



Diabetologe 2009 · 5:317–320
DOI 10.1007/s11428-009-0451-8
© Springer Medizin Verlag 2009

Redaktion

R. Hoffmann, Neuried
R. Landgraf, München

Deutsche Diabetes-Stiftung

Staffelseestr. 6
81477 München
Tel. 089 / 579 579 0
Fax 089 / 579 579 19
info@diabetesstiftung.de
www.diabetesstiftung.de

Die Deutsche Diabetes-Stiftung (DDS) fördert Gesundheitspflege in Klinik und Forschung insbesondere auf dem Gebiet der Prävention des Metabolisch-vaskulären Syndroms und Diabetes. Zur nachhaltigen Sicherung dieser Aufgabe pflegt die Stiftung Beziehungen u.a. zu den Einrichtungen, die sich der wissenschaftlichen Erforschung der mit dem Diabetes eng assoziierten vaskulären Komplikationen und ihren Behandlungsmöglichkeiten befassen. Daher wurde eine fruchtbringende Kooperation mit der itm FlowMedical GMBH Garching, ITM Isotopen Technologien München AG und dem Klinikum Augsburg geknüpft. Erste Ergebnisse einer neuen, innovativen minimal-invasiven Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern werden im Folgenden dargestellt und diskutiert.

Giesbert Leissner¹, Hermann Wengenmair², Joachim Sciuk³, Anton Winterstein¹, Oliver Buck⁴, Tuomo Nikula⁴, Hartmut Scheurer⁵, Walter A. Wohlgemuth^{1,6}

¹ Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie, Klinikum Augsburg

² Medizinische Physik und Strahlenschutz, Klinikum Augsburg

³ Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Augsburg

⁴ ITM Isotopen Technologien München AG, Garching

⁵ itm FlowMedical GmbH, Garching

⁶ Institut für Medizinmanagement und Gesundheitswissenschaften, Universität Bayreuth

Endovaskuläre Brachytherapie mit Rhenium-188 zur Restenoseprophylaxe nach infrainguinaler PTA

Technische Machbarkeit und Erfahrungen bei der Anwendung eines optimierten Systems

In der diabetischen Bevölkerung beträgt die Prävalenz des Fußulkus 2–10 %. Eine entsprechende jährliche Inzidenz von 2 bis 6 % wurde berichtet. Ulzerationen, sowie Minor- und Ma-

joramputationen stellen schwere Komplikationen des diabetischen Fußsyndroms dar. Unterschiedliche Risikofaktoren begünstigen die Entstehung einer Ulzeration oder Amputation. Zu den endogenen Hauptursachen gehören einerseits peripher neuropathische Veränderungen und andererseits periphere Verschlusskrankheit bedingte Durchblutungsstörungen. Desweiteren prädisponieren für deren Entstehung Deformitäten, repetitive Traumata, vorangegangene Ulzerationen oder Amputationen sowie eine schlechte Diabeseinstellung. Neben der Prävention und der Patientenschulung kommt im Rahmen eines interdisziplinären und multifaktoriellen Therapieregimes der Evaluation der vaskulären Situation und der entsprechenden Therapie eine wichtige Bedeutung zu (siehe Nationale Versorgungs-Leitlinie Typ-2-Diabetes Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen; www.azq.de und [4]).

Bei vielen Diabetikern mit cruralen und pedalen Läsionen stellt die Arteriosklerose den Hauptrisikofaktor für das Ausbleiben der Wundheilung und eine evtl. Amputation dar. Zur Therapie der durch die Arteriosklerose verengten Gefäße stehen interventionelle und operative Revaskularisationsverfahren zur Verfügung. Bei beiden Verfahren wird der Erfolg entscheidend durch die Offenheitsrate bestimmt. Die Offenheitsrate nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) im femoropoplitealen Stromgebiet wird von der Indikation (Claudicatio besser als kritische Ischämie), der Lokalisation (iliakal besser als femoropopliteal), der Art der Läsion (Stenose besser als Verschluss, kurzstreckig besser als langstreckig), und dem Run-off (guter Run-off = bessere Prognose) bestimmt [6]. In einem unselektierten Patientengut (alle femoropoplitealen PTA's über 5 Jahre) zeigte sich nach 2 Jahren le-

diglich noch eine kumulative Offenheitsrate von 46% [10]. Lange und komplexe femoropopliteale Stenosen erreichen nach PTA eine Offenheitsrate von nur 23% nach einem halben Jahr [8] beziehungsweise von 20% nach 3 Jahren [7].

