

Herstellung von radioaktiven Stents

P. Fehsenfeld, K. Schlösser, H. Schweickert, HZY

Einleitung

Stenosen (Verengungen) der Herzkranzgefäße, die z.B. durch Arteriosklerose verursacht werden, werden heute alternativ zur Bypass-Operation, auch mit einer minimalinvasiven Technik, der Ballondilatation behandelt. Dabei wird bei der angiografischen Untersuchung (Röntgenuntersuchung der Gefäße mittels Herzkatheter und Kontrastmittel) durch den Katheter in die Stenose ein Ballon eingeführt. Durch Aufblasen des Ballons wird die Engstelle erweitert. In den meisten Fällen, wird in das behandelte Arteriensegment eine Gefäßstütze, ein sogenannter Stent eingesetzt. Abb. 1 zeigt schematisch den Ablauf eines solchen Eingriffs.

Trotz der Vorteile von Stents (Gefäßstützen) bei der Behandlung von Krankheiten der Herzkranzarterien stellt die Restenose (Wiederverschluss geöffneter Arterien) innerhalb des Stents nach wie vor ein bedeutendes Problem dar, insbesondere bei langen Läsionen oder Gefäßen mit geringeren Durchmessern. Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass eine derartige Restenose vorwiegend durch Proliferation von glatten Muskelzellen (gutartige Gewebewucherungen zum Schutz der Wunde) hervorgerufen wird. Wenn man also das Wachstum der Zellen in das Gefäßlumen hinein kontrollieren könnte, sollte das Problem der Restenose gelöst sein. Ein vielversprechender Ansatz besteht darin, den Stent radioaktiv zu machen. Das Radioisotop ^{32}P scheint besonders geeignet [1]:

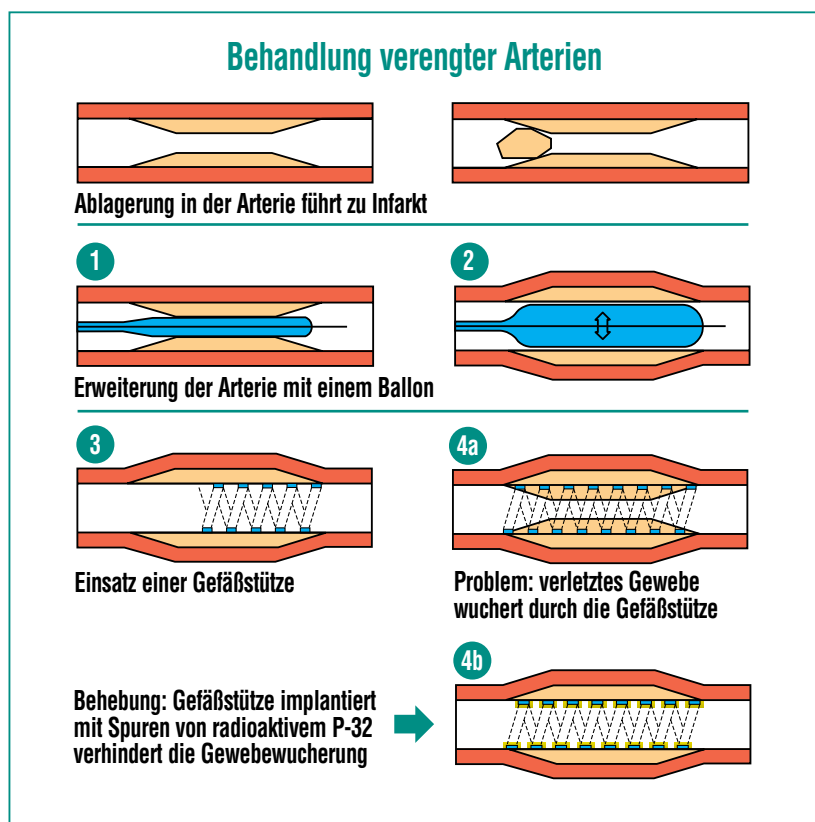


Abb. 1: Schematische Darstellung der Ballon Angioplastie mit anschließender Stentimplantation. Die häufig beobachtete Restenose soll durch Radioaktivität verhindert werden.

