

„Eine schwer verdauliche Spezialität wird bekömmlich“
Endovaskuläre Brachytherapie heute

SAINT

2.10.2009

G. Leissner

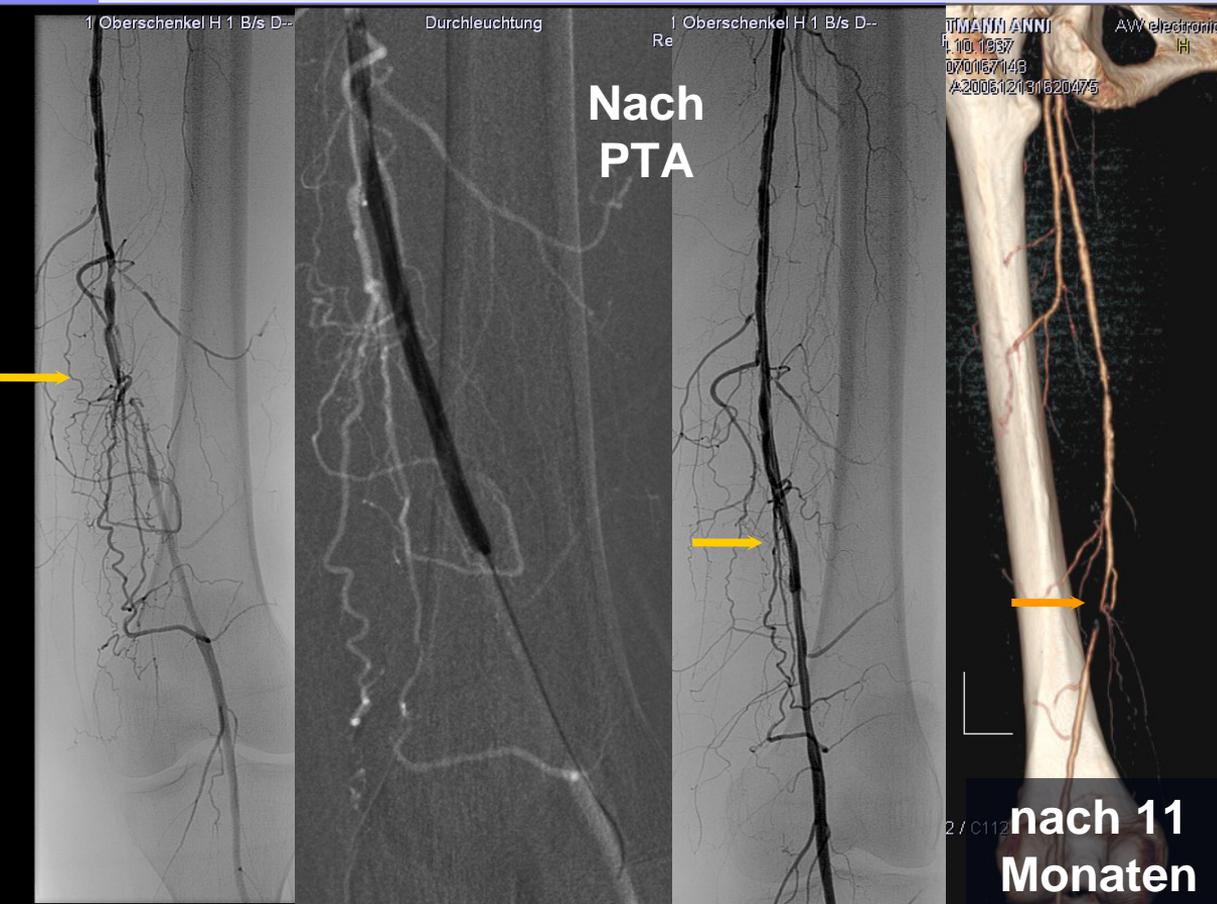
Klinik für Diagnostische Radiologie
und Neuroradiologie
Klinikum Augsburg
giesbert.leissner@klinikum-augsburg.de



Restenosierungsrate bis zu 80% nach 6 Monaten bei komplexen und langen Läsionen.

Restenosierung um 30-40 % nach 1 Jahr bei einfacheren Läsionen.

(Capek P et al; Circulation 1991;83(suppl2):I70-I807 Murray RR Jr, et al. Radiology 1987;162:473-47699)



Ursachen der Restenose nach Angioplastie:

1. Fortschreiten der Arteriosklerose
2. Antwort der Gefäßwand auf das PTA-Trauma

(early recoil)

