
Kan strålebehandling redusere frekvensen av restenose etter koronar angioplastikk?

AKTUELT PROBLEM

CARL W. LANGBERG

SVEIN SOLHEIM*

STEINAR HAGEN

Onkologisk avdeling

Ullevål sykehus

0407 Oslo

* Nåværende adresse:

Hjerte-lunge senteret

Ullevål sykehus

0407 Oslo

PTCA (perkutan transluminal koronar angioplastikk) er i dag det viktigste behandlingstilbud for koronar hjertesykdom. Dessverre restenoserer 20 –40 % av karene selv om stent er lagt inn.

Intraluminal strålebehandling har i dyremodeller og i kliniske forsøk redusert restenosefrekvensen. Randomiserte studier viser at strålebehandling kan redusere restenosefrekvensen med ca. 30 %. En rekke teknikker er under utprøving herunder ulike strålekvaliteter (beta- versus gammastråling).

Også i vårt land er det et stort behov for et behandlingstilbud som kan redusere frekvensen av restenosering etter PTCA. Det er viktig å diskutere om slik behandling bør være tilgjengelig i Norge. Tilgjengelighet vil kreve nasjonal planlegging i forhold til investeringer så vel i kompetanse som i utstyr.

Utviklingen av perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) har på mange måter revolusjonert behandlingen av angina pectoris og er i dag den mest anvendte invasive behandlingsform for koronar hjertesykdom. Siden PTCA ble introdusert i Norge i 1981 har det skjedd en enorm utvikling av ulike

perkutane kateterbaserte teknikker, og antallet prosedyrer har økt betydelig. I 1997 ble det i Norge utført ca. 3 800 PTCA-prosedyrer og ca. 3 000 aortokoronare bypassoperasjoner (ACB). I over 90 % av tilfellene lykkes man i å åpne det stenoserte/okkluderte kar ved PTCA (1).

Hovedproblemet har hele tiden vært restenose som inntreffer hos ca. 20 – 45 % i løpet av de første 3 – 6 måneder etter ballongdilatasjon (2). Majoriteten av dem som utvikler angiografisk restenose får også residiv av sine iskemiske symptomer. Stadig stigende antall PTCA-prosedyrer samt høy restenosefrekvens, innebærer et betydelig helsemessig og ikke minst helseøkonomisk problem.

En rekke ulike medikamenter har vært utprøvd for å forhindre restenose uten at man i dag har lyktes. Flere studier har vist at stentinnleggelse reduserer den absolutte restenosefrekvensen med ca. 10 % (3, 4). Av den grunn får i dag de fleste PTCA-behandlede pasientene innlagt stent. Tiklopidin og acetylsalisylsyre hos stentbehandlede har redusert frekvensen av stenttrombose til under 1 % (5, 6). Glykoprotein IIb/IIIa-reseptorblokker har vist seg gunstig ved PTCA-prosedyrer med høy risiko, men for øvrig finnes det i dag ikke noe medikament som effektivt kan hindre restenose (7 – 9). Stentinnleggelse og medikamentell behandling har følgelig redusert restenosefrekvensen noe, men det gjenstår 20 – 40 %.

Strålebehandling lokalt i koronarkaret etter angioplastikk med eller uten innleggelse av stent, har vært brukt. Dette har i varierende grad redusert restenosefrekvensen i forhold til forventet. Randomiserte studier som i hovedsak bekrefter risikoreduksjonen, er dels avsluttet, dels er flere undersøkelser underveis. Strålebehandling, er så langt en lovende tilleggsbehandling for å redusere risikoen for restenose. Den er så vidt lovende at det er grunn til å tro at den kan bli en etablert behandling først og fremst for de grupper som har høy risiko for restenosering. Dette synes å være de pasienter som har en aggressiv proliferativ respons på PTCA (residivpasienter, pasienter med diabetes mellitus) (10). Identifisering av slike risikogrupper er viktig i forhold til om tilleggsbehandling vil være samfunnsmessig regningssvarende.

Det er mange og til dels uavklarte forhold knyttet til restenoseprosessen og til hvordan strålebehandlingen kan påvirke denne prosessen. Det er mange teknikker for å gi bestråling og det er diskusjon om strålekvalitet (beta- eller gammastråling), doserate, totaldose, målvolym, dosefordeling, samt mulig risiko for senskader etter bestråling.