Endovaskuläre Brachytherapie (EVBT)

Nach der vorliegenden Datenlage stellt die endovaskuläre Brachytherapie das erste wirksame Therapiekonzept zur Vermeidung einer Restenose im peripheren Stromgebiet gerade bei diabetischen Patienten dar [5]. Trotz ihrer inzwischen gesicherten Wirksamkeit [13] hat die endovaskuläre Brachytherapie peripherer Arterien zur Restenoseprophylaxe nach PTA bisher keinen Einzug in die klinische Versorgungsroutine gehalten. Zum einen kam es aufgrund der organisatorisch und technisch aufwendigen Anwendung der bisher verfügbaren Systeme und zum anderen durch die Markteinführung von DES (Drug Eluting Stents) zur vollständigen Aufgabe der kommerziellen Vermarktung konventioneller Brachytherapiesysteme. Die veröffentlichte Literatur zum Thema Brachytherapie bezieht sich größtenteils auf Studien mit Gammastrahlenquellen (Ir-192). Die Veröffentlichung von Böttcher et al. 1994 [2] zeigte mit einer Nachbeobachtung von 28 Patienten eine 5 Jahres-Offenheitsrate von 82 % nach PTA und Stentimplantation. Wolfram et al. publizierten 2006 die 5 Jahres-Ergebnisse der Vienna-2 Studie [14] (51 Pat. mit PTA versus 51 Pat. mit PTA +EVBT mit Ir-192). Hier konnte eine signifikant verbesserte Offenheitsrate der brachytherapierten Patientengruppe für die ersten 3 Jahre gezeigt werden. Danach kam es zu einem „Late catch-up“ Phänomen. Als ursächlich hierfür wurde die fehlende Zentrierung der Strahlenquelle im Blutgefäß mit konsekutiven Dosisinhomogeni-



Abb. 1 ▲ Der speziell konstruierte Wolfram-Applikator zur Befüllung des Ballonkatheters mit Rhenium-188 im geöffneten Zustand.

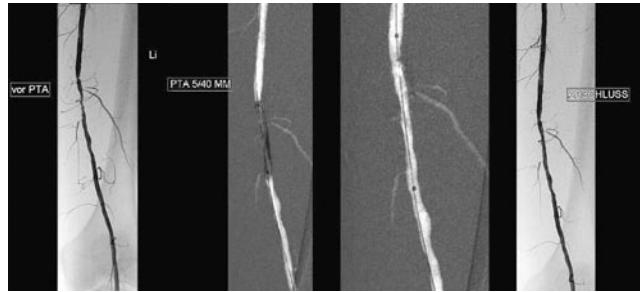


Abb. 2 ▲ Angiographische Dokumentation der Rhenium-188-PTA bei einem Patienten mit einer Stenose der arteria femoralis superficialis (AFS). (Rezidivstenose der AFS / PTA mit 5/40 mm Ballon / EVBT mit 5/60 mm Ballon / Abschluss-keine Reststenose o. Dissektion)

täten und eine evtl. Unterdosierung diskutiert [9].

Ungünstig für den Einzug in die klinische Routine war bisher die Tatsache, dass die Anwendung von Gammastrahlern aufgrund der nötigen Strahlenschutzmaßnahmen nicht im Angiographieraum erfolgen konnte. Der Patient musste mit dem positionierten Katheter zur eigentlichen endovaskulären Brachytherapie in eine Strahlentherapieeinheit gebracht werden. Mit Betastrahlen arbeitende Systeme für die Anwendung im infrainguinalen Stromgebiet und entsprechende Studien waren bis dato nicht erhältlich.

