

Radioaktiv betabestråling som adjuverende behandling af in-stent restenose i hjertets kranspulsårer

Læge Michael Mæng, hospitalsfysiker Kari Tanderup, lic.scient Karl Arne Jessen, overlæge Lars Romer Krusell & overlæge Leif Thuesen

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling B, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Afdeling for Medicinsk Fysik

Resume

Introduktion: Restenose efter implantation af stent i hjertets kranspulsårer er vanskeligt at behandle. Det er i flere randomiserede studier vist, at adjuverende radioaktiv bestråling (intrakoronar brakyterapi) reducerer risikoen for recidiv betydeligt. Formålet med dette studium var at beskrive forløbet hos de første 35 konsekutive patienter behandlet på Skejby Sygehus med intrakoronar brakyterapi til forebyggelse af in-stent restenoserecidiv.

Materiale og metoder: De 35 første, konsekutive in-stent restenosepatienter, der blev behandlet med intrakoronar brakyterapi, blev inkluderet i undersøgelsen. Den koronare intervention bestod af ballonangioplastik (n = 28), *cutting balloon-angioplastik* (n = 3) eller, i tilfælde af betydende koronar dissektion, ballonangioplastik og stentimplantation (n = 4). En angiografisk opfølgingsundersøgelse blev gennemført efter 6-10 måneder.

Resultater: En patient fik en hovedstammeokklusion, muligvis relateret til strålebehandlingen, og blev akut bypassopereret. Der blev ikke observeret andre komplikationer. Gendannelse af in-stent restenose forekom hos seks ud af 34 patienter (18%).

Konklusion: Vores resultater indikerer at: 1) adjuverende intrakoronar brakyterapi hos patienter med in-stent restenose kan foretages sikkert på invasive hjertemedicinske centre, hvor man ikke har tidligere erfaring med denne behandlingsmodalitet, og 2) risikoen for recidiv af in-stent restenose efter intrakoronar brakyterapi hos konsekutive patienter er sammenlignelig med resultaterne fra randomiserede undersøgelser.

Perkutan koronar intervention (PCI) er blevet standardbehandlingen af symptomgivende åreforkalkning i hjertets kranspulsårer. Omkring 80% af koronararteriestenoserne behandles med indsættelse af en stent. En væsentlig komplikation ved denne behandling er in-stent restenose (ISR). ISR efter implantation af metalstent kan påvises angiografisk hos omkring 30% patienterne. ISR er fortsat et betydeligt problem på grund af hyppigt recidiv på trods af fornyet PCI, og gendannelse af ISR forekommer hos over 50% af patienterne. Radioaktiv bestråling af ISR med beta- eller gammastråler (intra-

koronar brakyterapi) er på nuværende tidspunkt den eneste dokumenterede behandling, hvormed man har kunnet reducere ISR-raten [1-5]. De fleste brakyterapi studier er udgået fra få toneangivende kardiologiske afdelinger, og patienterne har været udvalgt ud fra specifikke inklusionskriterier [1-5]. Der er kun begrænset information om konsekutive serier fra hospitaler, som påbegynder intrakoronar brakyterapi af ISR uden at anvende specifikke kriterier ud over ISR [6]. Det er derfor relevant at undersøge, om resultaterne fra de randomiserede studier kan reproducere i den kliniske hverdag.

I denne artikel beskrives resultaterne hos de første 35 konsekutive patienter behandlet med intrakoronar brakyterapi af ISR på Skejby Sygehus.

Materialer og metoder

Patienter

Materialet består af de første 35 konsekutive patienter behandlet på Skejby Sygehus med intrakoronar brakyterapi til forebyggelse af ISR-recidiv. Behandlingen blev tilbudt til patienter med diffus udbredelse af ISR i hele stenten (n = 16), total okklusion af stenten (n = 5) eller recidiverende fokal ISR (n = 13). Førstegangs fokal ISR blev generelt behandlet med *cutting balloon-angioplastik*, som er en ballon med knivblade placeret i længderetningen, hvilket skulle give en mere kontrolleret karskade. Kun en patient med førstegangs fokal ISR indgik i dette studie. Patienterne blev behandlet i perioden fra februar 2001 til februar 2002. Alle patienter modtog information om proceduren og accepterede denne. Alle patienter blev behandlet med acetylsalicylsyre 75-150 mg daglig. Før proceduren blev der givet en heparinbolus på 100 IE pr. kg med efterfølgende kontrol af *activated clotting time*. Yderligere heparin blev givet ved *activated clotting time* under 300 sekunder under proceduren. Clopidogrel (12 patienter) og abciximab (11 patienter) blev givet, hvis operatøren skønnede det indiceret.

