der Aktivität und Dosimetrie von Betastrahlern für den klinischen Gebrauch stellt die Strahlenphysiker vor besondere Probleme, da die in radiotherapeutischen Institutionen üblichen Curiemeter nicht geeignet sind und die Dosimetrie mittels Ionisationskammern eine möglichst homogene Ausstrahlung voraussetzt. Dies ist sowohl aufgrund des

Charakters der Betastrahlung als auch aufgrund der Kleinheit und geometrischen Anordnung der Strahlenquellen in Form eines „Zuges“ nicht gegeben. Darüber hinaus unterliegt die Aktivitätsmessung und Dosimetrie von Betastrahlern größeren Streubreiten als die von Gammastrahlern (ca. $\pm 10\%$ vs. \pm ca. 5%).

Grundsätzlich kann die in den USA vom NIST (National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, Maryland) durchgeführte und von der Firma Novoste mitgelieferte Bestimmung der Dosisleistung (Dosisrate) entweder übernommen oder vor Ort neu bestimmt werden. In den USA haben lediglich zwei von 32 der mit dem Novoste-System arbeitenden Kliniken die Dosisleistung erneut bestimmt (als Referenzquelle diente der Gammastrahler Kobalt-60, Abweichungen 1% bzw. 7%). Das Erasmus-Krankenhaus (Rotterdam) überprüfte die Dosisrate mittels TLD (Thermolumineszenzdosimetrie) bei einer Abweichung von 8%.

Referenzprüfung: Zur Überprüfung der Angaben des Herstellers zur Dosisleistung haben wir diese mit dem GafChromic™-Film bestimmt [26]. Dieser besondere Film wird in einen speziell für diesen Zweck konstruierten Block eingelegt (Filmabstand vom Zentrum der Quelle exakt 2 mm) und 30 Minuten mit dem ganzen Aktivitätszug „belichtet“ (Abbildungen 2 und 3). In Zusammenarbeit mit der GFS (Gesellschaft für Strahlenschutz – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit GmbH, Neuherberg bei München) wurde der GafChromic™-Film mit der dort vorhandenen Strontium-90-Referenzquelle bestrahlt. Diese besitzt eine Aktivität von 30,9 mCi mit einer Genauigkeit von $\pm 1,8\%$ (Angaben der PTB, Physikalisch Technische Bundesanstalt). Für diese Referenzquelle war eine Belichtungszeit von 116 Stunden erforderlich, die

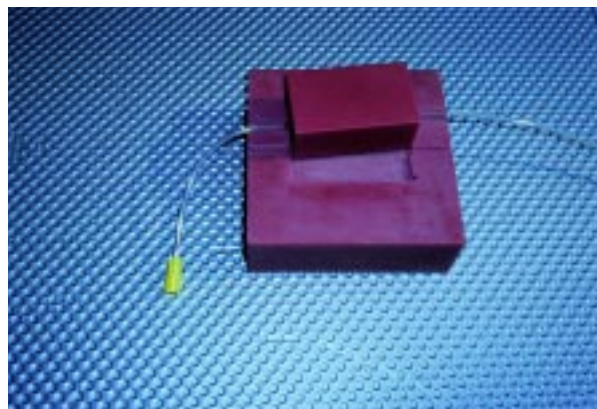


Abbildung 2. Zur Bestimmung der Dosisleistung war die Entwicklung eines speziellen Blocks erforderlich: In diesen wird der GafChromic™-Film eingelegt und exakt im Abstand von 2 mm vom Mittelpunkt der Längsachse des Strontiumzuges bestrahlt. Um den exakten Abstand von 2 mm zu garantieren, weist der Katheter nicht drei (Abbildung 7), sondern nur ein einziges zentrales Lumen auf.

Figure 2. The development of a special block was necessary for determination of the dose rate: the GafChromic™ film is placed between its 2 parts and radiated at a distance of exactly 2 mm from the center of the long axis of the activity train. To guarantee the exact distance of 2 mm, this catheter has not 3 (Figure 7) but only one single center lumen.

Referenzdosis lag dann bei exakt 149,4 Gy (Abbildung 3). Für die Bestimmung der optischen Dichte („Filmschwärzung“) wurden folgende Werte gemessen: Null-effekt: 0,05, Referenz: $0,29 \pm 0,01$; für den Zug C: $0,318 \pm 0,013$; für den Zug D: $0,317 \pm 0,028$. Somit lag die Messung der Dosisleistung beider zur Patienten-anwendung vorgesehener Strahlenquellen im für Betastrahlen zu akzeptierenden Schwankungsbereich. Die Verteilung der relativen Dosisrate entlang dem Zentrum der Längsachse eines Aktivitätszuges ist in Abbildung 4 dargestellt.



Abbildung 3. Ergebnis der Bestrahlung (jeweils 30 Minuten) des GafChromic™-Films mit den beiden in unserem Katheterlabor befindlichen Strahlenquellen. Man erkennt die homogene Aktivitätsverteilung entlang der Längsachse des Zuges mit rasch abnehmender Dosisleistung entsprechend dem Charakter der Betastrahlen. Rechts das Ergebnis für die Strontiumreferenzquelle (siehe Text).