Endovaskuläre Brachytherapie mit flüssigem Re-188

Im folgenden sollen Erfahrungen und die aktuellen technischen und klinischen Ergebnisse eines optimierten Verfahrens dargestellt werden, bei dem der flüssige Betastrahler Rhenium-188 mittels eines neuen Applikationssets zur endovaskulären Brachytherapie direkt über einen konventionellen PTA-Ballon in die Zielläsion eingebracht wird.

Material und Methoden

Bei Rhenium-188 handelt es sich um ein in flüssiger Form vorliegendes Isotop mit vorwiegendem Betastrahlenanteil. Aufgrund des schnellen Dosisabfalls [12] und der geringen Eindringtiefe im Gewebe ist eine Therapie in der

Angiographieeinheit möglich. Die flüssige Applikation ermöglicht eine optimale selbständige Zentrierung in der Zielregion. Die Halbwertszeit beträgt ca. 17 Stunden.

Das flüssige Rhenium-188 wird am Tag der Bestrahlung von der Firma itm FlowMedical GmbH, Garching, bereitgestellt. Es wird aus einem neu entwickelten Wolfram-188 Generator in der erforderlichen hohen Aktivitätskonzentration eluiert und zur Zielklinik transportiert.

Bei jedem Patienten wird zunächst eine konventionelle PTA im peripheren Stromgebiet durchgeführt. Bei zufriedenstellendem Ergebnis (keine Reststenose > 30%, keine Dissektion) wird das Gefäßlumen angiographisch vermessen und ein neuer PTA-Ballon ausgewählt, der den vorgelagerten Gefäßabschnitt proximal und distal um 10 mm überragt (Vermeidung des Candy-Wrapper-Effektes durch Unterdosisbestrahlung an den Dilatationsrändern [3;11]. Aus den Gefäßabmessungen und der gemessenen spezifischen Rhenium-188 Aktivität zum Bestrahlungszeitpunkt werden Bestrahlungsdauer und Dosis individuell durch einen Mitarbeiter der Abteilung für Medizinphysik kalkuliert. Zieldosis ist 10 Gy in 2 mm Entfernung zur Ballonoberfläche, entsprechend dem mittleren Abstand der Media von der Ballonoberfläche bei Gefäßen des femoropoplitealen Bereiches. Somit wird die Media mit einer Dosis von mindestens 10 Gy be-

strahlt. Der Re-PTA Ballon wird unter Durchleuchtung in das Gefäß an den Bestrahlungsort eingebracht und anschließend mit dem speziell konstruierten Applikator (Abb. 1) verbunden. Mit diesem wird der Ballon dann mit Rhenium-188 in Form einer Perrhenatlösung befüllt. Der gefüllte Ballon wird für die errechnete Bestrahlungsdauer in der Zielläsion belassen. Die hohe Aktivitätskonzentration der Rhenium 188 – Lösung von durchschnittlich 4,5 GBq/ml erlaubt eine für die Intervention komfortable Bestrahlungszeit. Nach Erreichen der kalkulierten Bestrahlungsdauer wird der Ballon mithilfe des speziellen Applikators evakuiert und das Rhenium-188 sicher in dem Applikator aserviert. Anschließend wird eine Abschlussangiographie durchgeführt und das Bestrahlungsergebnis dokumentiert (Abb. 2). Die Anwendung kann komplett in der Angiographieeinheit durchgeführt werden. Der Eingriff erfolgt unter periinterventioneller intraarterieller Gabe von 5.000 I.E. Heparin. Nach dem Eingriff wird regelhaft eine PTT-wirksame i.v. Heparinisierung über 48 h durchgeführt und eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 1x/die auf Dauer und Clopidogrel 1x/die für 1 Jahr empfohlen.