Plaquematerial/
Rückstellkräfte
der Gefäßwand

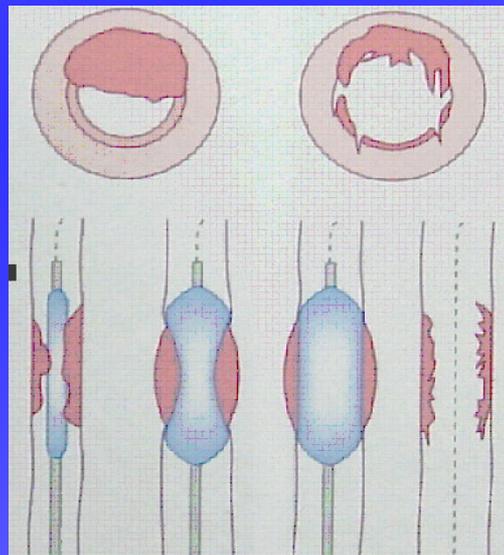
Plättchenaktivierung/Thrombusbildung

Zellmigration &-proliferation

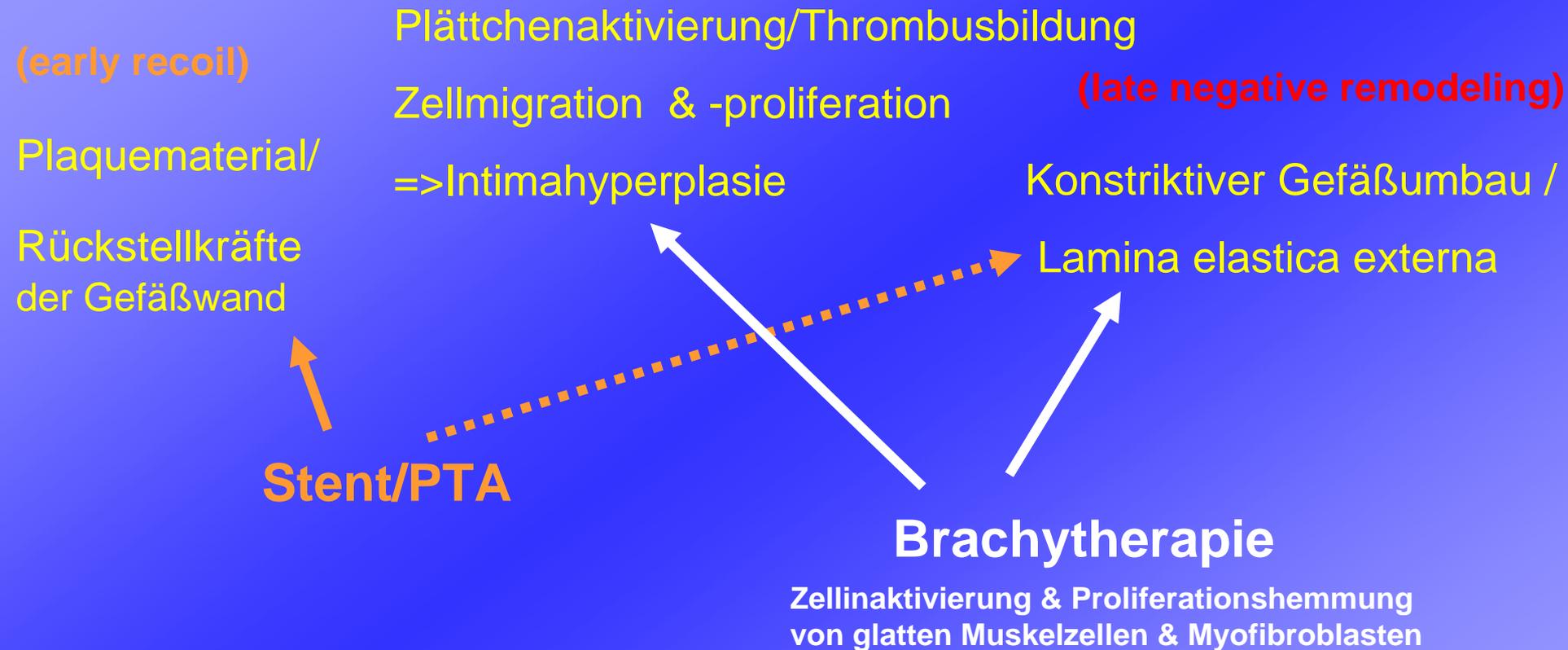
=> Intimahyperproliferation

(late negative remodeling)

Konstriktiver Gefäßumbau /
Lamina elastica externa



Restenoseprophylaxe femoropopliteal



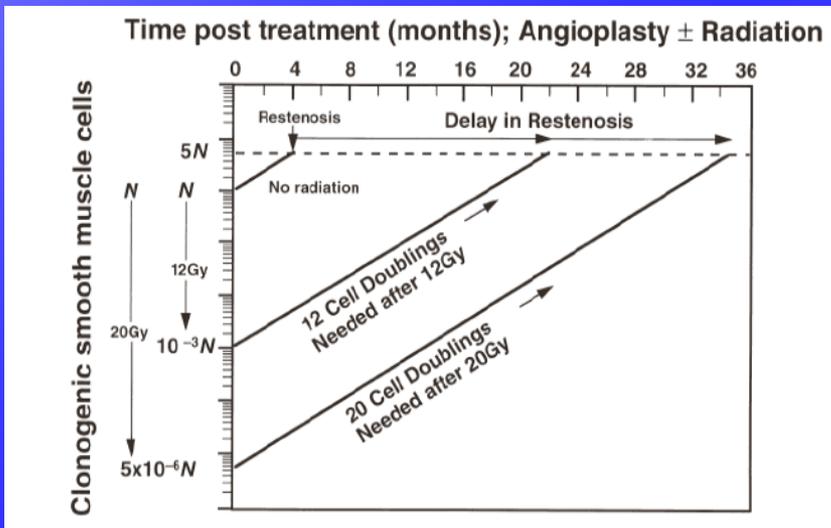
M. Schillinger, E. Minar; J Endovasc Ther (2004);11 (Suppl II)
180-191

W. A. Wohlgemuth, G. Leissner et al; Cardiovasc & Intervent
Radiol (2008) 31, 698-708



Wirkung der Bestrahlung

1. Postmitotischer Zelltod von glatten Muskelzellen (radiogene DNS-Schädigung)
2. Programmierter Zelltod (Apoptose)
3. Zellinaktivierung und Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen und Myofibroblasten

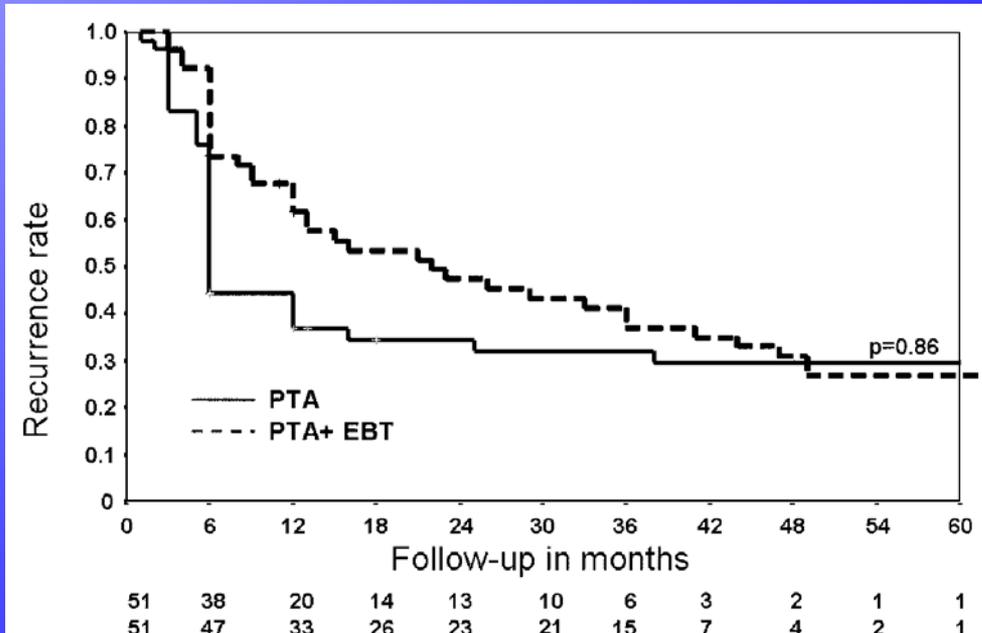


Endovascular Brachytherapy for Prophylaxis of Restenosis after Femoropopliteal Angioplasty:

Five-year Follow-up—Prospective Randomized Study¹

Wolfram RM; E Minar ;Wien
Radiology 2006; 240:878-884

51 Pat. PTA + Brachytherapy mit Iridium 192
51 Pat. PTA allein
Restenose = >50%
nur ASS !
12 Gray 3 mm vom Zentrum; nicht zentriert