Figure 3. Result of radiating (30 min each) the GafChromic™ film with the 2 source trains in our cath labs. One can see the homogeneous distribution of activity along the long axis of the train with a rapidly decreasing dose rate at the sites corresponding to the character of beta-emitters. Right: result for the Strontium-90 reference source (please see text).

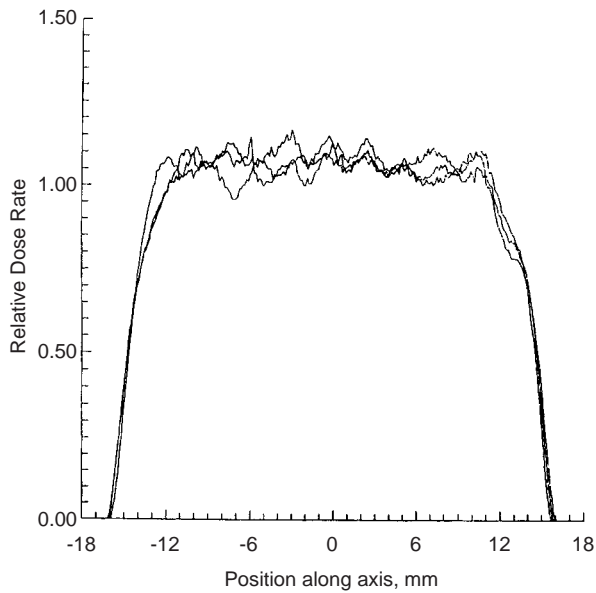


Abbildung 4. Bestimmung der optischen Dichte als Maß für die relative Dosisleistung (dose rate, y-Achse) entlang der Längsachse eines Aktivitätszuges. Die Kurve zeigt geringere Schwankungen, die mit der unterschiedlichen geometrischen Anordnung der einzelnen Zylinder erklärt werden können. Zur Prüfung der Reproduzierbarkeit wurde der gleiche Aktivitätszug dreimal analysiert. Wie zu erwarten, findet sich der für Betastrahlen typische steile Aktivitätsabfall am Anfang und Ende des Zuges.

Figure 4. Measurement of the optical density corresponding to relative dose rate (Y axis) along the long axis of an activity train. The curve depicts minor fluctuations, corresponding to the different geometric placements of the individual cylinders. To assess the reproducibility, the same activity train was analyzed 3 times. As expected, one can see a steep decrease in dose rate at the beginning and end of the train.

Aufgrund unserer Messungen konnten wir die in den USA vom NIST bestimmten Dosisleistungen übernehmen. Für die Aktivität eines gesamten Zuges von zum Beispiel 1,5 GBq (ca. 40 mCi) beträgt die Dosisleistung im Abstand von 2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle 0,083 Gy/s. Hieraus ergeben sich Bestrahlungszeiten von 169 s für eine zu applizierende Dosis von 14 Gy (Gefäßdurchmesser 2,7 bis 3,35 mm) bzw. 217 s für 18 Gy (Gefäßdurchmesser 3,36 bis 4,0 mm).

Vom Sachverständigen des LfAS wurden in unserem Herzkatheterlabor folgende Dosisleistungen bestimmt (Abbildungen 5 und 6):

| <i>Ort der Messung:</i> | <i>Dosisleistung:</i> |
|--------------------------------------|-----------------------|
| Nahbereich am Bleibehälter: | 20 µSv/h |
| Im eingefahrenen Zustand am Gerät: | 400 µSv/h |
| Außenseite des Phantoms: | 20 µSv/h |
| Am Notfallbehälter: | 100 µSv/h |
| In 5 cm Abstand während der Passage: | > 1 Sv/h |

Während der Bestrahlung mit den Beta-Cath™-System wurden am Patienten (Außenfläche des Brustkorbes) eine mittlere Dosisleistung von 0,32 µSv/m gemessen und eine Ganzkörperbelastung von 0,14 µSv/m [14]. Von einer eher langen Bestrahlungszeit von vier Minuten ausgehend (in der BERT-Studie lagen die Bestrahlungszeiten zwischen 2' 20'' und 3' 44''), errechnen sich eine Gesamtdosis für den Patienten an der Außenfläche des Thorax von 0,0013 mSv und eine Ganzkörperdosis von 0,0006 mSv. Im Vergleich hierzu erhalten Patienten durch die Röntgenstrahlung pro PTCA eine Thoraxdosis von im Mittel 0,06 bis 1,3 Sv und eine Ganzkörperdosis von ca. 0,25 mSv [2, 12, 19]. Somit liegt die zusätzliche Strahlenexposition für Patienten durch die intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90 im Vergleich zur PTCA bei ca. ein Prozent der Gesamtkörperdosis mit einer noch weitaus geringeren Thoraxdosis. Für die Ärzte wurde eine Strahlenexposition von 0,07 µSv/m gemessen [14]. Bei einer (etwas hoch) angenommenen Kontaktzeit des Arztes mit dem Novoste-Gerät ergibt sich eine Dosis von 0,0007 mSv. Im Vergleich zur Handdosis durch Röntgenstrahlung bei PTCA (2 bis 4 mSv [2, 12, 19]) ist dies verschwindend gering. Die in Deutschland hinter der Bleischürze getragenen Filmplaketten unterschätzen mit Dosen von 1 bis 2 µSv pro PTCA die tatsächliche Strahlenexposition [9]. Zum Vergleich: Die mittlere natürliche Strahlenexposition beträgt in Deutschland 2,4 mSv pro Jahr [10].