Strålebehandling

Erfaringer gjennom generasjoner har vist at moderate stråledoser gitt umiddelbart etter operasjon for keloid eller for heterotop beinnydanning etter hofteoperasjon har redusert frekvensen av ny keloiddannning og beindanning i bløtvevet. Hvorfor strålebehandling virker i disse situasjoner og hva som er målcellen i forhold til å oppnå effekten, har man hatt lite underbygd kunnskap om. Det er økt forskningsmessig interesse for dette. Man snakker nå ikke bare

om morfologiske stråleeffekter, men om funksjonelle cellulære forandringer (11). Den kliniske erfaring er at strålebehandling med små doser i forhold til stråledosene som brukes i kreftbehandling, motvirker uønsket normalvevsreaksjon. Det er ikke holdepunkter for at de anvendte stråledoser har noen bivirkninger. Spørsmålet er om en tilsvarende effekt kunne oppnås i forhold til restenoseprosessen etter PTCA.

Dyreeksperimentelle undersøkelser

Dyreeksperimentelle studier viser at restenoseringsprosessen etter PTCA hos gris tilsvarende den man ser hos menneske. Bestråles arterieveggen umiddelbart etter PTCA med en stråledose på 14 – 28 Gy målt på 2 mm dyp, er celleproliferasjonen signifikant redusert når forsøksdyrene undersøkes etter tre og sju dager sammenliknet med kontrolldyr. Celleproliferasjonen både i tunica adventitia og media reduseres. Man har også påvist at strålingen motvirker ekspresjon av PDGF (platelet derived growth factor)-A og PDGF-betareseptor-mRNA som ellers vanligvis uttrykkes tre dager etter skaden av de adventitielle myofibroblaster (12). Etter sju dager registreres en neointimautvikling hos de ballongdilatererte forsøksdyrene. Denne er signifikant mindre uttalt hos de strålebehandlede. 14 dager etter strålebehandlingen er det færre alfaaktinpositive myofibroblaster i adventitia i de strålebehandlede arterier sammenliknet med kontrolldyrene. Likeledes viste morfometriske målinger at arterieomkretsen i de strålebehandlede kar var større enn i kontrolldyrene. Frekvensen av apoptose ble vurdert med terminal transferase-dUTP-biotin endemerking (TUNEL) tre og sju dager etter skaden. Det ble ikke funnet forskjell mellom strålebehandlede og ikke-strålebehandlede forsøksarterier. Dette kan forklares ved at strålebehandlingen først og fremst motvirker den første bølgen av celleproliferasjon i tunica adventitia og media som skaden ellers medfører (12).

Etter PTCA er det i forsøksarteriene påvist økt ekspresjon av ikke-muskelmiosin B i myofibroblastene som svar på karskaden. Etter strålebehandling er antallet myofibroblaster med slik ekspresjon redusert på tredje dag. Slike funn peker i retning av at strålebehandling i forbindelse med det angioplastiske inngrep reduserer rekrutteringen og/eller proliferasjonen av adventitielle myofibroblaster. Lavdosert strålebehandling kan redusere den inflammatoriske prosess etter kartraume og således indirekte redusere cytokineekspresjonen som er assosiert med fibroseutvikling. Dette kan muligens være en forklaring på at stråling motvirker de fibrotiske forandringer i adventitia og derved bedrer resultatet av inngrepet.

De adventitielle myofibroblaster synes å være et viktig mål for den intravaskulære strålebehandling. Proliferasjon av disse celler er redusert i de strålebehandlede arterier. Av den grunn reduseres den neointimale fortykkelse. Likeledes fører reduksjonen av celler i tunica adventitia til mindre fortykkelse av lamina elastica externa. Denne vil skrumpe mindre fordi ekspresjon av kontraktile proteiner fra myofibroblastene i adventitia er redusert når det blir færre celler (13).