Etablering af brakyterapi

Intrakoronar brakyterapi blev etableret i et samarbejde med Onkologisk Afdeling og Afdeling for Medicinsk Fysik, Århus Sygehus. Onkologisk Afdeling godkendte de benyttede radioaktive doser. Det blev aftalt, at der altid skulle være en strålefysiker til stede i forbindelse med brakyterapi procedurene. Strålefysikerne var ansvarlige for kalibrering og skift af strålekilde. Strålehygiejnisk giver brakyterapi ikke anledning til større bekymringer, fortrinsvis pga. den valgte betakilde med kort rækkevidde.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Karakteristika hos 34 patients med in-stent restenose.

	n (%)
Hankøn	26 (76)
Hyperkolesterolemie	25 (74)
Hypertension	12 (35)
Diabetes	8 (24)
Familær disposition for iskæmisk hjertesygdom	13 (34)
Rygning	
aktuelt	9 (26)
tidligere	15 (44)
aldrig	10 (29)
Tidligere myokardieinfarkt	24 (71)
Kranspulsårer med in-stent restenose (ISR)	
hovedstamme	1 (3)
ramus circumflexus	8 (24)
ramus descendens anterior	14 (41)
højre	11 (32)
Tidligere behandlet ISR samme sted	
aldrig	21 (62)
en gang	10 (29)
≥2	3 (9)
Behandling med	
ballonangioplastik	27 (79)
Cutting balloon ^a angioplastik	3 (9)
ballonangioplastik plus stent	4 (12)

a) En cutting balloon er en ballon med knivsblade placeret i længderetningen, hvilket skulle give en mere kontrolleret karskade.

Perkutan koronar intervention og betabestråling

Konventionel ballonudvidelse var standardbehandling. Fornyet indsættelse af stent blev søgt undgået og kun brugt, såfremt der kom dissektion af kranspulsåren efter ballonudvidelsen. Afsluttende betabestråling af kranspulsårene blev udført med BetaCath (32 patienter) eller Galileo (tre patienter). Begge systemer er tidligere beskrevet i detaljer [4, 5, 7]. Stråledosis blev beregnet og kontrolleret af en tilstedeværende strålefysiker, og dosis blev givet i henhold til kranspulsårens angiografiske diameter dosis (ca. 20 Gy 1 mm inde i karvæggen). Strålekilden var mindst 8-10 mm længere end det PCI-behandlede område for at undgå *geographical miss*, som er manglende bestråling af et beskadedt karområde, hvilket er en mulig årsag til restenose i kantområderne af det PCI-behandlede område.

Hos syv patienter var læsionen for lang til at kunne dækkes af en bestråling, hvorfor yderligere strålebehandling i forlængelse af den første var nødvendig for at dække hele læsionen.

Angiografisk analyse

Koronar angiografi blev udført før PCI, efter PCI og efter 6-10 måneder. Alle angiografier blev udført i samme projektioner efter indgift af 0,2 mg intrakoronar nitroglycerin. Kvantitativ analyse af lumendiameterne blev udført på et semi-kvantitativt analyse program (Philips, Eindhoven, Holland) dedikeret til formålet [8]. Den minimale lumendiameter og karrets referencediameter blev målt, og stenosegraden blev beregnet. Gendannelse af ISR blev defineret som en stenosegrad >50% ved en opfølgingsundersøgelse.

Statistik

Data er angivet som middelværdi ± standarddeviation og blev analyseret vha. envejs ANOVA (SPSS 10.0 for Windows). Ved signifikante forskelle ($p < 0,05$) udførtes Bonferronis post hoc-analyse.