Praktische Anwendung

Das Speichergerät (transfer device) des Beta-Cath™-Systems ist im Gegensatz zu anderen im Herzkatheterlabor verwendeten Afterloadern sehr handlich: Bei einer kompakten Größe von 21,6×9,4×6,6 cm wiegt es nur 0,68 kg (Abbildung 5).

Der Beta-Rail-Katheter ist 155 cm lang und weist proximal einen äußeren Schaftdurchmesser von 5 F und eine distale Spitze von 2 F auf. Über einen 8-F-Führungskatheter (Mindestgröße) wird er mittels Langdrahttechnik (0,014 inch) so plaziert, daß die beiden im Abstand von 30 mm befindlichen Markierungen die Länge der unmittelbar zuvor dilatierten Stenose abdecken. Der Katheter zeigt im Querschnitt drei Lumina, von denen aber nur das Lumen für den Führungsdraht getrennt ist – die anderen beiden kommunizieren über das Katheterendstück und schaffen so ein geschlossenes hydraulisches System (Abbil-



Abbildung 5. Phantommessung in unserem Herzkatheterlabor: Die Strahlenquelle befindet sich im Phantom, bezüglich der Meßergebnisse siehe Text.

Figure 5. Phantom measurements in our cath lab: the radiation source is sent into the phantom, for dosimetry please see text.



Abbildung 6. Notfalltraining: Im Störfall, welcher zum Beispiel durch unsachgemäße Handhabung (siehe Text) ausgelöst werden kann, muß sofort das gesamte System vom Patienten entfernt und in einem „Notfallkorb“ zwischengelagert werden. Dargestellt ist die Notfallsimulation mit Dosimetrie.

Figure 6. Training for emergency situations: in case of complications, which could be caused by inappropriate handling (see text), the complete system must be immediately removed from the patient and stored in the bail-out box. This figure shows the simulation of an emergency case and dosimetry.

dung 7). Vor dem Beginn mit dem Afterloading soll der Führungsdraht bis hinter die proximale Kathetermarkierung zurückgezogen werden, um eine eventuelle Abschwächung der Betastrahlen zu vermeiden. Durch den manuell erzeugten Flüssigkeitsdruck werden die Zylinder exakt zwischen den Kathetermarkierungen positioniert. Unter leichtem, kontinuierlichem Druck bleibt der Aktivitätszug in korrekter Position, soll aber alle 15 bis 30 Sekunden mittels kurzer Durchleuchtung kontrolliert werden (Abbildung 8). Die Rückkehr der Zylinder in das Speichergerät erfolgt nicht etwa durch Aspiration, sondern – etwas ungewohnt – durch weiteren Druck auf die Spritze, allerdings wird die Flüssigkeitsrichtung umgekehrt („receive“), so daß der Zug von hinten geschoben wird (Abbildung 7). Nach jedem Patienten erfolgt eine Dichtigkeitsprüfung, um ein eventuelles Austreten von Strontium/Yttrium-90 aus den Zylindern sofort zu erkennen.

Die Ortsdosis ergibt sich aus den oben genannten Zahlen in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer. Die Strahlendosis für andere Gewebe bzw. Organe ist zu vernachlässigen, zumal das Einbringen der Strahlenquelle nur etwa eine Sekunde dauert. Bei unsachgemäßer Handhabung kann es allerdings tatsächlich zu einer signifikanten Bestrahlung anderer Gewebe und Organe kommen [4]: Wird der Beta-Cath™-Katheter abgeknickt oder durch das zu feste Schließen des Y-Stücks gequetscht, können die radioaktiven Zylinder unterwegs bzw. im Y-Stück steckenbleiben. Um eine unnötige Übertretung der zu applizierenden Dosis und insbesondere eine Bestrahlung anderer Gewebe bzw. Organe zu vermeiden, muß in einem solchen Fall das gesamte System sofort aus dem Patienten entfernt und in der „bail-out box“ zwischengelagert werden (Abbildung 6). Durch die elastischen Rückstellkräfte des Beta-Cath™-Katheters können die Zylinder nach spätestens ca. 20 Minuten wieder in das eigentliche Gehäuse zurückgebracht werden. Zu einer ähnlichen Situation kann es auch kommen, wenn kurz vor Ende der geplanten Bestrahlungszeit zu wenig Kochsalz in der Spritze verblieben ist, so daß die Spritze bei der Rückholung der Strahlenquellen „auf halber Strecke“ leer wird. Zur Vermeidung der geschilderten Situationen wird in den USA empfohlen, den Beta-Cath™-Katheter mittels einer Metallschleuse im Y-Stück zu schützen – in Europa kann man darüber hinaus ein Abquetschen des Katheters durch Verwendung des „Easi-Ketch“-Y-Stücks (Firma Nycomed) verhindern. Zur Garantie