«Terrenget» etter PTCA

Etter vellykket utført PTCA vil lumendiameter i det blokkede området kunne variere, og lumens forløp kan være mer eller mindre buet eller tvunnet. Det blokkede området kan være nær avgang av et delingssted for karet hvilket gir ulik lumendiameter før og etter delingsstedet. Det oppnådde lumen kan være eksentrisk i forhold til selve karveggen, og det kan være kalkholdig plakk i veggen inn mot lumen. Hos et flertall av pasientene vil det også være lagt inn stent. Hvilket materiale som er brukt i stentene varierer og likeledes konfigurasjonen. Hvor mye stenten er ekspandert kan også være ulikt i forløpet. Alle disse faktorer vil kunne påvirke hvordan strålingseffekten fra en intraluminal kilde vil fordele seg i karveggen.

Så langt har mange antatt at målvolumet som strålingen skal virke på, er hele karveggen. I tillegg antar man at det er en stråledoseterskel for å oppnå ønsket effekt. Denne synes så langt å ligge ved 8 Gy, dvs. at ingen del av målvolumet bør få dose under 8 Gy dersom tilfredsstillende effekt skal kunne forventes (10). En betastrålekilde gir ønsket dose på få minutters eksponering. Ved bruk av gammastrålekilde trengs 20 – 30 minutters behandlingstid. Man har ikke påvist uønskede effekter av de maksimaldoser som så langt har vært benyttet. Uønskede stråleeffekter avhenger av hvor høy maksimumsdose omkringliggende vev må tåle for at minste effektive dose, 8 Gy, oppnås i hele målvolumet.

Det man så langt ikke har noen data for, er om det etter mange år kan utvikles en fibrose i det bestrålte volum og at dette kan gi en uheldig konsekvens.

Strålekilden

Det radioaktive materialet kan være i fast form, flytende eller som gass. Dessuten finnes det nå under avsluttende utvikling et røntgenstrålebehandlingsutstyr dimensjonert for å kunne føres inn i arterielumen etter PTCA.

I fast form kan man skille mellom der hvor materialet er som korn (seeds) som ligger etter hverandre i et «tog» med mellomrom. Mellomrommene mellom kornene er for at kilden skal kunne forme seg best mulig etter karlumen. Kilden kan også være en radioaktiv streng (wire) på enden av et kateter. Likeledes må en radioaktiv streng være tynn for å kunne ha en viss bøyelighet.

Teknikker er utviklet hvor den faste strålekilden kan sentreres i karlumen etter PTCA. Dels kan dette gjøres ved at strålekilden er sentrert i en ballong som blåses opp, dels kan kilden ligge sentralt omgitt av en spiralformet kam langs strålekildekateteret (14). Den siste løsningen medfører at blod kan strømme forbi mens stråling pågår, hvilket ikke skjer der man benytter ballonger som presses ut mot veggen. Innretninger som lar blod passere forbi under pågående strålebehandling, kan ha betydning ved lang behandlingstid.

Stenter kan gjøres radioaktive, men dosefordelingen blir vanskelig å vurdere fordi den vil være avhengig av hvor mye stenten har utvidet seg på det enkelte sted. Dess mer utvidet, dess lenger fra hverandre ligger de fibrene som gir stråling og dess lavere blir dosen og vice versa. Det vil også kunne være problemer med tilfredsstillende doser ved enden av stenten. Slike stenter er en

permanent strålekilde hvor strålingsintensiteten avtar over tid og er avhengig av hvilken isotop som er benyttet. Det er uklart hvilken stråledose som er nødvendig over hvilken tid for at den ønskede effekt oppnås og uten at gitt maksimaldose da gir uønsket effekt.

Radioaktiv væske som fylles i en ballong på det aktuelle sted og som utvides til en kjent diameter mest mulig lik med den diameter man oppnådde ved PTCA, vil i stor grad kunne bringe strålingen i kontakt med veggen i det nye lumen. På denne måten kan man oppnå bedre dosefordeling fra lumen og utover, tilsvarende hvor man fyller ballongen med radioaktiv gass. For begge de to siste applikasjonsformer er det risiko for ballongruptur og fordeling av det radioaktive materiale i pasienten. Så langt har man ikke holdepunkter for at slike uhell er særlig risikofylte for pasient eller omgivelser. En annen ulempe er at når ballongene er oppblåst og i kontakt med karveggen, stanser blodstrømmen i karet og karveggen blir også hypoksisk og derved mindre strålefølsom. Dette har således også betydning for hvilke stråledoser som skal gis.