Resultater

En patient med ISR i ramus descendens anterior fik en dissektion og tillukning af hovedstammen umiddelbart efter strålebehandling. Dissektionen blev formentligt induceret af det kateter, som blev anvendt til fremføring af strålekilden. Komplikationen blev behandlet med implantation af stent og akut bypassoperation. En opfølgingsangiografi blev gennemført hos de øvrige 34 patienter.

Patienternes alder var 61 ± 12 år. Øvrige patientkarakteristika er angivet i **Tabel 1**, og de angiografiske data er angivet i **Tabel 2**. PCI-proceduren medførte en øgning af den minimale luminal diameter på $1,8 \pm 0,7$ mm. Fra PCI-proceduren til opfølgingsundersøgelsen efter 6-10 måneder var der et tab i minimal luminal diameter på $0,3 \pm 0,8$ mm. Gendannelse af restenose (stenosediameter på $\geq 50\%$) forekom hos seks patienter (18%). Blandt disse seks patienter var karret totalt okkluderet hos to patienter, to patienter havde restenose i stenten, og to patienter havde restenose uden for stenten (kantrestenose).

En ud af fire patienter, som blev behandlet med stentimplantation pga. dissektion, fik recidiv af restenose. Ingen ud af otte diabetiske patienter restenoserede. Recidiv af restenose forekom hos to ud af 13 patienter (15%), som tidligere var blevet behandlet for in-stent restenose, og hos fire ud af 21 patienter (19%) uden tidligere ISR.

Tabel 2. Kvantitativ koronarangiografi.

	Før PCI	Efter PCI	Efter strålebehandling	Opfølgning	ANOVA
Minimal lumendiameter (mm)	0,53±0,53	2,35±0,56 ^a	2,43±0,46 ^a	2,10±0,83 ^a	$p < 0,001$
Procentdiameter stenosis	82±18	22±9 ^a	20±8 ^a	32±25 ^{ab}	$p < 0,001$
Referencediameter (mm)	2,89±0,45	2,98±0,49	3,04±0,50	3,01±0,51	ns

Tallene angiver middelværdi ± SD.

PCI: perkutan koronarintervention.

ns: nonsignifikant.

n = 34 for alle grupper.

a) $p < 0,001$ versus før PCI.

b) $p < 0,05$ versus efter strålebehandling.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

ISR recidiverede hos tre ud af fem patienter (60%) med total okklusion af stenten, hos en ud af 15 patienter (7%) med diffus ISR og hos to ud af 13 patienter (15%) med recidiverende fokal ISR.

Procedurevarigheden (fra kateter ind til kateter ud) varierede fra 22 minutter til 80 minutter med en middelværdi på 42 minutter. Gennemlysningstiden varierede fra to minutter til 23 minutter med en middelværdi på otte minutter.

Diskussion

Denne artikel er den første rapport fra et skandinavisk center om intrakoronar brakyterapi som adjuverende terapi til behandling af ISR. Hos 35 konsekutive patienter behandlet med brakyterapi for ISR fandt vi, at betabestråling kunne introduceres med et tilfredsstillende langtidsresultat.

Procedurereleterede komplikationer

Betastråler har en kortere rækkevidde end gammastråler. Betastråler medfører derfor mindre risiko for bestråling af personalet, mindre behov for afdækning og kortere bestrålingstid. Betabestråling er, blandt andet af disse grunde, den foretrukne strålekilde til behandling af ISR i Europa. På Skejby Sygehus har vi indtil videre udført mere end 100 procedurer med de to beskrevne systemer. Den beskrevne okklusion af venstre hovedstamme er indtil videre den eneste komplikation, der var relateret til selve brakyterapiproceduren. I de initiale pilotstudier med gamma- [1] og betabestråling [9] blev der beskrevet lignende komplikationer. *Teirstein et al* [1] og *Concado et al* [9] rapporterede begge om en patient med Q-taks-infarkt efter subakut trombose i den behandlede kranspulsåre. I en publikation fra *Regar et al* [6] rapporteredes om 100 konsekutive patienter behandlet med kateterbaseret bestråling, af disse havde 47 ISR. Dissektion og trombosering blev beskrevet hos henholdsvis ni og fire af i alt 108 behandlede karsegmenter, men hos ingen af disse patienter medførte det myokardieinfarkt eller død [6]. I et europæisk register over patienter behandlet med betabestråling blev der fundet Q-tak-infarkter hos 2% og non-Q-tak-infarkter hos yderligere 2% [10]. I de store, randomiserede studier blev der beskrevet lignende komplikationsrater, men risikoen for komplikationer var ens i interventions- og kontrolgrupperne [1-5].