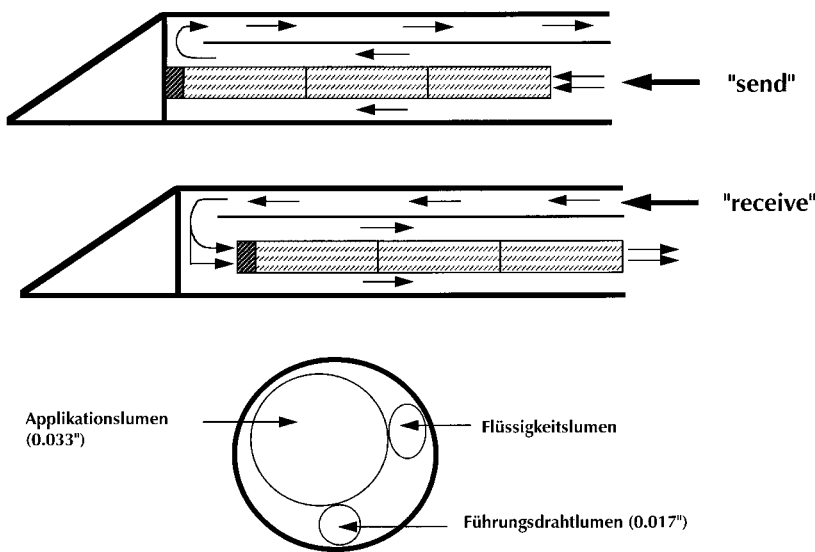


Abbildung 7. Schematischer Längsschnitt (oben) und Querschnitt (unten) durch den Beta-Rail-Katheter des Beta-Cath™-Systems. Zur Vereinfachung wurde das im Querschnitt dargestellte Lumen für den Führungsdraht im Längsschnitt weggelassen. Von den im Querschnitt erkennbaren drei Lumina kommuniziert das Applikationslumen mit dem Flüssigkeitslumen über eine am Katheterende befindliche Verbindung. In Stellung „send“ wird die physiologische Kochsalzlösung in das Applikationslumen gedrückt und die Zylinder (schwach schraffiert) mit den an beiden Enden befindlichen Goldmarkern (stark schraffiert) rasch zum distalen Ende des Katheters „bis zum Anschlag“ geschoben. Über die Verbindung zwischen den beiden Lumina gelangt das Kochsalz wieder zurück und wird in einem speziellen Plastikbehälter aufgefangen. In Stellung „receive“ erfolgt der Flüssigkeitsdruck durch das kleinere Lumen, so daß die Zylinder über das Applikationslumen wieder zurück in das Gehäuse geschoben werden.

Figure 7. Schematic longitudinal section (above) and cross section (below) through the beta rail catheter of the Beta-Cath™ system. To keep the drawing simple, the lumen for the guide wire as depicted in the cross section has been omitted in the longitudinal sections. Of the 3 lumina shown in the cross section, the application lumen communicates with the fluid lumen through a connection at the distal catheter end. In position “send”, saline is injected into the application lumen and the cylinders (light hatched) with gold markers at each end (dark hatched) are quickly moved to the distal end of the catheter, where they stop. The saline flows back through the connection between both lumina and is gathered in a special plastic bag. In position “receive” the pressure is put on the smaller lumen, therefore, the cylinders are pushed back through the application lumen into the transfer device.

(above) and cross section (below) through the beta rail catheter of the Beta-Cath™ system. To keep the drawing simple, the lumen for the guide wire as depicted in the cross section has been omitted in the longitudinal sections. Of the 3 lumina shown in the cross section, the application lumen communicates with the fluid lumen through a connection at the distal catheter end. In position “send”, saline is injected into the application lumen and the cylinders (light hatched) with gold markers at each end (dark hatched) are quickly moved to the distal end of the catheter, where they stop. The saline flows back through the connection between both lumina and is gathered in a special plastic bag. In position “receive” the pressure is put on the smaller lumen, therefore, the cylinders are pushed back through the application lumen into the transfer device.

eines problemlosen, sofortigen Spritzenwechsels wurde uns von den Behörden die Verwendung eines Verlängerungsschlauches vorgeschrieben .

Multicenterstudien mit dem Beta-Cath™-System

Die Beta-Cath™-System-Studie wurde am 30. 7. 1997 in den USA begonnen: Anhand eines prospektiven, blin-

den, randomiserten und placebokontrollierten Protokolls werden die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung in Koronararterien geprüft (Abbildung 9). Studienleiter (Principal Investigator) ist Richard E. Kuntz, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA. Geplant ist die Einbeziehung von 1100 Patienten. Derzeit nehmen an dieser überwiegend in den USA durchgeführten Studie 34 Institutionen teil. Bis