Til de ulike applikasjonsformer finnes ulike innretninger for oppbevaring av strålekilden slik at den er avskjermet fra å gi stråling til omgivelsene. Dels kan dette være enkle enheter i det kardiologiske angiolaboratorium, dels kan det være høydose-rate-etterladningsapparater hvor strålingen foregår i egne avskjermede rom. Skjermingsbehovet er forskjellig, avhengig av om strålekilden er en betakilde eller en gammakilde. Ved bruk av røntgenrør er det ingen skjermingsproblemer. Bruk av radioaktive stoffer medfører at man må ha system for å ta hånd om avfallet på en tilfredsstillende måte. Dette problemet varierer med hvilken kilde som benyttes.

Et forhold man skal være oppmerksom på, er det som ligger i begrepet: dosimetri; læren om hvordan en gitt stråledose fordeler seg i vevet. På markronivå slik det brukes i kreftbehandlingen, er man kommet lengre enn på mikronivå. Mikrodosimetri er viktig ved den intraluminale plassering av strålekilden (15). Den er mer usikker i forhold til hvor sikkert det er at man oppnår den dosefordeling i vevet som man ut fra de dosimetriske beregninger mener at man oppnår.

Kliniske studier

Betastrålekilder

BERT-1: Beta Energy Restenosis Trial startet i 1996 og anvendte ⁹⁰Sr seeds i en rekke (Beta-CathTM systemet, Novoste). Metoden fungerte godt og det ble ikke registrert bivirkninger. Sammenliknes resultatene med en tidligere PTCA-undersøkelse uten strålebehandling (LRT-Trial) var restenosefrekvensen 17 % mot 42 % uten bestråling, og effekten er til nå opprettholdt i to år (16 – 17).

PREVENT: Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial startet i 1997 og anvendte ³²P wire med sentreringskateter (The Guidant i.v. Brachy Therapy System fra Guidant Cooperation Vascular Intervention, Houston, TX, USA). Dette var en fase 1-undersøkelse som senere er utvidet til å inkludere 84

pasienter i et dobbeltblindt forsøk. Denne kalles nå INHIBIT og er dobbeltblind og randomisert hvor det gis 20 Gy eller ingen stråling. Resultatet av fase 1-forsøket på 64 pasienter (45 strålebehandlet, 15 kontrollpersoner) viste ingen forskjell i resultatene for de tre dosenivåene 16, 20, 24 Gy i 1 mm dyp, men i forhold til kontrollgruppen uten stråleterapi var gjennomsnittlig kardiameter i oppfølgingsperioden vesentlig større i strålebehandlede kar, 2,57 versus 1,69 mm (18).

Schneiders dosestudie er en europeisk studie som går på dosestørrelse. Den startet i 1997 og anvender 90Y endoluminalt sentrert og som bringes i posisjon med en automatisk etterladning (Schneider-Sauerwein Intravascular Radiation System, Schneider AG). Fire ulike stråledoser benyttes (9, 12, 15, 18 Gy). 18 Gy på arteriens overflate gir 8 Gy i 1 mm og 4 Gy ved 2 mm. Det er med denne teknikk ingen blodgjennomstrømning i karet under strålebehandlingen. Pilotstudie med 15 pasienter viste ingen strålerelaterte bivirkninger etter seks måneder. Valgt dosenivå synes ikke å ha gitt forventet forbedring i restenoserate. Planen er inklusjon av 180 pasienter fra fem europeiske sentre. Resultater forventes først i 2000 (19).

NUCLEOTRON CORONARY SYSTEM: Studien anvender fleksibel radioaktiv tråd av 188Re ev. W ev. 32P høydoserate med etterladningsutstyr (Nucleotron BV, Nederland). Den radioaktive tråd brukes i kombinasjon med sentreringskateter. Andre strålingskvaliteter kan være aktuelle, også gammaemittere. Dette er en pilotstudie ved bruk av computerstyrt etterladning, og teknikken skal fungere godt (20).