- Es ist ein reiner β -Strahler mit einer hohen Zerfallsenergie, damit ist die Wirkung der Strahlung auf die unmittelbare Umgebung des Stents beschränkt (maximale Reichweite der Strahlung: 10 mm, die Strahlung erzeugt eine wirksame Dosis bis zu einem Abstand von ca. 2-5 mm. Die Ganzkörperdosis des Patienten ist vernachlässigbar. Einfachste Strahlenschutzmaßnahmen reichen aus, um eine Strahlenbelastung des Klinikpersonals bei der Anwendung des Stents auszuschließen.
- Die Halbwertszeit beträgt 14,3 Tage. Diese Zeit ist dem

Problem angemessen, da die Bestrahlung der Zellen, die proliferieren könnten, kurz nach dem Eingriff erfolgen sollte. Nach wenigen Wochen ist die Radioaktivität stark abgeklungen und nach einem halben Jahr praktisch ganz verschwunden. Andererseits ist Lebensdauer lang genug, so das genügend Zeit für Logistik bleibt (Aktivierung, Herstellung des Implantationsbestecks mit dem Stent, Sterilisation und Transport in die Klinik).

Zunächst am Tierversuch (Abb. 2), aber in den letzten beiden Jahren auch an 400 Probanden

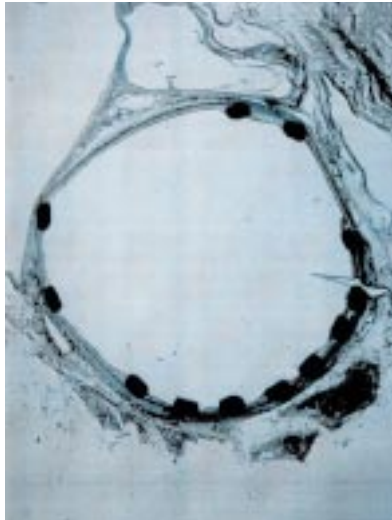


Abb. 2: Typisches Ergebnis eines Tierversuchs. Schnittbilder von Arterien (Kaninchen), 4 Wochen nach Stent-Implantation, links mit radioaktivem Stent, rechts der nichtradioaktive Kontrollstent.

konnte zweifelsfrei die Wirksamkeit von radioaktiven Stents (Radioisotop P-32) nachgewiesen werden [2, 3, 4]. Abb. 3 zeigt eine Standardsituation 4 Monate nach einer Implantation eines radioaktiven P-32-Stents von ca. 5 μ Ci (185 kBq) mit einer Länge

von 15 mm. Diese Aktivität erzeugt in 2 mm Tiefe eine Dosis während einer Halbwertszeit ($T_{1/2} = 14,3$ Tage) des P-32 von ca. 6 Gy. [5] Man erkennt die sogenannte typische „Candy Wrapper“ Struktur, d.h. die Restenose innerhalb des Stents wurde fast vollständig unterdrückt während an den Stentenden noch eine starke Gewebewucherung auftritt. [6] Es gibt derzeit zwei Gründe für das negative Verhalten der radioaktiven Stents an den Stentenden: Auf Grund der kurzen Reichweite der β -Strahlung könnte die Dosis an den Stentenden (die bei homogener Aktivitätsverteilung dort schnell abfällt) zu gering sein. Deshalb wurden in 55 Patienten jetzt Stents mit einer um einen Faktor 6 höheren Aktivität an den Stentenden implantiert. Darüber hinaus ist bei allen bisherigen Stentimplantationen der Ballon des Implantations-Katheters ca. 2-3 mm auf beiden Seiten länger als der Stent gewesen. Dies war bei den bisherigen

Implantationsbestecken notwendig, um sicherzustellen, dass der Stent beim Einführen in die Stenose nicht verlorengeht. Dies führt zu einer Verletzung der Arterienwand in relativ großem Abstand vom Stent. Deshalb sind Stentapplikationssysteme entwickelt worden, bei denen der Ballon sich nur innerhalb des Stents befindet. Wir erwarten, dass die Kombination von „heißen Enden“ und reduziertem Ballonüberhang das Problem an den Stentenden lösen wird.

Herstellung von radioaktiven Stents

Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten zur Herstellung von radioaktiven Stents (Tab. 1), auf die im folgenden kurz eingegangen werden soll.

Aktivierung

Dieses Verfahren beruht auf der direkten Herstellung von Radioisotopen mittels einer Kernreaktion durch Beschuss des Stentmaterials mit einem energiereichen Strahl leichter Ionen (Protonen, Deuteronen oder α -Teilchen), der in einem Zyklotron beschleunigt wird oder durch Neutronenbestrahlung des Stentmaterials in einem Reaktor (Abb. 4). Die ersten Stents mit einer ausreichenden Aktivität für Tierversuche wurden mit Hilfe dieses Verfahrens aktiviert [2]. Ein Stent aus Chrom-Nickel-Stahl wurde mit 17 MeV-Protonen im Kompaktzyklotron des Forschungszentrums Karlsruhe bestrahlt. Mehrere Nuklide wurden hergestellt: Co-55, Tc-95, Mn-52, Tc-96, Mo-99, Co-56, Co-58, Co-57. Die Strah-