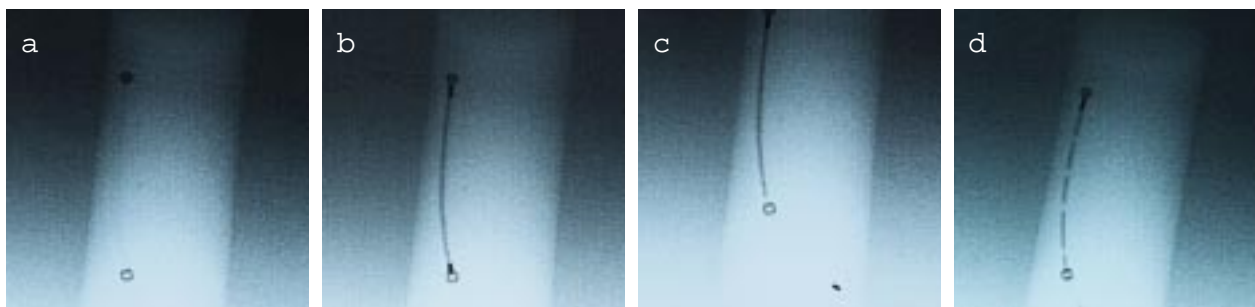


Abbildung 8. Plazierung und Lagekontrolle des Aktivitätszuges: In (a) erkennt man die beiden Metallmarkierungen des Beta-Cath™-Katheters im Abstand von 3 cm. In (b) ist der Aktivitätszug exakt, das heißt zwischen den Metallmarkern des Katheters, positioniert. Läßt der manuelle Druck auf die Kochsalzspritze zu sehr nach, kann sich der Goldmarker am Ende des Zuges bereits lösen (c), dann sind auch bald einige Zylinder nicht mehr am richtigen Ort (d). Diese Beispiele dokumentieren die Bedeutung der Durchleuchtung zur Kontrolle von Lage und Integrität des Aktivitätszuges.

Figure 8. Placement and control of position of the activity train: a) one can see the metal markers of the Beta-Cath™ catheter 3 cm apart, b) shows the activity train positioned exactly within the metal markers of the catheter. If the pressure on the syringe becomes too weak, the gold marker at the end of the train can fall back (c), soon displacing some cylinders (d). These examples document the importance of fluoroscopy to verify the positioning and integrity of the activity train.

dato wurden 202 Patienten im PTCA-Arm und 249 im Stentarm randomisiert. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit ist die TVR (target vessel revascularization) nach acht Monaten, sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit sind angiographische Restenose, MLD (minimaler Lumendiameter) und LLI (late loss index), ebenfalls nach acht Monaten. Primärer Endpunkt für die Sicherheit sind MACE (major adverse cardiac events), das heißt die Kombination von Tod, Bypassoperation, Myokardinfarkt (mit und ohne Q-Zacke) und TVR. Sekundärer Endpunkt für die Sicherheit ist die eventuelle Entstehung von Koronaraneurysmen. Eingeschlossen werden Patienten mit einer einzigen zu behandelnden Stenose (im wesentlichen Ein-Gefäß-Erkrankung). Die Stenose (de novo oder erste Restenose, 60 bis 100%) muß mit einem Ballon von maximal 20 mm Länge (ohne versetzte Dilatationen) behandelbar sein. Ausgeschlossen sind im wesentlichen Patienten mit Herzinfarkt innerhalb der letzten 72 Stunden, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) unter 30%, Bypassgefäßen und einem stark torquierten Gefäßverlauf, der die erfolgreiche Applikation des Beta-Cath™-Systems wenig wahrscheinlich macht. Patienten mit Thrombus, Spasmus oder Dissektion, die eine Stentimplantation zwingend erforderlich machen, werden – auch trotz vorausgehender Aufklärung und Einverständniserklärung für die Studie – dann doch ausgeschlossen. Bei den in Betracht kommenden Patienten folgt unmittelbar nach Beendigung der Ballondehnung(en) die klinische Entscheidung, ob eine elektive Stentimplantation erfolgen muß oder nicht: Als Richtlinie wird empfohlen, bei einer Reststenose von < 30% auf eine Stentimplantation zu verzichten und bei einer Reststenose von 30 bis 50% eine elektive Stentimplantation vorzunehmen (maximal erlaubte Stentlänge: 22 mm). In beiden Situationen entscheidet dann das Los über das zu verwendende Beta-Cath™-System (A, B [beide inaktiv] oder C bzw. D [beide aktiv]). Nur der Strahlenphysiker kennt die Wahl des Systems, der Kardiologe, der Strahlentherapeut sowie die Patienten sind „blind“. Die Zuordnung der acht verschiedenen Bestrahlungszeiten (vier Systeme, je zwei Dosisleistungen) wird selbstverständlich ebenfalls geheimgehalten. Falls bei einem der PTCA-Gruppe zugeordneten Patienten nach der Applikation des (aktiven oder inaktiven) Beta-Cath™-Systems doch noch ein Stent implantiert werden muß („Stent erforderlich“, Abbildung 9), bleibt er nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip in der PTCA-Gruppe.

Die BRIE-Studie (Beta Radiation In Europe) befindet sich derzeit noch in der Planungsphase. Leiter dieser

Multicenterstudie ist Patrick Serruys, MD, Rotterdam. Im Gegensatz zur Beta-Cath™-System-Studie werden alle Patienten bestrahlt (keine Placebokontrolle) (Abbildung 10). Die klinischen und angiographischen Endpunkte sind (abgesehen von dem Zeitpunkt der Kontrollangiographie) identisch, ebenso die zu wählenden Dosierungen. Im Unterschied zur Beta-Cath™-System-Studie können in gleicher Sitzung bis zu zwei Stenosen in verschiedenen Gefäßen (maximal eine Stenose pro Gefäß) behandelt werden, so daß auch Patienten mit Mehr-Gefäß-Erkrankung aufgenommen werden. Die wichtigsten Unterschiede gehen aus Tabelle 2 hervor.