Patienten

Vom März 2006 bis Februar 2009 wurde bei insgesamt 41 Patienten mit 59 infrainguinalen arteriellen Läsionen (Stenose oder Ver-

schluss) eine endovaskuläre Brachytherapie zur Restenoseprophylaxe durchgeführt. Von den bisher therapierten Patienten konnten im Zeitraum von Juli bis Dezember 2008 17 Patienten mit 22 behandelten Gefäßabschnitten (klinische und angiologische Untersuchung, farbkodierte Duplexsonographie) nachuntersucht werden. (Fontaine Stadium IIB: 7 Pat./8 Läsionen, Stadium III: 3 Pat./4 Läsionen, Stadium IV: 7 Pat./ 10 Läsionen). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 75,4 Jahre (Minimum 61,3, Maximum 85,4 Jahre). Ein Diabetes mellitus lag bei 13 der 22 Pat. (76,5%) vor (Tab. 1). Die Verteilung der behandelten Läsionen ist in Tab. 2 wiedergegeben. Bei 18 (81,8%) der 22 Läsionen handelte es sich um eine Stenose, bei 4 (18,2%) um eine Okklusion. 13 (59,1%) der 22 behandelten Gefäßabschnitte waren DeNovo Läsionen, und bei 9 (40,9%) handelte es sich um Rezidivstenosen.

Ergebnisse

Die durchschnittliche Ballonlänge der primären PTA war bei 37,3 mm (Minimum 20 mm; Maximum 80 mm) und der durchschnittliche Ballondiameter 4,6 mm. Die Rhenium-PTA wurde im Anschluss daran mit einer durchschnittlichen Ballonlänge von 59,1 mm (Minimum 40 mm; Maximum 100 mm) durchgeführt. Die mittlere Aktivitätskonzentration der Rhenium-188 Lösung betrug 5,09 GBq/ml.

Die angewandte Dosis lag bei 16,2 Gy in 1,5 mm Entfernung von der Ballonoberfläche des Rhenium-gefüllten Ballons. Die durchschnittliche Bestrahlungszeit im Angiographieraum betrug 10 min 27 s (Minimum 5 min 6 s; Maximum 25 min)

Es traten keine Komplikationen, wie z.B. Ballonruptur, arterielle Thrombose oder periphere Embolie bei der Bestrahlung auf. Bei allen Patienten wurde keinerlei Aktivität inkorporiert. Die Patienten tolerierten die Unterbrechung des Blutflusses während der Bestrah-

Tab. 1 Klinische Fakten zu den 17 therapierten Patienten

	Mittelwert	Minimum	Maximum
Alter (Jahre)	75	61,3	85,4
		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	männlich	8/17	47,1
	weiblich	9/17	52,9
Diabetes mellitus	ja	13/17	76,5
	nein	4/17	23,5
Hypertonie	ja	11/17	64,7
	nein	6/17	35,3
Nikotinabusus	ja	4/17	23,5
	nein	13/17	76,5
Adipositas	ja	9/17	52,9
	nein	8/17	47,1
PAVK-Stadien	II b	7/17	41,2
	III	3/17	17,6
	IV	7/17	41,2

Tab. 2 Lokalisation der bestrahlten infrainguinalen Arterien-segmente (n=22).

	Häufigkeit	Prozent
Popliteale Region	9/22	40,9
Arteria femoralis superficialis	10/22	45,5
Truncus tibiofibularis	1/22	4,5
Arteria tibialis anterior	2/22	9,1
Gesamt	22	100,0

lung gut. Es ergab sich ein durchschnittlicher Nachbeobachtungszeitraum von 16,2 Monaten (minimal 8,2 Monate, maximal 25,1 Monate). In der Farbkodierten Doppler-Sonographie (FKDS) zeigten sich keine Aneurysmen oder Dissektionen. Eine Restenose konnte mittels Klinik und Bildgebung bei insgesamt 3 bestrahlten Läsionen erhoben werden. Zwei Restenosen ereigneten sich bei behandelten De-Novo Läsionen, eine Restenose trat in der Gruppe der Patienten mit behandelten Rezidivstenosen auf. Ein Indexbein mit Restenose und bereits prätherapeutisch fehlender Ausstrombahn musste bei zunehmendem Fußinfekt auf Unterschenkelniveau amputiert werden. Die Restenoserate betrug für die 22 nachuntersuchten Gefäßabschnitte nach durchschnittlich 16,2 Monaten 13,6 %.