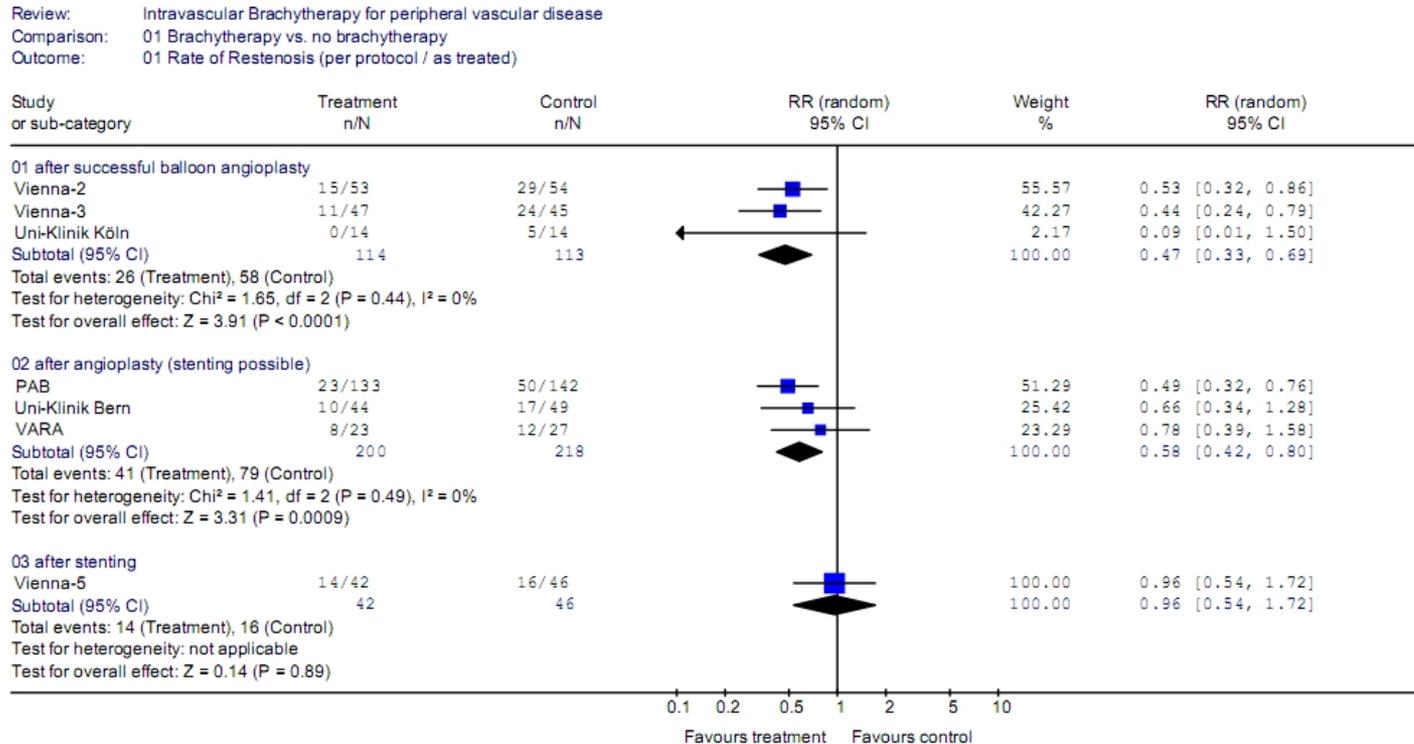
At 5-year follow-up, PTA followed by gamma radiation EBT with a dose of 12 Gy resulted in a delay but not an inhibition of restenosis when compared with that of PTA alone.

=> **Im Verlauf „late catch-up Phänomen“
nach 5 Jahren Angleichung der Restenoserate EVBT&PTA
Problem der Zentrierung der Strahlenquelle ?!**



Große Anzahl von Studien (ca. 35 Studien, davon 20 in Kardiologie, 15 in Radiologie)

... medizinischen Bewertung zieht der Bericht ⁽¹⁾ zwölf Publikationen zu sieben randomisierten kontrollierten Studien heran...



Englisch, eigene Berechnungen. 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Abbildung 1: Metaanalyse für Restenoserate nach sechs bzw. zwölf Monaten aus per-Protokoll-Daten

...weisen nach, dass die Brachytherapie nach erfolgreicher Gefäßerweiterung durch eine Ballondilatation mittelfristig die Rate neuer Gefäßverengungen (Restenoserate) verringert. Auch die Zeit, bis erneut eine Stenose auftritt, wird nach der Brachytherapie verlängert.

(1) hta Bericht: Intravaskuläre Brachytherapie bei pAVK; Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd.75: 1864-9645 1. Auflage 2008

Roswitha M W et al;

Endovascular Brachytherapy: Restenosis in deNovo versus Recurrent Lesions of Femoropopliteal Artery;

Radiology 2005; 236:338-342

100 Pat. PTA + Brachytherapy

99 Pat. PTA

Restenose = >50%

18 Gray zentriert; in 2-4 mm Abstand

Rezidivstenosehäufigkeit nach 12 Monaten

	DeNovo- stenosen	Rezidiv- stenosen
PTA	44% _{0(30/68)}	71%
PTA/ Brachytherapie	36% _{0(24/66)}	26%

=> Verbesserung bei der Rezidivstenosetherapie

γ –Strahler

Iridium-192(Draht), Iod-125(Seeds), Palladium-103(Seeds)

- **Strahlenschutzmaßnahmen** wegen Streustrahlung erfordern eine Verbringung des Pat. in die **Strahlentherapieabt.** zur eigentlichen Bestrahlung
=> zeitaufwändiger!
- **Zentrierung** der Bestrahlungsquelle **schwierig**
- Höhere Eindringtiefe als β –Strahler
- Höhere Dosisleistung => etwas **kürzere Bestrahlungszeiten**

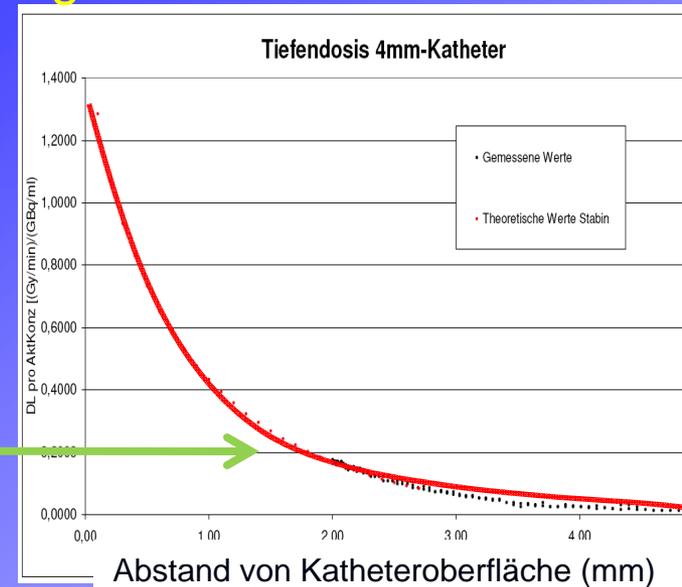


β - Strahler

Rhenium-188(Ballonfüllung), Strontium-90(Seeds), Phosphor-32(Seed/Stent)

- ✿ Geringe Eindringtiefe/schneller Dosisabfall im Gewebe
=> höhere Personal- und Patientensicherheit
- ✿ Therapie in der **Angiographieeinheit** möglich
- ✿ Genaue Zentrierung der Strahlenquelle nötig
=> Flüssigkeiten ideal
- ✿ **HWZ** von Rhenium-188 beträgt ca. **17h**

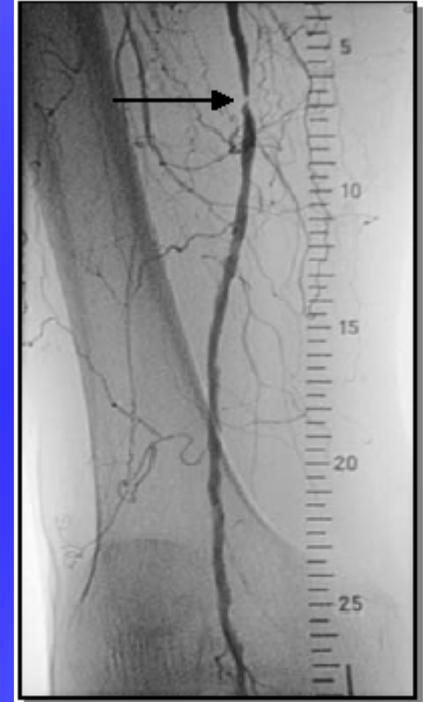
In 2 mm Abstand von der Katheteroberfläche beträgt die Dosis etwa 1/8 der Dosis an der Ballon-Oberfläche