Gegenwärtiger Stand und zukünftige Aspekte

Als bisherige Meilensteine auf dem Gebiet der endovaskulären Bestrahlung sind zu nennen: Liermann et al. 1991: erste endovaskuläre Bestrahlung intimaler Hyperplasien im Gefäßsystem [18]; Condado et al. 1997: erste klinische Brachytherapie von Koronararterien mit Gammastrahlen (Iridium-192, [3]); Teirstein et al. 1997: erste doppelblinde, randomisierte Studie mit Gammastrahlen (Iridium-192, SCRIPPS-1, [28]) und King et al. 1998: erste klinische Daten zur Reduktion der Restenose mit Betastrahlen nach PTCA (Strontium/Yttrium-90, BERT, [14]).

Beta- oder Gammastrahlen? Grundsätzlich ist es biologisch irrelevant, mittels welcher ionisierenden Strahlung die Dosis vor Ort gebracht wird: ob Beta-, Gamma- oder Röntgenstrahlung – die gleiche Dosis am gleichen Ort führt zu gleicher biologischer Wirkung. Vorteile der Betastrahlen sind die wesentlich einfachere Abschirmung (kein Umbau des Herzkatheterlabors erforderlich wie bei Gammastrahlen) und kürzere Applikationszeiten (zwei bis vier Minuten vs. 25 bis 30 Minuten für Gammastrahlen). Nachteile der Betastrahlung sind die Abschwächung durch Stents, die bei Instentrestenosen für das hinter den Stents gelegene Gewebe problematisch sein könnte, sowie die möglicherweise begrenzte Wirksamkeit in größeren Gefäßen.

Welche Applikationsform? Die Anwendung von Radioisotopen mittels eines Drahtes oder in Form eines „Zuges“ radioaktiver Zylinder ist einfach und weist beim Hantieren keine größeren Probleme auf. Im Gegensatz hierzu kann es bei Verwendung des mit Rhenium-186 oder -188 gefüllten PTCA-Ballons zu einer Kontamination des Katheterplatzes kommen, so daß das Labor für einige Tage geschlossen werden

Beta-Cath™ System Studie

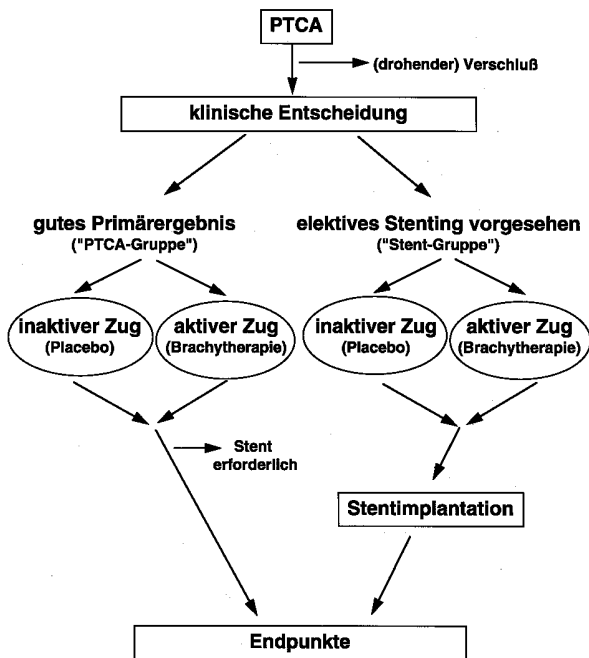


Abbildung 9. Flußdiagramm der Beta-Cath™-System-Multicenterstudie (Erläuterung dieser prospektiv randomisierten, dreifachblinden placebokontrollierten Studie im Text).

Figure 9. Flow chart of the Beta-Cath™ system multicenter study. For details of this prospective, randomized, triple-blinded and placebo-controlled study, please see text.

muß. Falls der Ballon im Patienten rupturiert, muß für eine rasche Ausscheidung des im ganzen Körper verteilten Betastrahlers sowie für einen Schilddrüsenschutz Sorge getragen werden. Radioaktive Stents sind technisch einfach zu applizieren und auch insofern attraktiv, als dosimetrische Berechnungen während der Applikation entfallen [6, 7, 11]. Über mögliche unerwünschte Wirkungen der nicht beabsichtigten Bestrahlung anderer Gewebe bzw. Organe im Falle eines Stentverlustes ist zu wenig bekannt. Hinzu kommt, daß für die radioaktiven Stents bislang noch keine überzeugenden Daten am Menschen vorliegen.

Optimale Dosis: Der Erfolg einer Brachytherapie zur Prophylaxe und Therapie einer Restenose steht und fällt mit der Dosimetrie, das heißt mit der möglichst exakten Bestimmung der Dosisleistung der Strahlenquelle, der Festlegung der zu applizierenden optimalen Dosis und der in Wirklichkeit verabreichten Dosis. Die Bestimmung der Dosisleistung ist für Betastrahlen komplizierter als für Gammastrahlen. Die genaue