I modsætning til ovennævnte randomiserede studier havde vi ingen eksklusionskriterier. Vores resultater indikerer derfor, at brakyterapi kan introduceres med en lille risiko for procedurereleterede komplikationer.

Medicinafgivende stent (*drug-eluting stents*) har en betydelig lavere restenoserate end almindelige metalstent. Resultaterne af flere mindre, kliniske studier tyder på, at medicinafgivende stent også er effektive som behandling af ISR. Der pågår for tiden et stort multicenterstudium, hvori man sammenligner en medicinafgivende stent med brakyterapi. Resultatet af dette studium vil anvise den fremtidige førstevalgsbehandling af ISR. Selv om medicinafgivende stent skulle vise

sig at være bedre end eller ligeværdige med brakyterapi, vil brakyterapi formentlig fortsat kunne komme på tale i tilfælde af behandlingsrefraktær ISR efter implantation af medicinafgivende stent.

Gendannelse af ISR

I et studium med 245 ISR-patienter fandt *Mebran et al* [11], at diabetes og tidligere ISR i samme karlæsion var uafhængige prædiktorer for fornyet PCI. Vi fandt ingen gendannelse af ISR hos patienter med diabetes (ingen ud af otte), og gendannelse af ISR var ligeligt fordelt hos patienter med (to ud af 13, 15%) og uden (fire ud af 21, 19%) tidligere ISR.

Behandlingsstrategien af ISR varierer betydeligt. I studiet udført af *Mebran et al* [11] blev der anvendt ballonangioplastik og/eller stentimplantation til ISR beliggende inden i stenten, hvorimod metoder til delvis fjernelse af karvæggen (*atherectomy og rotablator*) blev anvendt til ISR beliggende både i og uden for stenten og ved total okklusion af stenten. Vi valgte en simpel strategi med ballonudvidelse til alle typer af ISR. Ny stentimplantation (stent på stent) blev søgt undgået, men blev anvendt hos fire patienter på grund af dissektion.

I de store randomiserede studier med forskellige in- og eksklusionskriterier og med forskellige mekaniske forbehandlinger rapporteredes der om gendannelse af ISR hos 21-36% af patienterne [1-5] mod 18% i vores studium. Selv om antallet af patienter var lille, indikerer vores resultater, at en simpel PCI-strategi med ballonudvidelse efterfulgt af brakyterapi fungerer tilfredsstillende som behandling af ISR.

Konklusion

Vores resultater indikerer at: 1) adjuverende intrakoronar brakyterapi hos ISR-patienter kan foretages sikkert på invasive hjertemedicinske centre, hvor man ikke har tidligere erfaring med denne behandlingsmodalitet, 2) en simpel ballonangioplastikstrategi med adjuverende intrakoronar brakyterapi fungerer tilfredsstillende med en risiko for recidiv af ISR, der er sammenlignelig med, hvad der er fundet i større randomiserede studier.

Korrespondance: *Michael Mæng*, Hjertemedicinsk Afdeling B (forskning), Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus N.
E-mail: maeng@dadlnet.dk

Antaget: 23. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. 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.
2. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
3. Waksman R, Ajani AE, White RL et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002;346:1194-9.
4. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC et al. Use of intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:551-7.
5. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R et al. Inhibition of restenosis with beta-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

- emitting radiotherapy: report of the proliferation reduction with vascular energy trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
6. Regar E, Kozuma K, Sianos G et al. Routine intracoronary beta-irradiation. *Eur Heart J* 2002;23:1038-44.
 7. Suntharalingam M, Laskey W, Lansky AJ et al. Clinical and angiographic outcomes after use of ⁹⁰Strontium/⁹⁰Yttrium beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the stents and radiation therapy 40 (START 40) registry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1075-82.
 8. Thuesen L, Andersen HR, Bagge H et al. Long genuine coronary artery lesions treated with stiff tubular or flexible coiled stents. *Scand Cardiovasc J* 2002;36:91-4.
 9. Condado JA, Waksman R, Gurdziel 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.
 10. Serruys PW, Sianos G, van der Giessen W et al. Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting: the beta radiation in Europe (BRIE) study. *Eur Heart J* 2002;23:1351-9.
 11. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.