Radioaktiv stent

IRIS: Isostent Restenosis Intervention Trial startet i 1996 og pågår ennå. Det anvendes 32P Palmar-Schatz stent (Isostent, Inc., Belmont, CA, USA). Det testes nå ut stenter med økende aktivitet. 32 pasienter er behandlet uten strålerelaterte problemer (21). En tilsvarende pilotstudie er gjort i Heidelberg, Tyskland, med 11 pasienter (22). Milano og Rotterdam har bidratt med et materiale på 126 stenter. Resultater var de samme som i USA og Heidelberg, men mindre restenosering med høyere stråledose. Imidlertid var det et problem at man fikk restenose i enden av stentene. Eksperimentelle undersøkelser pågår nå for å klarlegge restenoseringen ved enden av stenten. Løses dette problemet, (kalde stenter, gammastrålende stenter), er radioaktive stenter en mulighet i fremtiden (23).

Radioaktiv væske i ballong

THE CURE TRIAL: Columbian University Restenosis Elimination Trial er en pågående studie som anvender 188Re som finnes i en oppløsning som instilleres i en ballong (SABER – Solution-Applied Beta Emitting Radioisotope System). Væsken trekkes tilbake når beregnet dose er avgitt. Ruptur av ballongen kan skje og medfører radioaktivt materiale til kroppen generelt. 188Re har kort halveringstid (16,9 timer) og skilles raskt ut gjennom nyrene. Rhenium brukes i dag i en oppløsning (188Re-MAG3 – Mercapto Acetyl Glycyl · 3) som bidrar til at stråledosen til kroppen generelt reduseres ved en eventuell ruptur. Utprøverne foretrekker denne metoden fordi den også kan benyttes ved vinklede og vridde koronarkar. Radioaktiv forurensningsrisiko er lite/ikke til

stede fordi aktiviteten er borte etter to uker. Etter forsøk på gris angis teknikken som ukomplisert og behandlingen forebygger effektivt restenose (24).

RADIANTTM: The Radiation in Angioplasty Trial startet i 1998 og anvender 188Re (Progressive Angioplasty System, Menlo Park, CA, USA) som er tilsvarende SABER nevnt ovenfor. Teknikken fungerer godt i pasientbehandling og i en påbegynt ny studie (1st European Clinical Trial) som randomiserer + / _ strålebehandling av både restenoserte og de novo-stentede kar. Studien er også godkjent i USA hvor 25 sentre kan delta og målet er 1 100 pasienter (25).

Radioaktiv gass i ballongkateter

Washington Hospital Center-pilotstudie anvender Radoxenon-133. Dette er en radioaktiv edelgass som i hovedsak gir betastråling og brukes i dag for lungeskann. Hittil er det med denne teknikken i dyreforsøk vist hemming av neointima dannelse etter PTCA (26).

Gammastrålekilde

SCRIPPS: Studien Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post-Stenting startet i 1995 og anvender et «tog» av radioaktive ^{192}Ir (Iridium)-korn (Best Medical International, USA). Kornene føres inn via et kateter til det PTCA-dilaterte området og avgir der beregnet stråledose og trekkes deretter tilbake til strålesafen. Dette er en dobbeltblind, randomisert studie + / _ strålebehandling og foreløpig resultatet av 55 pasienter viser at det kliniske behovet for ny intervensjon, svarende til behandlet området, var 15,4 % hos strålebehandlede pasienter versus 44,8 % hos dem som ikke var blitt bestrålt ($p > 0,01$). Dess mer aggressiv den proliferative respons på det angioplastiske traume er, slik som hos diabetikere, dess større nytte gjør strålebehandlingen forutsatt at minste dose i målvolumet er 8 Gy. Risikoen for alvorlige kliniske hendelser som død eller myokardinfarkt, var 23,1 % i behandlet gruppe og 51,7 % i placebogruppen. Hendelsesfri overlevelse ved 36 måneder var for placebopasientene 48,3 % og for pasienter behandlet med Iridium-192 76,9 % ($p = 0,03$). Det er nylig presentert tre års resultater fra denne studien og gevinsten synes opprettholdt (14, 27 – 29). **GAMMA -1 TRIAL** er en oppfølgingsstudie av SCRIPPS og nīmānedersresultater er tilgjengelige og viser resultater tilsvarende SCRIPPS.