BRIE-Studie

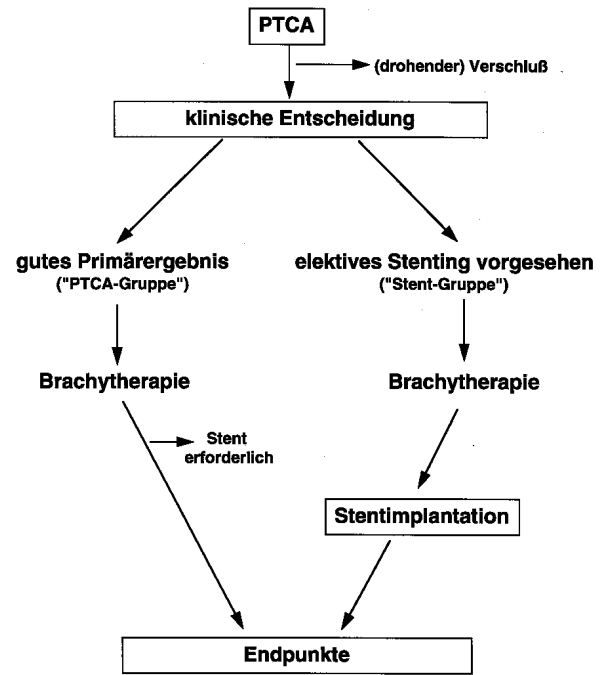


Abbildung 10. Flußdiagramm der BRIE-Multicenterstudie: Im Gegensatz zur Beta-Cath™-Studie erhalten in dieser Studie alle Patienten eine intrakoronare Brachytherapie (Einzelheiten siehe Text).

Figure 10. Flow chart of the BRIE multicenter study: as opposed to the Beta-Cath™ study, in this trial all patients receive intracoronary brachytherapy (for details please see text).

Höhe der optimalen zu verabreichenden Dosis ist noch nicht genau bekannt, kann aber heute schon gut eingegrenzt werden: Die in Venezuela applizierten Dosen von bis zu 55 Gy waren wohl etwas zu hoch, während die in der Genf-Studie verabreichte Dosis zu niedrig war [20, 22, 30]. Wahrscheinlich liegt der optimale Bereich zwischen 12 und 16 Gy in 2 mm Tiefe [14] bzw.

| | Beta-Cath™ | BRIE |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Patienten | 1100 | 150 |
| Design | Random./placebok | Alle Brachytherapie |
| Koronare Herzkrankheit | 1-GFE | 1-GFE und M-GFE |
| Dosis für 2,7 – 3,35 mm | 14 Gy | 14 Gy |
| Dosis für 3,36 – 4,0 mm | 18 Gy | 18 Gy |
| IVUS | optional | optional |
| Klinische Endpunkte | Krhs., 30 Tg, 8 Mo, 1 Jahr, 2 Jahre | Krhs, 30 Tg, 6 Mo, 1 Jahr |
| Kontrollangiographie | 8 Mo | 6 Mo |

Tabelle 2. Unterschiede der Beta-Cath™-System- und der BRIE-Studie.

Table 2. Differences between the Beta-Cath™-system trial and the BRIE study.

bis 30 Gy in der Intima [28]. In den Beta-Cath™- und BRIE-Studien beträgt die Dosis 14 Gy für „kleinere“ und 18 Gy für „größere“ Gefäße.

Zentrierung und Homogenität: Selbstverständlich sind eine gute Zentrierung der Strahlenquelle sowie eine möglichst homogene Dosisverteilung für den Therapieerfolg von Bedeutung. Da das Herz sich aber kontrahiert und hierbei Translations- sowie Rotationsbewegungen ausführt, gestaltet sich die Realität etwas komplizierter. Immerhin konnte für den optimal zentrierten Draht bislang keine Wirksamkeit nachgewiesen werden, während das nicht optimal zentrierte Beta-Cath™-System positive Ergebnisse brachte [14, 30]. Die beste Zentrierung und Homogenität weist der mit einem Betastrahler gefüllte PTCA-Ballon auf. Neben den oben bereits genannten Nachteilen fehlt ihm der vielleicht wichtige Anteil der Gammastrahlung für die Tiefenwirkung. Neuerdings werden mit dem Gammastrahler Xenon-133-gefüllte PTCA-Ballons erprobt [32]. Bei Verwendung der mit Radioaktivität gefüllten PTCA-Ballons darf nicht vergessen werden, daß die Bestrahlungsdauer durch den vollständig unterbrochenen Blutfluß und somit durch die Ischämietoleranz des Patienten limitiert ist.

Risiken: Das einzige bislang gesicherte Risiko einer intrakoronaren Brachytherapie ist die Entwicklung von Koronaraneurysmen, vor allem bei Überdosierung [3]. Die über einige Jahre gehende Nachbeobachtung der Patienten aus der Venezuela-Studie hat bislang keine weiteren Risiken erkennen lassen. Die längste Beobachtungszeit von über fünf bis sieben Jahren an peripheren Gefäßen war ebenfalls unauffällig ([17], siehe auch Liermann et al. in diesem Heft).

Zusammenfassend ist bei kritischer Wertung festzustellen, daß die intrakoronare Brachytherapie – trotz des großen Enthusiasmus – bis heute noch keine gesicherte Prophylaxe bzw. Therapie der Restenose darstellt. Für eine signifikante (und klinisch relevante) Reduktion der Restenose liegt lediglich eine einzige placebokontrollierte Studie mit geringer Fallzahl (55 Patienten) vor [28]. Mit Spannung werden die Ergebnisse der placebo-kontrollierten Beta-Cath™-Multicenterstudie (Abbildung 9) an 1100 Patienten erwartet.

Die Autoren danken den Herren Dr. R. Rinck und P. Sabath vom Bayerischen Landesamt für Umweltschutz, München, sowie Herrn Dr. Dr. E. R. Schwarz vom Bundesamt für Strahlenschutz, Neuherberg, für ihre kontinuierlichen Informationen und Unterstützung bei diesem Projekt.