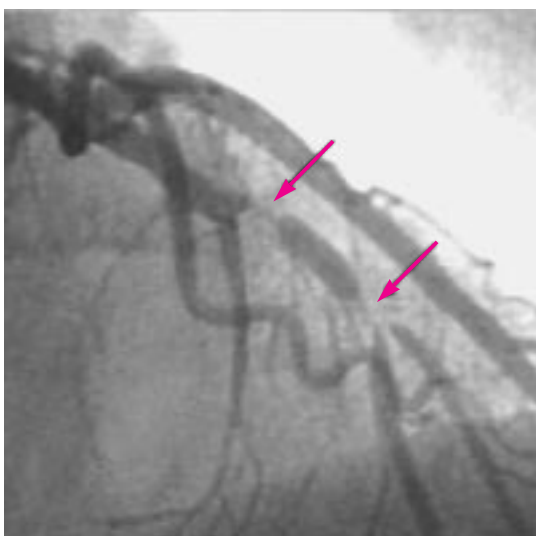


Abb. 3: Erste klinische Ergebnisse mit radioaktiven Stents. Typischer „Candy wrapper“/„edge effect“ eines radioaktiven 32 P- Stents 4 Monate nach der Implantation.

Verfahren	Vorteile	Nachteile
Aktivierung	<ul style="list-style-type: none"> kein Auswaschen, keine Kontaminationsprobleme 	<ul style="list-style-type: none"> ungeeignete Radioisotope
Implantation	<ul style="list-style-type: none"> jedes Metall kann implantiert werden, geringes Auswaschen, keine Kontaminationsprobleme, heiße oder kalte Enden sind leicht herzustellen 	<ul style="list-style-type: none"> keine
Chemische Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> grundsätzlich preiswerter als andere Verfahren. 	<ul style="list-style-type: none"> Auswaschen ist problematisch Kontamination ist möglich für neue Verfahren müssen neue Technologien entwickelt werden die Stentoberfläche ändert sich

Tab. 1: Verfahren zu Herstellung von radioaktiven Stents

lung, die das Zellwachstum in der Arterienwand beeinflusst, kommt im wesentlichen von Kernen, die durch Elektroneneinfang zerfallen und dabei weiche Röntgenstrahlung emittieren sowie durch Kerne, die durch eine Emission vom β^+ -Strahlung zerfallen. Mit diesen radioaktiven Stents wurden die ersten erfolgreichen Versuche an Iliacarrieren von Kaninchen durchgeführt. Ein ähnliches Verfahren wurde zur Herstellung des β^+ -Emitters V-48 in einem Nickel-Titan-Stent mit Hilfe von 8,5 MeV Protonen eingesetzt [7]. In beiden Fällen werden zusätzlich zu den gewünschten β -Teilchen und Röntgenstrahlen energiereiche Gammastrahlen produziert. Dies führt zu einer nicht vernachlässigbaren Ganzkörperdosis für den Patienten und zu Strahlenschutzproblemen im Katheterlabor.

Ionenimplantation

Das Ionenimplantationsverfahren (Abb. 4) ist für viele Radioisotope gut geeignet. Da wir davon ausgehen, dass P-32 das attraktivste Radionuklid ist, wurde die Tech-