Primær perkutan koronarintervention ved akut myokardieinfarkt

En sammenligning med DANAMI 2-resultater

Afdelingslæge Samir M. Ali Aljabbari, overlæge Jan Kyst Madsen, overlæge Henning Kelbæk, afdelingslæge Steffen Helqvist, 1. reservelæge Jens Flensted Lassen, overlæge Erik Jørgensen & overlæge Kari Saunamäki

HS Rigshospitalet, Hjertecentret, Kardiologisk Laboratorium

Resume

Introduktion: I flere undersøgelser, herunder den i Danmark gennemførte DANAMI 2, har man vist, at primær perkutan koronarintervention (PCI) medfører bedre overlevelse, færre reinfarkter og færre cerebrovaskulære tilfælde end fibrinolyse ved behandling af akut ST-segment elevationsmyokardieinfarkt (STEMI).

Formålet med studiet var at følge implementeringen af primær PCI som rutinebehandling af STEMI og sammenligne resultaterne med DANAMI 2-undersøgelsens resultater.

Materiale og metoder: Der blev gennemført en prospektiv opgørelse på 212 patienter, som i perioden fra den 1. april til den 31. december 2002 på indikationen STEMI fik udført akut koronararteriografi (KAG) og, hvis det var indiceret, primær PCI på Rigshospitalet.

Resultater: Inden for 30 dage var mortaliteten 6,6%, 1,4% fik reinfarkt, 1,4% fik apopleksi, og i alt 8% oplevede en eller flere hændelser. Resultatet er i overensstemmelse med resultatet i DANAMI 2-undersøgelsen.

Diskussion: Primær PCI kan gennemføres i daglig praksis i overensstemmelse med DANAMI 2-protokollen. Resultaterne svarer til data fra opdaterede metaanalyser.

for indført som et behandlingstilbud til udvalgte patienter på de fem danske landsdelscentre fra midten af 1990'erne. Hidtidige videnskabelige undersøgelser omfattede overvejende patienter, som blev indlagt direkte på et center med faciliteter til koronararteriografi (KAG) og PCI. For at undersøge om gevinsten var lige så stor, når patienterne blev indlagt på et mindre sygehus uden direkte adgang til KAG og PCI og derfor først skulle overflyttes til et invasivt center, blev DANAMI 2-undersøgelsen gennemført fra december 1997 til september 2001. Resultaterne af undersøgelsen blev offentliggjort i marts 2002. I DANAMI 2-undersøgelsen blev det bekræftet, at de tidligere resultater også gælder for patienter, som overflyttes til primær PCI, og på det grundlag indførte man på alle fem danske landsdelscentre behandlingen som et rutinetilbud [7].

Klinisk kontrollerede undersøgelser udføres dog altid på et mere eller mindre selekteret patientmateriale, og det er altid et spørgsmål, om den rutinemæssige anvendelse af et nyt behandlingstiltag vil give de samme resultater. Der er flere mulige årsager til, at resultaterne divergerer. For eksempel tilbydes behandlingen til patienter med sværere eller lettere sygdom. I tilfælde af PCI for STEMI overholdes de foreskrevne tidskriterier måske ikke altid. Det er derfor af stor betydning at følge effekten af en ny behandling, ikke mindst når behandlingen kræver en betydelig omlægning af behandlingsrutinerne, herunder nødvendiggør akutte transporter af alvorligt syge patienter.

Formålet med opgørelsen var derfor at vurdere, om de anbefalede kriterier blev overholdt, og om resultaterne var i overensstemmelse med resultaterne fra DANAMI 2-studiet.

Materiale og metoder

Opgørelsen omfatter alle patienter med STEMI henvist til koronararteriografi mhp. primær PCI i perioden fra den 1. april

Gennem de seneste ti år har man i flere undersøgelser vist, at primær perkutan koronarintervention (PCI) forbedrer prognosen ved ST-segment elevationsmyokardieinfarkt (STEMI) sammenlignet med ved fibrinolyse [1-6]. Primær PCI blev der-