Die Strahlenexposition (lokale Hautdosis Hand) des Personals im Rahmen der Vorbereitung und der unmittelbaren Therapie konnte durch die Entwicklung eines speziellen Applikationsgerätes, „Application Support Kit“ (ASK) aus Wolfram (Abb.1), auf ca. 2 mSv pro Anwendung reduziert werden. Bei einem Jahresgrenzwert für die Hand/Haut von 500 mSv kann die Re-PTA mit ASK somit aus strahlenhygienischer Sicht als eine sichere Methode eingestuft werden [1].

Fazit

Im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchung zeigte sich eine technisch einfache und sichere Durchführbarkeit der Intervention. Weder frühe noch späte Komplikationen konnten erhoben werden. Die Restenoserate

Zusammenfassung

Die Revaskularisation arterieller Stenosen und Verschlüsse stellt eine Grundvoraussetzung bei der Therapie des diabetischen Fussulkus dar. Der Behandlungserfolg wird nicht unerheblich durch die Restenoserate beeinflusst. Die endovaskuläre Bestrahlung stellt ein evidenzbasiertes Therapiekonzept in der Restenoseprophylaxe nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) im femoropoplitealen Stromgebiet dar. Die notwendige interdisziplinäre Durchführung und die erforderlichen Strahlenschutzmaßnahmen verhindern jedoch bisher eine Verbreitung des Verfahrens. Ein am Klinikum Augsburg optimiertes Bestrahlungssystem ist nun seit 2008 kommerziell erhältlich. In dieser Arbeit berichten wir über die ersten Erfahrungen mit diesem Verfahren, bei dem ein mit Rhenium-188-Lösung gefüllter Ballonkatheter zur Bestrahlung des mit PTA vorher dilatierten Gefäßabschnittes eingesetzt wird. Mittels eines speziellen Applikationssets wurden insgesamt 22 arterielle infrainguinale Läsionen (17 Patienten) mit Rhenium-188 endovaskulär bestrahlt. Es traten hierbei keine Komplikationen auf. Nach einer durchschnittlichen Follow-Up Periode von 16,2 Monaten ergab sich eine lokale Restenoserate von 13,6 % (3 / 22) bezüglich der bestrahlten Läsionen. Die Methode erwies sich als technisch einfach und sicher im Angiographieraum anwendbar.

Summary

Revascularisation of arterial stenosis and occlusions is one of the major principles in the treatment of diabetic foot ulcer. The extent of clinical success significantly depends on the rate of restenosis. Endovascular radiotherapy is an effective prophylaxis of restenosis after percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in the femoropopliteal vessels. The expenditure of interdisciplinary workup and necessary radiation protection prevented a wide spreading of the procedure. Since 2008 a commercialised radiation system is available which was optimized at the Klinikum Augsburg. In this article we report our first experience with this procedure, in which a Re-188 solution filled balloon catheter was used for irradiation therapy immediately after PTA of the target vessel segment. A total of 22 arterial infrainguinal lesions (17 patients) were treated with Re-188 endovascular brachytherapy, using a special application set. There were no complications. After an average follow-up period of 16,2 months a restenosis rate of 13,6 % (3 / 22) was observed. The procedure proved to be technically simple and could be safely applied in the angiography unit.

der nachuntersuchten Patienten liegt deutlich unter der Restenoserate entsprechender Patienten ohne EVBT. Dennoch sei auf die rein retrospektive Aufarbeitung und auf eine bisher limitierte Fallzahl hingewiesen. Daher sind aufgrund der ermutigenden Ergebnisse weitere klinische Studien mit größerer Fallzahl wünschenswert.