WRIST: Washington Radiation In-Stent Trial er en dobbeltblind randomisert studie hvor 130 pasienter er inkludert og radioaktive ^{192}Ir i et «tog» anvendes. Etter seks måneders oppfølging var det 19 % restenoser i behandlet gruppe og 58 % i placebogruppen. Alvorlige kliniske hendelser var 30 % i behandlet gruppe og 68 % i ubehandlet gruppe (30).

ANGIORADTM SYSTEM – ARTISTIC TRIAL – ARREST TRIAL: En pilotstudie oppfølges av to dobbeltblindt randomiserte studier: ARTISTIC-studien for in-stent restenose som skal rekruttere 480 pasienter og ARREST-studie for de novo-lesjoner som skal inkludere 800 pasienter hvor halvparten også vil bli stentet. Det er planlagt at disse to studier vil bli avsluttet i løpet av 1999. Som strålekilde anvendes en fleksibel vaier med en 3 cm lang tipp av ^{192}Ir som

plasseres svarende til PTCA-området (Angiorad™, Vascular Therapies, United States Surgical Cooperation, Norwalk, CT, USA). Preliminære resultater av 50 pasienter viser at det er en trygg og enkel prosedyre (31).

Røntgenstråling – 20 kV

Dyrestudier startet i 1998 og kliniske forsøk i 1999. Strålekilden er et miniatyr røntgenrør som gir 20 kV røntgenstråler (Intervention Innovation Cooperation, St. Paul, MN, USA). Dette er en bløt stråling med en kort rekkevidde (halvverdi lag i vev på 1,6 mm). Røret er slik at det kan føres inn gjennom et kateter og gi stråling i det dilaterte området når strømmen settes på (32).

Laserstråling

CLASS: Klinisk pilotstudie som startet i 1996 og anvender en fiberoptisk diodelaser, 650 nm med en styrke på 10 – 150 mW som innføres i området hvor det er utført PTCA (The CL Illuminator™, Global Therapeutics, Broomfield, CO, USA). Utprøverne konkluderer med at laserbehandling kan redusere restenosering (33). Resultater fra langtidsoppfølging er under publisering.

Diskusjon

Dyreeksperimentelle og kliniske forsøk har vist at strålebehandling kan redusere frekvensen av restenose etter PTCA-behandling. Det er mange ulike teknikker for applikasjon av stråling. Hver av disse har sine tilhengere og kommersielle bakspillere. Markedet er meget stort dersom man får bekreftet de resultater man så langt har sett. Hvilken metode som blir markedsvinner, er så langt ikke avklart. Dette fordi det ikke er tilstrekkelige data for sammenliknende vurderinger. Sannsynligvis er det heller ikke en metode som vil passe i alle situasjoner. Det avgjørende er at man i det gitte tilfellet har en metode som gir tilstrekkelig dose, trolig 8 Gy eller høyere, i alt vev som ansees nødvendig. Samtidig er det viktig at stråledosene ikke resulterer i uakseptable effekter. Enighet om dosimetriske forhold er således viktig. I fremtiden vil man i økende grad kunne utnytte intravaskulær ultralyd (IVUS) for å kartlegge hele karetets sirkumferens i det aktuelle området (15). Et IVUS-kart kan tenkes benyttet til en sektorrettet stråling. Stråledosen i hver sektor kan normeres slik at ytterkanten av karet får tilstrekkelig stråling. Slike systemer er under utvikling. Et røntgenrør som nevnt ovenfor, vil kunne styres av et computerprogram basert på et slikt IVUS-kart, men det er et stykke frem til dette er mulig. Innen den tid må man benytte de allerede fungerende metoder.