**Endovaskuläre Brachytherapie mit Rhenium-188 zur Prophylaxe einer
Restenose nach perkutaner transluminaler Angioplastie
im peripheren Stromgebiet
- Klinische Studie und Literaturübersicht -**

Vorgelegt von
Thomas Weissig
aus
Freising
März 2005

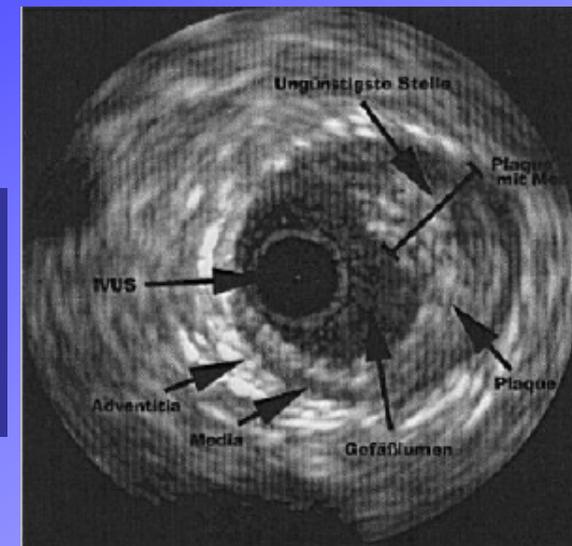
Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigte Dissertation



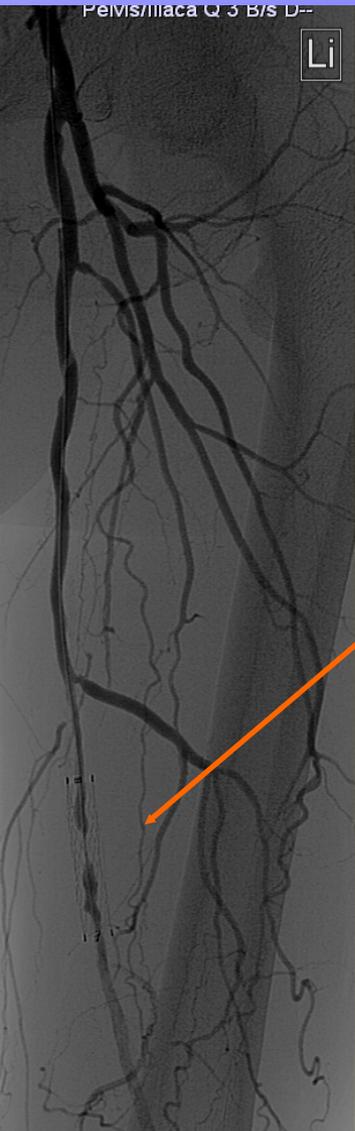
**Abb. 1: Angiographie mit
proximaler Stenose der
A. fem. sup. (Pfeil)**

- Technische Machbarkeit der EVBT mit Rhenium-188?
- Berechnung der notwendigen Zieldosis an der Gefäßwand
- Effektivität der angestrebten Restenoseprophylaxe

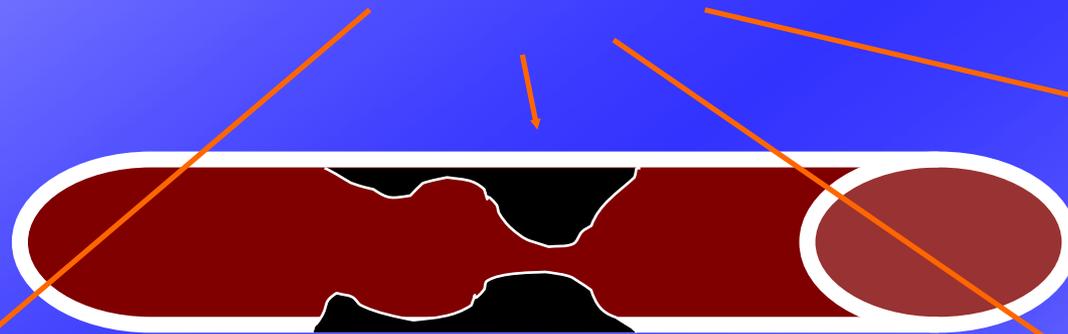
- Restenosierung nach 1 Jahr: Verum 28,6% -Placebo 45,5%
- Keine Komplikationen, keine Ballonruptur
- Limitierte Fallzahl!



Endovaskuläre Brachytherapie



Stenose



Endovaskuläre Brachytherapie

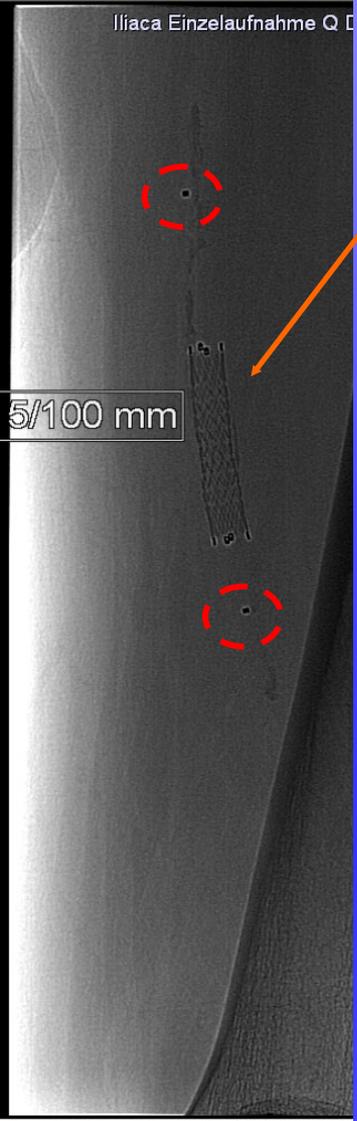


PTA im Bereich der Stenose

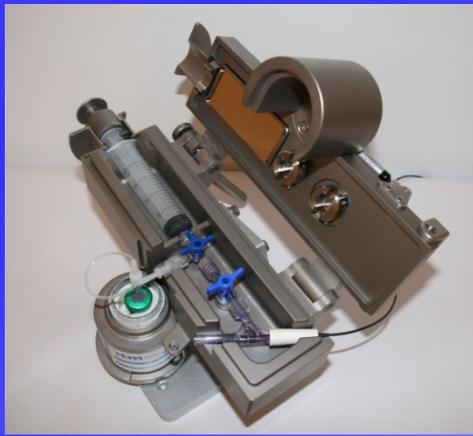


Endovaskuläre Brachytherapie

Intravaskulär applizierte Bestrahlung mit Rhenium-188



EVBT-Ballonlänge proximal & distal 1 cm länger!