Abschließend handelt es sich nach diesen ersten Ergebnissen bei der EVBT mittels Rhenium-188 um eine einfache, sichere und effektive Methode zur Restenoseprophylaxe nach Revaskularisati-

on mittels PTA im Bereich der infrainguinalen Arterien.

Korrespondenzadresse

Dr. Giesbert Leissner

Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroangiologie
Klinikum Augsburg
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg
giesbert.leissner@
klinikum-augsburg.de

Literatur

1. Barth I, Rimpler A, Nikula T, Schilp M, Buck O, Wengenmair H, Leissner G, Kopp J, Sciuk J (2009) Strahlenexposition des Personals bei der endovaskulären Brachytherapie (EVBT) mit Re-188 nach PTA im peripheren Stromgebiet. *Zeitschrift für Medizinische Physik im Druck*
2. Böttcher HD, Schopohl B, Liermann D (1994) Endovascular irradiation: a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries. Technique and preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:183-186
3. Cheneau E, Waksman R, Yazdi H, Chan R, Fourdnadjiev J, Berzingi C, Shah V, Ajani AE, Leborgne L, Tio FO (2002) How to fix the edge effect of catheter-based radiation therapy in stenosed arteries. *Circulation* 106:2271-7
4. Evidenzbasierte Diabetes Leitlinie DDG – Diabetisches Fußsyndrom, Update 2008, 2. Auflage (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)
5. Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G. (2002) Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 4):CD003504
6. Johnston KW, Rae M, Hogg-Johnston SA, Colapinto RF, Walker PM, Baird RJ, Sniderman KW, Kalman P. (1987) 5-year results of a prospective study of percutaneous transluminal angioplasty. *Ann Surg* 206: 403-413
7. Jorgensen B, Tonnesen KH, Holstein P. (1991) Late hemodynamic failure following percutaneous transluminal angioplasty for long and multifocal femoropopliteal stenoses. *Cardiovasc Intervent Radiol* 14: 290-292
8. Murray RR Jr., Hewes RC, White RI Jr., Mitchell SE, Auster M, Chang R, Kadir S, Kinnison ML, Kaufman SL. (1987) Long-segment femoropopliteal stenoses: is angioplasty a boon or a bust? *Radiology* 162: 473-476
9. Schillinger M, Minar E. (2004) Advances in Vascular Brachytherapy over the Last 10 Years: Focus on femoropopliteal Applications. *J Endovasc Ther* 11(Suppl II):II-180-II-191
10. Stanley B, Teague B, Raptis S, Taylor DJ, Berce M. (1996) Efficacy of balloon angioplasty of the superficial femoral artery and popliteal artery in the relief of leg ischemia. *J Vasc Surg* 23: 679-685
11. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB. (2000) Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 36:65-68
12. Wohlgemuth WA, Bohndorf K. (2003) Endovaskuläre Brachytherapie in der Restenoseprophylaxe nach Angioplastie und Stentimplantation: Eine Übersicht. *Fortschr Röntgenstr* 175: 246-252
13. Wohlgemuth WA, Leissner G, Wengenmair H, Bohndorf K, Kirchhof K. (2008) Endovascular brachytherapy in the femoropopliteal segment using (192)Ir and (188)Re. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 31:698-708
14. Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B, Potter R, Minar E. (2006) Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: 5-year follow-up-prospective randomized study. *Radiology*. 240; 878-884

Wir sind dem Springer Medizin Verlag in Heidelberg dankbar, uns als DDS und die Möglichkeit einzuräumen, über unsere Arbeit wie auch die unserer Kooperationspartner zu berichten. Auch in Zukunft werden wir in diesem Rahmen über Ergebnisse klinischer und wissenschaftlicher Zusammenarbeit informieren

Hier steht eine Anzeige.