Den første og viktigste avgjørelse som man i dag må ta hvis man ønsker å ta opp teknikken, er om man skal benytte gammastråling eller betastråling. Gammastråling er minst sårbar for avstand fra kilde til perifere del av målvolumet, men har også et større skjermingsproblem i forhold til omgivelsene. Gammastråling er til nå best dokumentert, men betastråling har logistiske fortrinn, med relativ kort behandlingstid

Avfallshåndteringen må vies oppmerksomhet. F.eks. vil ¹⁸⁸Re (Renium) ta 170 timer før den strålingsmessig er uskadelig, mens ⁹⁰Sr/Y (Strontium/Yttrium) vil ta 290 år. Begge gir betastråling. Gass og væskeløsninger er ut fra et

avfallsspørsmål håndterbare. Radioaktive stenter vil være problematiske ut fra beregning av dosenivå og dosefordelingsspørsmål og muligens ut fra et oppbevaringsspørsmål; i forhold til når man har bruk for den bestemte stenten. Så langt foreligger det ikke publiserte data som viser at man har benyttet stenter med høy nok aktivitet til at effekt på restenoseprosessen er oppnådd i tilstrekkelig grad (IRIS-trial og europeiske studier).

Et stort antall av de pasienter hvor stråling er aktuelt, vil ha fått stent. Stentmaterialet kan skjerme deler av karveggen for stråling, i hvilken grad vil avhenge av stentmaterialet og stentnettets konfigurasjon. Likeledes vil betastråling i større grad fanges av stenten enn gammastråling, i alle fall for det området som er umiddelbart under stenten. Problemer med riktig beregning av gitt stråledose er ikke løst for de ulike stenter som er i bruk.

Uansett teknikk og strålekilde vil det komme nye aktører inn i angiografilaboratoriet. I USA er kardiologer ikke tillagt retten til å dosere en stråledose. Dette gjøres av en onkolog. Dessuten må medisinske fysikere bidra med hensyn til stråledosefordeling og oppmåling av den terapeutiske dose og til de strålehygieniske forhold.

Man bør følge opp utviklingen av røntgenbehandlingsrøret nøye. Oppnå tilfredsstillende tekniske løsninger og resultater ved den kliniske utprøving, er metoden sannsynligvis å foretrekke spesielt av strålehygieniske grunner.

LITTERATUR

1. Bradford CB, Harris K. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Adv Intern Med* 1995; 40: 445 – 91.
2. Poma JJ, Kuntz RE. Pharmacologic restenosis trials. I: Topol EJ, Serruys RV, red. *Current review of international cardiology*. Philadelphia: CM Current Medicine 1994; 4: 1 – 15.
3. Serruys PW, de Jaegere A, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of Balloon-expandable-stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489 – 95.
4. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I 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.
5. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schlen H, Blasini R, Hadamitzky M et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulation therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084 – 9.
6. Leon MB, Baim DS, Gordon P, Giambartolomei A, Williams DO, Diver DJ et al. Clinical and angiographic results from Stent Anticoagulation Regime Study (STARS). *Circulation* 1996; 94: 1 – 685.
7. The EPIC Investigation. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N*

Engl J Med 1994; 330: 956 – 61.

8. The EPILOG Investigators. Effect of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor abciximab with lower heparin dosages on ischemic complications of percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689 – 96.
9. Tcheng JE, Lincoff AM, Sigmon KN, Califf RM, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor with Integrelin during percutaneous coronary intervention: the IMPACT III Trial (Integrelin to Manage Platelet Aggregation to Prevent Coronary Thrombosis II) *Circulation* 1995; 92 (suppl I): 543.
10. Tierstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ et al. A subgroup analysis of the Scripps coronary radiation to inhibit proliferation poststenting trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1097 – 104.
11. Trott K-R, Kamprad F. Radiobiological mechanisms of antiinflammatory radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999; 51: 197 – 203.
12. Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA. The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 789 – 96.
13. Waksman R, Rodriguez J, Robinson KA, Ciolla GD, Crocker IR, Scott NA et al. Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis and vascular remodelling after balloon overstretched injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1997; 96: 1944 – 52.
14. Arbab-Zadeh A, Russo RJ, Jani SK, Bhargava V, Kimura BJ, Massullo V et al. A comparison of centered vs non-centered source for intracoronary radiation therapy. Observation from SCRIPPS trial. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 1213.
15. Carlier SG, Marijnissen JP, Coen VL, van der Giessen WJ, Sabat M, Ligthart J et al. Guidance of intracoronary radiation therapy based on dose-volume histograms derived from quantitative intravascular ultrasound. *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17: 772 – 8.
16. King SB, Williams DO, Chougule A, Klein L, Waksman R, Robinson KA et al. Intracoronary beta-radiation inhibits late lumen loss following balloon angioplasty: results of the BERT-1 trial. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 1211.
17. King SB, Williams DO, Chougule A, Klein L, Waksman R, Hilstead R et al. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty. Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998; 97: 2025 – 30.
18. Raizner AE, Prevent and Inhibit Trial"s. I: Jani SK, Teirstein PS, Massullo V, red. Proceedings of The Third Annual Symposium on Radiotherapy to Reduce Restenosis. La Jolla, CA: Scripps Clinic, 1999: 93 – 7.