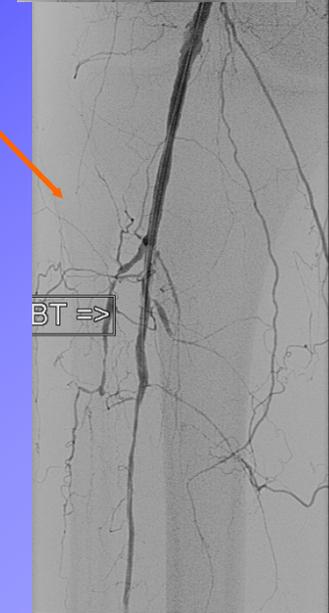
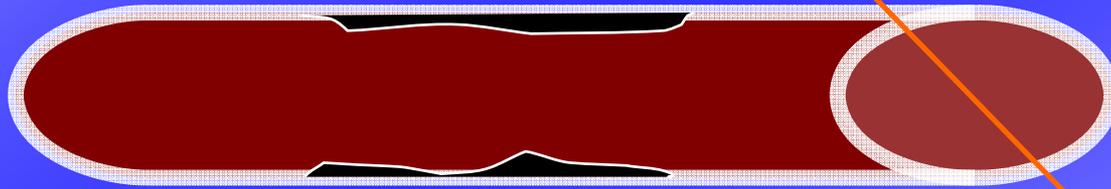
Rhenium Applikator aus Wolfram



Endovaskuläre Brachytherapie



Abschluss



„Hardware“

Die Systemkomponenten sind seit 09/2008 als Medizinprodukte der Klasse IIb CE-zertifiziert (CE 1275) .



Applikationsgerät



Rhenium-188



PTA-Katheter
(Clearstream)



PTA-Einwegteile-Set



Gesamte Ausstattung inkl. Zubehör
(1,Abwurfbox, 2,Abschirmringe, 3,Transportwagen)

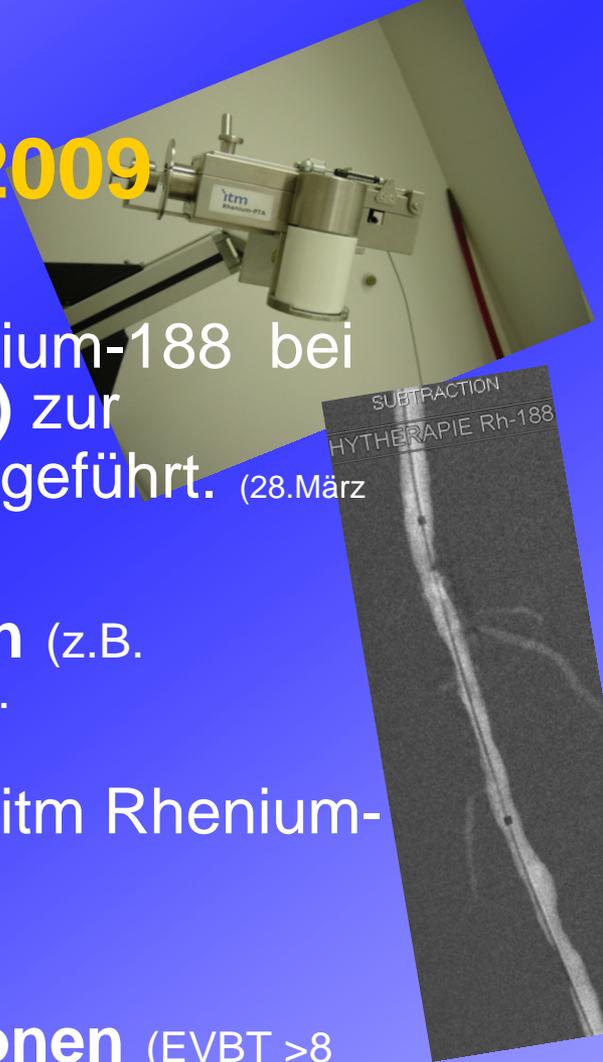
Einschlusskriterien zur Brachytherapie

- pAVK Stad. IIb-IV
- Rezidiv- oder Denovostenose
- Lumeneinengung durch die Stenose $>50\%$
- Reststenose nach PTA $<30\%$, optimalerweise keine Dissektion
- Mindestens Eingefäß Run-Off distal
- Keine KI gegen Thrombozytenaggregationshemmung
(aktuell Plavix 1x/die für 1 Jahr und ASS 1x/die auf Dauer)



Ergebnisse September 2009

- Endovaskuläre Brachytherapie mit Rhenium-188 bei **102 femorocruralen Läsionen (77 Pat.)** zur Reststenoseprophylaxe nach PTA durchgeführt. (28.März 2006-September 2009)
- **Keine** periprozeduralen **Komplikationen** (z.B. Ballonruptur, Gefäßverschluss, Pat.-Kontamination...).
- Aus strahlenhygienischer Sicht stellt die itm Rhenium-PTA[®] eine **sichere Methode** dar. ⁽¹⁾
- **Nachbeobachtung von 26 Pat. /38 Läsionen** (EVBT >8 Monate zurückliegend) mit klinischer Untersuchung, KD, Laufband und FKDS)



(1) Barth I, Rimpler A, Nikula T, Schilp M, Buck O, Wengenmair H, Leissner G et al (2009)

Strahlenexposition des Personals bei der endovaskulären Brachytherapie (EVBT) mit Re-188 nach PTA im peripheren Stromgebiet.

Zeitschrift für Medizinische Physik 2009



Ergebnisse Nachbeobachtung

	Anzahl Pat.	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabw.
Alter bei Therapie	26	61,3	85,4	74,21	6,864

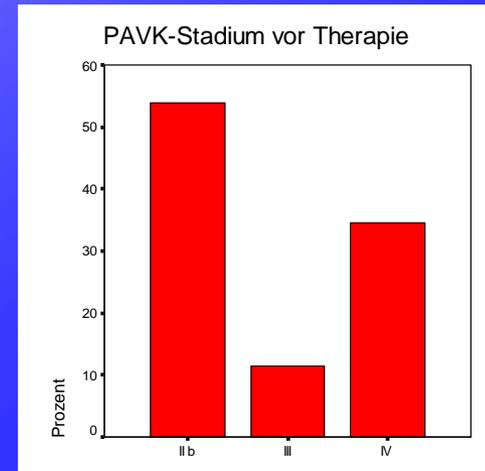
	Anzahl Läsionen	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Zeit von EVBT bis Nachuntersuchung (Monate)	38	8,2	25,1	14,976	4,2847
Ballondurchmesser primäre PTA (mm)	38	3	5	4,61	,755
Ballonlänge primäre PTA (mm)	38	20	220	43,68	35,975
Ballondurchmesser Rh-PTA (mm)	38	3	6	4,63	,786
Ballonlänge Rh-PTA (mm)	38	40	240	64,74	36,446
Aktivitätskonzentration (MBq/ml)	38	1937	8204	4931,79	1365,224
Dosis 0,5mm	38	26,80	42,60	41,9237	2,52141
Dosis 1,0mm	38	16,40	26,30	25,8658	1,57828
Dosis 1,5mm	38	10,00	16,20	16,0368	1,00577
Dosis 2,5	38	3,70	6,20	6,1342	,40555
Bestrahlungszeit (min)	38	5,1	25,0	10,371	4,0799