Literatur

1. Bonan R, Arsenault A, Tardif JC, et al. Beta Energy Restenosis Trial. Canadian Arm. Circulation 1997;96:1-219.abstract.
2. Cascade PN, Peterson LE, Wajszczuk WJ, et al. Radiation exposure to patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1987;59:996-7.
3. Condado JA, 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;96:727-32.
4. Cool DA: Probable misadministrations occurring during intravascular brachytherapy with the Novoste Beta-Cath System. NRC Information Notice 98-10. Washington, DC: United States Nuclear Regulatory Commission Office of Nuclear Material Safety and Safeguards, March 9, 1998.
5. Eberli FR, Meier B. Restenosis after angioplasty: an Achilles' heel well covered-up. Eur Heart J 1998;19:976-7.
6. Fischell TA, Carter AJ, Laird JR. The beta-particle-emitting radioisotope stent (Isostent): Animal studies and planned clinical trials. Am J Cardiol 1996;78:Suppl 3A:45-50.
7. Fischell TA, Khanna BK, Fischell DR, et al. Low-dose, -particle emission from "stent" wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation. Circulation 1994;90:2956-63.
8. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:496-501.
9. Folkerts KH, Münz A, Jung S. Abschätzung der Strahlenexposition und des Strahlenrisikos für Beschäftigte im Herzkatheterlabor. Z Kardiol 1997;86:258-63.
10. Habermehl A. Strahlenexposition der Weltbevölkerung. Dtsch Ärztebl 1996;93:A2556-9.
11. Hehrlein C, Gollan C, Dönges K, et al. Low-dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits. Circulation 1995;92:1570-5.
12. Jeans SP, Faulkner K, Love HG, et al. An investigation of the radiation dose to staff during cardiac radiological studies. Br J Radiol 1985;58:419-28.
13. Kearney M, Pieczek A, Haley L, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. Circulation 1997;95:1998-2002.
14. King SB, Williams DO, Chougule P, et al. Endovascular -radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). Circulation 1998;97:2025-30.
15. Laird JR, Carter AJ, Kufs WM, et al. Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a -particle-emitting stent. Circulation 1996;93:529-36.
16. Libby P, Ganz P. Restenosis revisited – new targets, new therapies. N Engl J Med 1997;337:418-9.
17. Liermann DD, Bauernsachs R, Schopohl B, et al. Five year follow-up after brachytherapy for restenosis in peripheral arteries. Semin Intervent Cardiol 1997;2:133-7.
18. Liermann D, Boetcher HD, Schopohl B, et al. New horizons in the therapy of intimal hyperplasia after implantation of stents in peripheral vessels. Radiology 1991;181:244.abstract.
19. Pattee PL, Johns PC, Chambers RJ. Radiation risk to patients from percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1993;22:1044-51.
20. Popowski Y, Verin V, Papirova I, et al. Intra-arterial 90Y brachytherapy: Preliminary dosimetric study using a specially modified angioplasty balloon. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:713-7.
21. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1994;331:489-95.

22. Serruys PW, Levendag PC. Intracoronary brachytherapy: The death knell of restenosis or just another episode of a never-ending story? *Circulation* 1997;96:709–12.
23. Silber S. Restenose und intrakoronare Bestrahlung. In: Bach R, Spitzer S, Hrsg. Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie 1998. AKA, 1998:101–10.
24. Silber S, Seidel N, Mühling H, et al. In-stent restenosis using newer stent designs available in Germany. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:312A.
25. Silber S, Seidel N, Mühling H, et al. et al. Rotablation von In-Stent-Restenosen in verschiedenen Stentmodellen. *Z Kardiol* 1998;87:Suppl 1:257.
26. Soares CG, Halpern DG, Wang CK. Calibration and characterization of betaparticle sources for intravascular brachytherapy. *Med Phys* 1998;25:339–46.
27. Steg PG, Tahlil O, Aubailly N, et al. Reduction of restenosis after angioplasty in an atheromatous rabbit model by suicide gene therapy. *Circulation* 1997;96:408–11.
28. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697–703.
29. Verin V, Popowski Y, Urban P, et al. Intra-arterial beta irradiation prevents neointimal hyperplasia in a hypercholesterolemic rabbit restenosis model. *Circulation* 1995;92:2284–90.
30. Verin V, Urban P, Popowski Y, et al. Feasibility of intracoronary -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997;95:1138–44.
31. Waksman R. Local catheter-based intracoronary radiation therapy for restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78:Suppl 3A:23–8.
32. Waksman R, Chan RC, Vodovotz Y, et al. Radioactive 133-xenon gas-filled angioplasty balloon: a novel intracoronary system to prevent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:356A.
33. Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, et al. Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1997;96:1944–52.
34. Weinberger J, Simon AD. Intracoronary irradiation for the prevention of restenosis. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:468–74.
35. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, et al. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon-angioplasty in swine: persistent benefit at 6-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1451–6.
36. Williams DO. Radiation vascular therapy: A novel approach to preventing restenosis. *Am J Cardiol* 1998;81:18E–20E.

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis in der Klinik Dr. Müller, D-81379 München, Am Isarkanal 36, Telefon (+49/89) 290-8310, Fax -4202, e-mail: ssilber@med.de