19. Verin V, Urban A, Popowski Y, Schwager M, Nouct A, Dorsaz PA et al. Feasibility of intracoronary beta irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997; 95: 1138 – 44.
20. Coen VLMA, Löffler E, van der Giessen W, Serruys PW, Levendag PC. The nucleotron coronary system I: Waksman R, Serruys PW, red. *Handbook of vascular brachytherapy*. London: Martin Dunitz, 1998: 69 – 79.
21. Baim DS, Fischell T, Weisman NJ, Laird JR. Short-term (1 month) results of the IRIS feasibility study of a beta-particle emitting radio isotop stent. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 1206.
22. Herlein C. Radioactive stents: the European experience. I: Waksman R, red. *Vascular brachytherapy*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1998: 333 – 42.
23. Herlein C. American and European IRIS Trials. I: Jani SK, Teirstein PS, Massullo V, red. *Proceedings of The Third Annual Symposium on Radiotherapy to Reduce Restenosis*. La Jolla, CA: Scripps Clinic, 1999: 136 – 41.
24. Giedd KN, Arnolds H, Marboe C, Knapp FF, Weinberger J. Effectiveness of a beta-emitting liquid-filled perfusion ballon to prevent restenosis. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 1215.
25. Eigler N, Whiting JS, Makkar R, Chernomorsky A, Litvack F. Isolated liquid beta source balloon radiation delivery system (RADIANTTM). I: Waksma R, Serruys Å, red. *Handbook of vascular brachytherapy*. London: Martin Dunitz, 1998: 69 – 79.
26. Waksman R. Radoxenon-133 gas-filled balloon catheter: a novel and practical intravascular brachytherapy system to prevent restenosis. I: Jani SK, Teirstein PS, Massullo V, red. *Proceedings of The Third Annual Symposium on Radiotherapy to Reduce Restenosis*. La Jolla, CA: Scripps Clinic, 1999: 172 – 4.
27. Russo RJ, Massullo V, Jani SK, Schartz RA, Guarmeri EM, Steutman S et al. Restenting versus PTCA for in-stent restenosis with or without intracoronary radiation therapy: an analysis of the SCRIPPS trial. *Cirulation* 1997; 96 (suppl I): 1209.
28. Tierstein PS, Massullo V, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697 – 703.
29. Tierstein PS, Massullo V, Shirish J, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA et al. Two years follow-up after catheter-based radiotherapy to inhibit coronary restenosis. *Circulation* 1999; 99: 243 – 7.
30. Waksman R, White RL, Chan RC, Porrazzo MS, Bass BG, Gierlac LM et al. Localized intracoronary radiotherapy for patients with in-stent restenosis:

Preliminary results from a randomized clinical study. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 1212.

31. Faxon D, Liprie S. The Angiorad™ System. I: Waksma R, Serruys A, red. *Handbook of vascular brachytherapy*. London: Martin Dunitz, 1998: 81 – 4.
 32. Chornenky VI. The soft X-ray system. *Intervention Innovation Cooperation*. St.Paul, MN, USA. I: Waksman R, Serruys A, red. *Handbook of vascular brachytherapy*. London: Martin Dunitz, 1998: 103 – 5.
 33. Kipshidze NN, Keelan MH jr., Sahota H. The CL Illuminator™ . Global Therapeutics, Broomfield, Co, USA. I: Waksman R, Serruys A, red. *Handbook of vascular brachytherapy*. London: Martin Dunitz, 1998: 85 – 94.
-

Publisert: 10. mars 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. mars 2026.