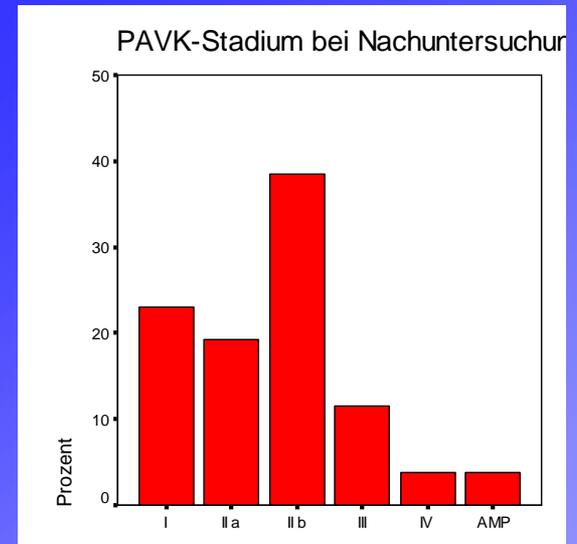
Lokalisation

	Häufigkeit	Prozent
a. femoralis sup.	17	44,7
a. poplitea	13	34,2
Übergang AFS/POP	3	7,9
Truncus tibiofibularis.	2	5,3
a. tibialis ant.	2	5,3
a. fibularis	1	2,6
Gesamt	38	100,0

pAVK vorher	Häufigkeit	Prozent
II b	14	53,8
III	3	11,5
IV	9	34,6
Gesamt	26	100,0

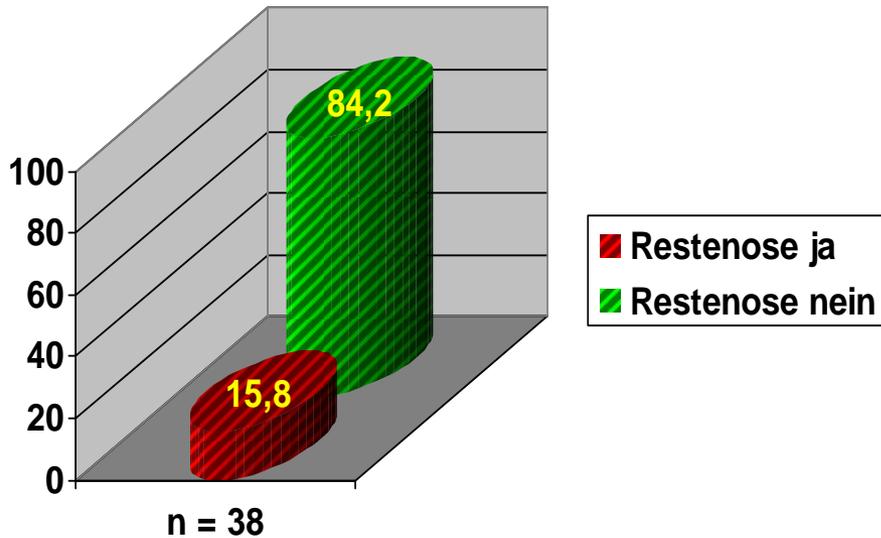


pAVK nachher	Häufigkeit	Prozent
I	6	23,1
II a	5	19,2
II b	10	38,5
III	3	11,5
IV	1	3,8
Amp.	1	3,8
Gesamt	26	100,0

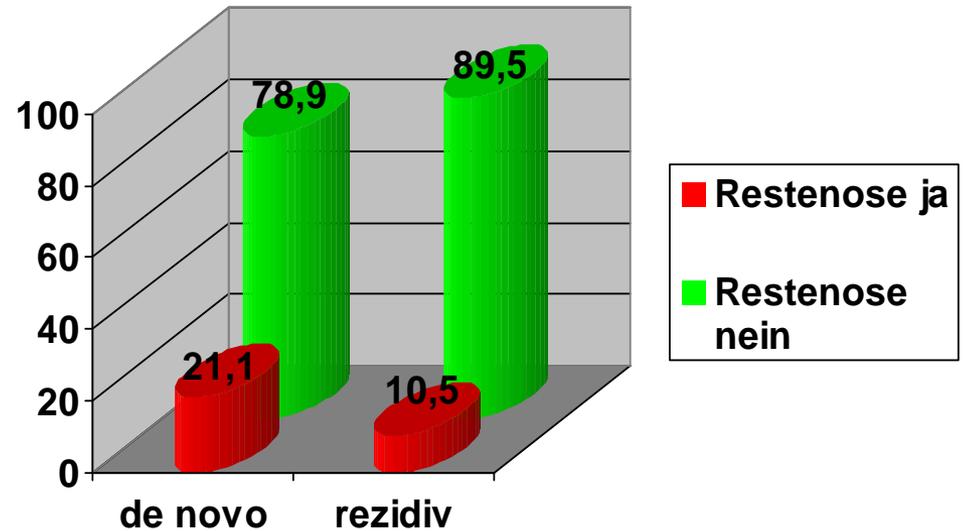


Fontaine-Stadien	verschlechtert	1 / 26	(3,8%)
	gleich	9 / 26	(34,6%)
	verbessert	16 / 26	(61,5%)

Gesamt-Restenoserate (%)



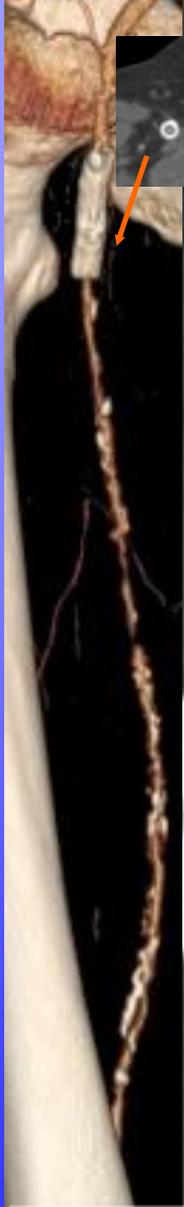
Restenoserate (%) in Abhängigkeit von de novo- oder rezidiv-Läsion



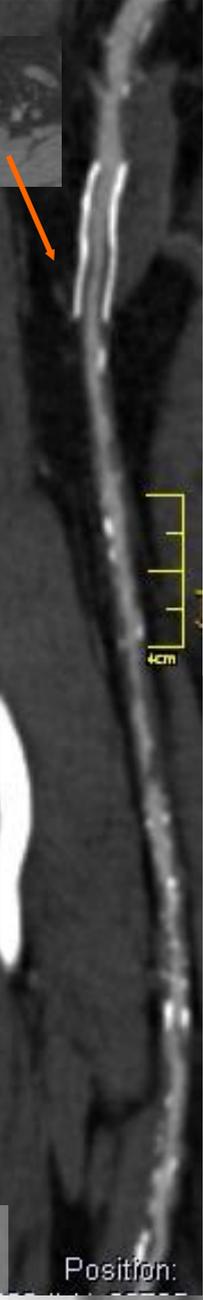
Restenose	Häufigkeit	Prozent
ja	6	15,8
nein	32	84,2
Gesamt	38	100,0

		Restenose		Gesamt
		ja	nein	
De Novo oder Rezidiv	de novo	4 (21,1%)	15 (78,9%)	19
	rezidiv	2 (10,5%)	17 (89,5%)	19
Gesamt		6	32	38

