

SAMENVATTING

Atherosclerose van coronaire arteriën is de belangrijkste doodsoorzaak in geïndustrialiseerde landen. Jaarlijks worden wereldwijd meer dan één miljoen percutane transluminale coronaire angioplastieken (PTCA) verricht. Het frequent voorkomen van restenoserings blijft echter de voornaamste beperkende factor van percutane coronaire interventies (PCI); zelfs na plaatsing van een stent blijft de kans op restenoserings 20-30%. De toepassing van medicamenteuze behandelingen of atherectomie technieken heeft de frequentie van restenoserings niet significant verlaagd. Intravasculaire brachytherapie (VBT) blijkt een efficiënt middel te zijn om restenoserings na PCI gedeeltelijk te voorkomen. De effectiviteit van VBT inzake preventie van restenoserings na PTCA van de novo laesies en (in-stent) restenosen werd aangetoond in diverse gerandomiseerde studies. Deze behandeling kent echter ook technische beperkingen. Zo hebben het optreden van restenoserings aan de randen van het behandelde gebied, het zogenaamde “edge effect”, en het optreden van late thrombose het oorspronkelijk enthousiasme enigszins getemperd. Ook vormen het gebruik van β of γ -bronnen en het nut van een centrerende catheter nog steeds punten van discussie.

In **hoofdstuk 1** wordt de uitvoerbaarheid en veiligheid aangetoond van VBT met een ^{90}Sr bron na PTCA bij 31 patiënten met enkelvoudige de novo laesies, behandeld in Rotterdam en geïnccludeerd in de BERT studie. Na 6 maanden follow-up waren er geen ernstige complicaties, maar het aantal restenoserings was relatief hoog (29%).

Hoofdstuk 2 beschrijft dat de integratie van VBT met verschillende bestralingstechnieken in het cathlab uitvoerbaar en veilig is. Bij meer dan 250 patiënten, geïnccludeerd in diverse studies, werden verschillende percentages restenoserings en revascularisatie bereikt, afhankelijk van de behandelingstechniek en het type laesie. Problemen, zoals het “edge effect” en het optreden van late thrombose werden bestudeerd en worden gezien als beperkende factoren van VBT.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een grote groep niet geselecteerde patiënten, die behandeld werden met VBT in coronaire arteriën in verschillende centra in Europa. Deze registratie (RENO) studie bevestigt dat de goede resultaten van VBT, verkregen in gerandomiseerde klinische studies, reproduceerbaar zijn in de dagelijkse klinische praktijk. Wellicht kunnen de resultaten verder verbeterd worden door het gedilateerde gebied aan de randen met een ruimere marge te bestralen. Ook de optimale dosis straling is nog steeds onderwerp voor verder onderzoek.

Hoofdstuk 4: Intravasculaire echografie (IVUS) van coronaire vaten is een belangrijk instrument in het onderzoek naar de werkingsmechanismen van radiotherapie inzake preventie van restenoserig en draagt bij tot de identificatie van het doelvolum. De dosis bestraling geabsorbeerd in de verschillende wandlagen van de coronaire arteriën zou op deze manier geëvalueerd kunnen worden; er wordt nog steeds onderzoek gedaan naar het exacte doelvolum voor de bestraling. De berekening van dosis volum histogrammen van een specifieke structuur in de vaatwand kunnen nuttig zijn voor dosis voorschrift en dosimetrie.

Hoofdstuk 5: IVUS werd gebruikt als afbeeldingstechniek om de werkingsmechanismen van brachytherapie te bestuderen. Verschillende reacties werden gezien in de verschillende segmenten van het bloedvat na angioplastiek en behandeling met een β -bron. In de bestraalde segmenten bleek de toename van het lumen van het bloedvat vooral te wijten aan een toename van het volum van de lamina elastica externa. Ter plaatse van beide uiteinden daarentegen, was er een toename van de plaque zonder verandering van de lamina elastica externa, resulterend uiteindelijk in een afname van het lumen.

Hoofdstuk 6: Bij 36 patiënten met lange laesies, geïncludeerd in de RENO registratie, was de lengte van het behandelde traject in de coronairen te lang voor de bronlengtes beschikbaar op de afdeling. Om het volledige traject adequaat te kunnen bestralen werden verschillende segmenten achtereenvolgens bestraald door de bron manueel te verplaatsen. De resultaten van dit onderzoek wijzen uit dat deze techniek niet erg accuraat is; zo ontstaat er een zeer inhomogene dosisverdeling in het aansluitingsgebied van de twee bronposities. Daarenboven zal een perfecte aansluiting nooit mogelijk zijn door de beweging van de bestralingscatheter in het bloedvat ten gevolge van de hartcontracties. Het gebruik van langere lijnbronnen of een stappende bron lijkt een meer betrouwbare en veiligere techniek te zijn voor de bestraling van lange laesies.

Hoofdstuk 7: Dit hoofdstuk is een nadere uitwerking van de aansluitingsproblematiek van intravasculaire bronnen zoals reeds in hoofdstuk 6 genoemd. Het bepalen van de bronposities voor bestraling van bifurcaties in coronaire vaten op basis van theoretische berekeningen voldoet niet echt. Ze geeft slechts een schatting van de afstand tussen de twee bronposities voor een gegeven bifurcatiehoek en brontype. Bestraling van bifurcaties met lijnbronnen zal dus altijd resulteren in gebieden met ernstige over- en onderdosering. In de klinische praktijk wordt een individuele planning op basis van afbeeldingen van de bifurcatie geadviseerd. Met een korte stappende bron, waarvan de bestralingstijd voor elke bronpositie kan worden aangepast, en een individuele planning zou een meer homogene dosisverdeling verkregen kunnen worden over de verschillende vaatsegmenten.

Hoofdstuk 8 beschrijft de meest voorkomende late bijwerkingen van ioniserende stralen op diverse organen en het carcinogene effect. Morfologische veranderingen van bloedvaten ten gevolge van bestraling worden

beschreven, gevolgd door een literatuuroverzicht van coronairlijden na radiotherapie. Het is niet duidelijk of lange termijn effecten van bestraling op normale arteriën bij kankerpatiënten vergelijkbaar zijn met die van atherosclerotische vaten van patiënten behandeld met angioplastiek. De kans op inductie van secundaire tumoren na VBT is erg klein; we hebben immers te maken hebben met kleine bestralingsvolumes en een sterk dosisverval. Langdurige follow-up van patiënten behandeld met VBT is essentieel om de lange termijn effecten van deze nieuwe behandelingsmodaliteit te evalueren.

Tot slot, de ontwikkeling van nieuwe technologieën is vanzelfsprekend doorgegaan. Heden ten dage zijn “drug-eluting stents” een van de meest belovende technieken om restenoserig te voorkomen in interventionele cardiologie. De eerste significante reductie van in-stent restenose werd aangetoond na plaatsing van een stent met een mitose remmend middel (rapamycin), de “sirolimus coated stent”. Studies met “paclitaxel coated stents” tonen eveneens veelbelovende resultaten en meerdere klinische studies zijn in gang gezet. Aangezien de logistiek van deze technologie minder ingewikkeld is, valt te verwachten dat de “drug-eluting stents” de brachytherapie uit het cathlab zullen verdrijven, indien de goede resultaten worden bevestigd en duurzaam blijken te zijn.