71 Jahre, pAVK III, PTA+Stent vor 7 Monaten; duale TAH



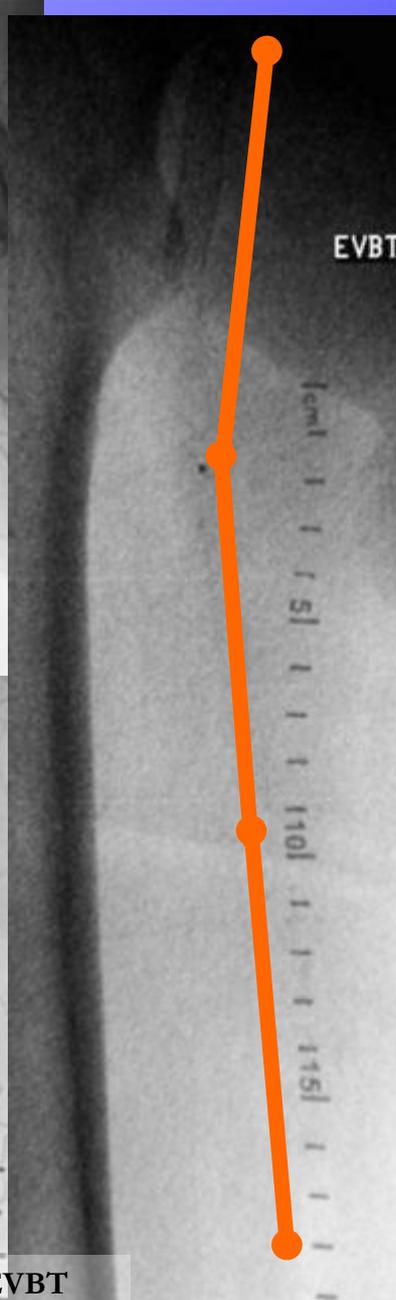
CTA
18.01.2008



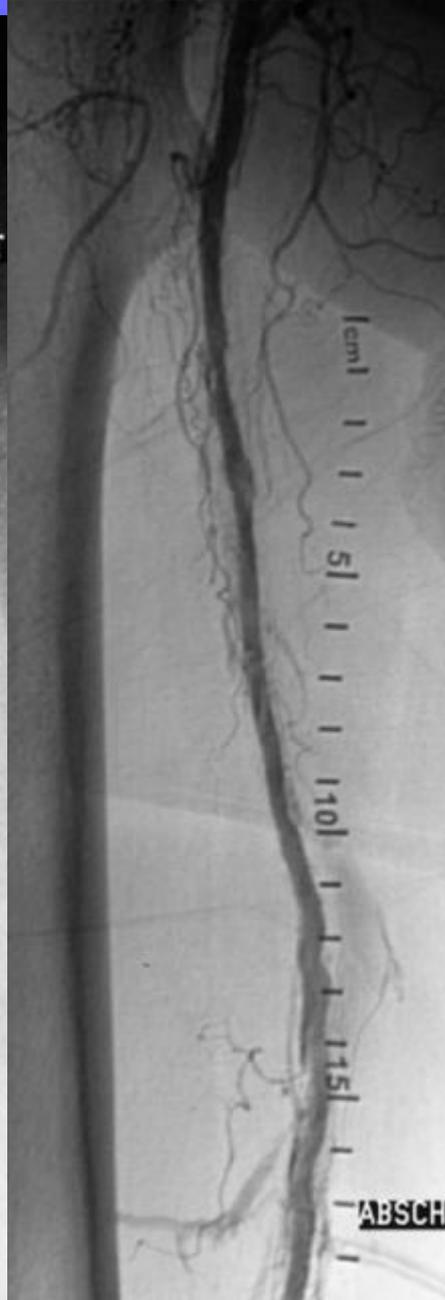
Position:



PTA + EVBT
13.02.2008



EVBT



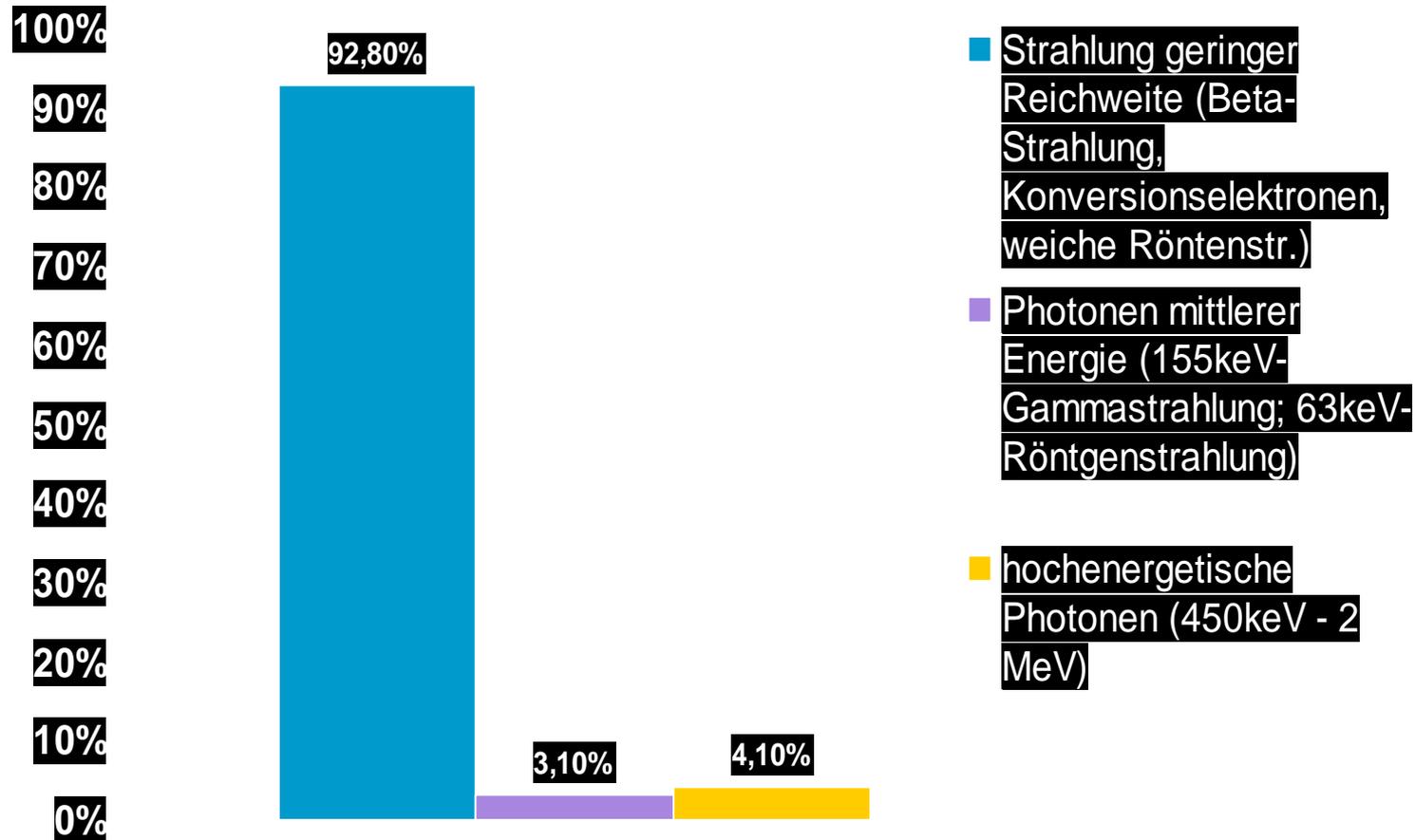
CTA
27.07.2008



ABSCHLU

AB

Emittierte Strahlung beim Zerfall von Re-188



Wo, welche Dosis?

Optimale Dosis bis heute unklar, da

- schlechte Vergleichbarkeit der Studien
- unterschiedliche Ergebnisse der verschiedenen Studien

„Übliche Dosis“

Koronarien: 6 – 18 Gy (2mm vom Zentrum)

perih. Gefäße: 7 - 20 Gy (2mm Gewebetiefe)

Dosislimitierung:

Nach perkutaner Bestrahlung können nach einer Gesamtdosis von 47-70 Gy arterielle Obstruktionen resultieren (Latenzzeit: 11-18 Jahre)

Augsburger Dosis-Protokoll:

ursprüngliche Dosierung:

- **Dosis am Übergang Media/Adventitia:
(max. Abstand der Media zum Ballon) 10 Gy**
- **Dosis am Übergang Media/Intima:
(min. Abstand der Media zum Ballon) maximal 40 Gy**

**IVUS-Messungen am Klinikum Augsburg ergaben:
bei fem.-pop. Gefäßen liegt der Übergang der
Media/Adventitia etwa bei 1,5-2,0 mm**

seither folgende Dosierung:

Dosis in 2mm Abstand von der Ballonoberfläche: 10 Gy

Vom Ballonkatheter ausgehende Dosisleistung

Katheter-durchmesser	0,5 mm Abstand zur Ballonoberfläche	1 mm Abstand zur Ballonoberfläche	1,5 mm Abstand zur Ballonoberfläche	2 mm Abstand zur Ballonoberfläche
4 mm	$0,87 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,54 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,33 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,21 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$
5 mm	$1,00 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,62 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,38 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,24 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$
6 mm	$1,12 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,69 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,43 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$	$0,26 \frac{\text{Gy}/\text{min}}{\text{GBq}/\text{ml}}$

Dosisleistung = spezifische Dosisleistung x Aktivitätskonzentration

Literatur:

- M.G. Stabin et al.: Monte Carlo modeling of radiation dose distributions in intravascular radiation therapy. Medical Physics 2002; 27: 1086-1092
- Chen Ing-Jane, Lo Chung-Kung: Dose Calculation of Rhenium-188 for Radiation Therapy on Preventing Vascular Restenosis. International Radiation Protection Association IRPA: Proceeding P-7-67; J. Kotzerke et al.: Dosimetric Fundamentals of Endovascular Brachytherapy Using Re-188 to Prevent Restenosis after Angioplasty. Nuklearmedizin 1998; 37: 68-72

Dosierung anhand eines Excel-Programms

Klinikum Augsburg
 Medizinische Physik und Strahlenschutz

Indikation: Restenose A. fem. sup.links

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung
 Version 2.1

Patienteninformation		Patienten-Etikett
Name	Mustermann	
Vorname	Elfriede	
Geb.-Datum	04.08.1928	
Behandlungstag	06.08.2007	

Strahler		Aktivitätskonzentration zum Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml] 4600
Katheterdurchmesser <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; text-align: center;">Katheter-Aufkleber</div>	3mm 4mm 5mm 6mm 7mm 8mm 9mm	
dilatierte Länge [mm]	20	Aktivitäts-Aufkleber
bestrahlte Länge [mm]	40	
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	18400	
Meßzeitpunkt	12:00	
Gesamtvolumen [ml]	4	
Bestrahlungszeitpunkt	12:00	

Dosiskalkulation					
	Standard-Abstand	Abstand2	Abstand3	Abstand4	Abstand5
Tiefe Ballon-Gewebe [mm]	2	0,5	1	1,5	2,5
Bestrahlungszeit [min]	9,1				
Dosis [Gy]	10,0	42,3	26,1	16,2	6,2
Bestrahlungszeit	Minuten 9	Sekunden 8			
Anzahl der Bestrahlungstraktionen					

Physiker: _____ Nuklearmediziner: _____ Radiologe: _____



Strahlenexposition des Personals bei der endovaskulären Brachytherapie (EVBT) mit Re-188 nach PTA im peripheren Stromgebiet

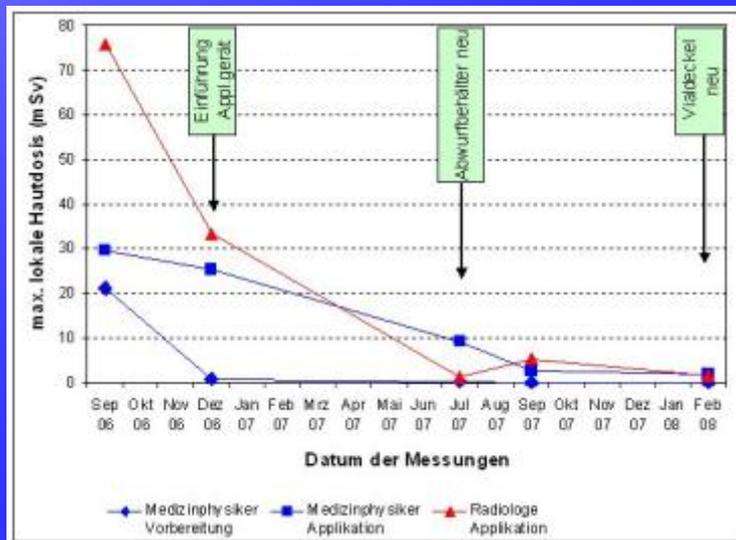
Radiation exposure of staff during endovascular brachytherapy with Re-188 after PTA in the peripheral blood stream

Ilona Barth¹⁾, Arndt Rimpler¹⁾, Tuomo Nikula²⁾, Michael Schilp²⁾, Oliver Buck²⁾, Hermann Wengenmair³⁾, Giesbert Leissner³⁾, Jürgen Kopp³⁾, Joachim Sciuk³⁾

¹⁾ Bundesamt für Strahlenschutz, AG-SG 2.2, Köpenicker Allee 120-130, 10318 Berlin

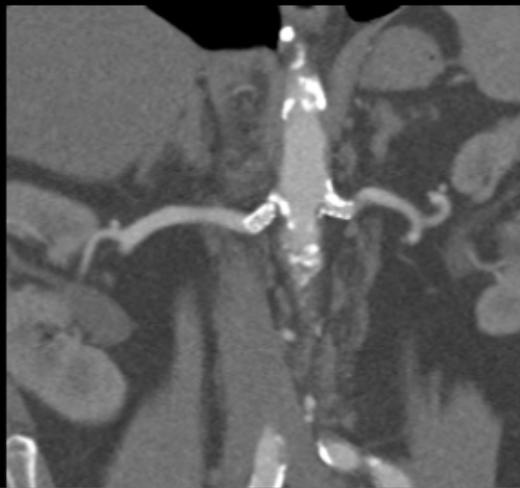
²⁾ Isotope Technologies Munich AG / itm FlowMedical GmbH, Lichtenbergstraße 1, 85748 Garching

³⁾ Klinikum Augsburg, Medizinische Physik und Strahlenschutz, Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg



..... ist die in dieser Klinik praktizierte itm Rhenium-PTA[®] aus strahlenhygienischer Sicht eine sichere Methode. Grenzwertüberschreitungen können dabei vermieden werden.

(DGMP angenommen Januar 2009)



Zusammenfassung/Ausblick

- Im Kontext mit der evidenzbasierten Wirksamkeit der EVBT, stellt die itm Rhenium-PTA eine weiterentwickelte, sichere und einfache Möglichkeit zur Restenoseprophylaxe/Rezidivstenosetherapie nach femorocruraler PTA dar.
- Anwendung auch an anderen Lokalisationen möglich. (Nierenarterien, iliakal, Shunt ...)
- Zusammenarbeit zwischen Radiologie, Strahlenphysik, Nuklearmedizin und Isotopenlieferanten nötig.
- Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse sind weitere klinische Studien mit größerer Fallzahl wünschenswert.