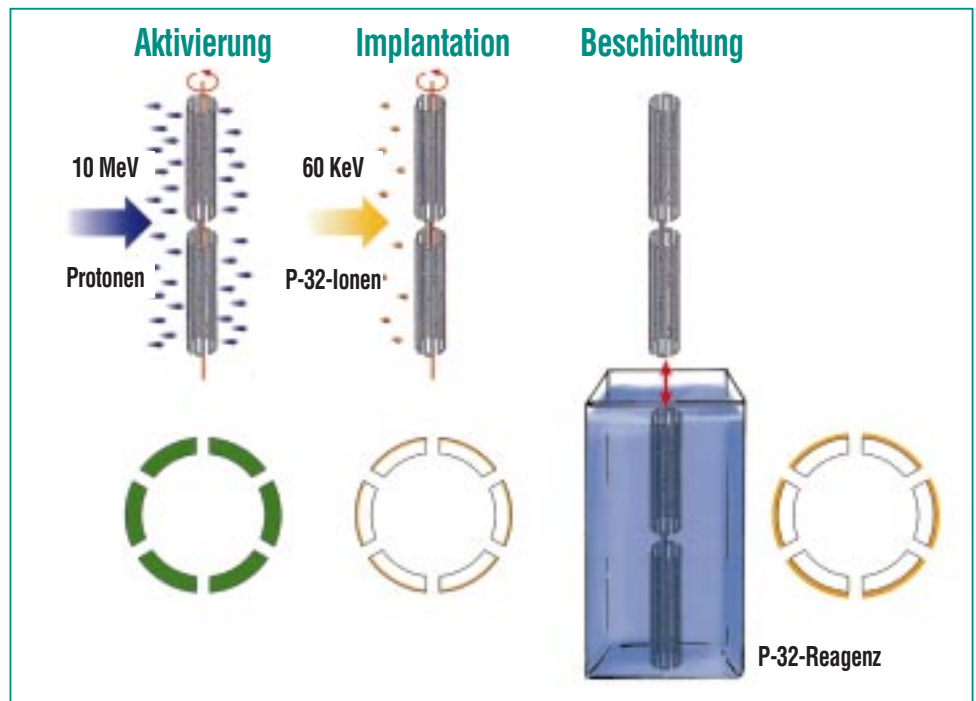


Abb. 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Herstellungsverfahren. Bei der Aktivierung wird das gesamte Material von den aktivierenden Teilchen (Neutronen oder leichte energetische Ionen) durchdrungen. Die radioaktiven Atome sind im gesamten Stentmaterial eingebettet. Bei der Ionenimplantation wird die Radioaktivität in das Material des Stents hinein geschossen. Die Radioaktivität befindet sich unter der Oberfläche des Stentmaterials. Auch Radioisotope, die nicht mit Stahl legierbar sind, z. B. ^{32}P eignen sich für dieses Verfahren. Bei chemischen Verfahren, lagert sich die Aktivität auf der Oberfläche des Stents ab. Da sich die Radioaktivität unmittelbar an der Oberfläche befindet, muss eine äußerst stabile chemische Verbindung erreicht werden. Gegebenenfalls ist eine Beschichtung mit nicht radioaktivem Material erforderlich.

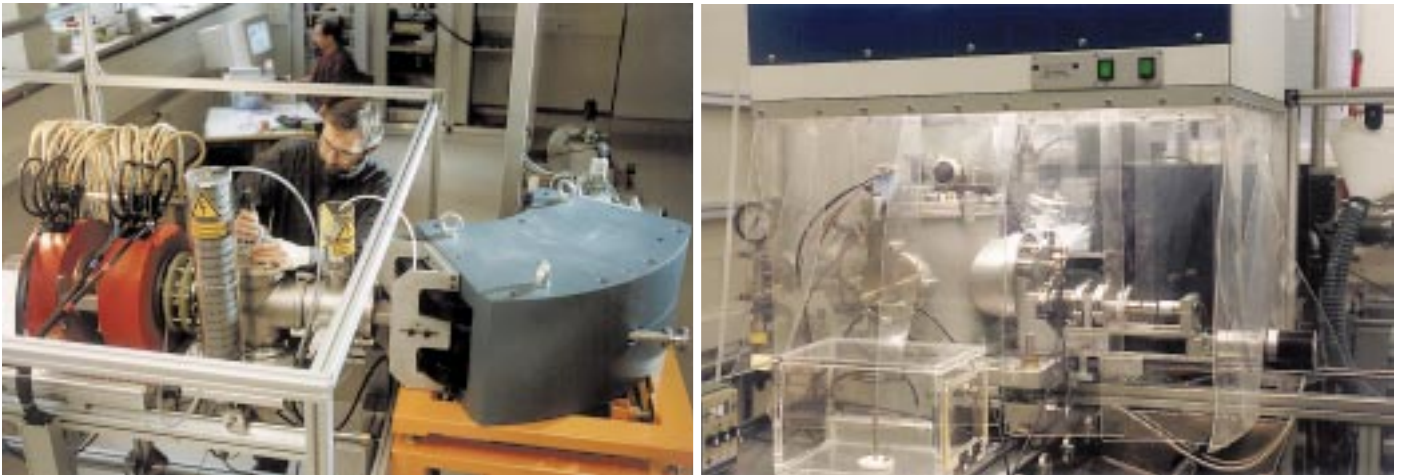


Abb. 5: Foto eines Implanters während der Inbetriebnahme. Links sind die ECR-Ionenquelle, der Beschleuniger und der 90 Grad-Magnet zu sehen. Rechts wird die Bestrahlungskammer unter der Reinraumhaube gezeigt.

nologie für dieses Isotop entwickelt. Die Anlage besteht aus einer sehr speziellen Ionenquelle für P-32 mit hoher Effizienz, einem Beschleunigungssystem und einem 90 Grad Massenseparator, mit dessen Hilfe die meisten Verunreinigungen vom P-32-Strahl abgetrennt werden (Abb. 5). Auf einer speziellen Plattform können bis zu 30 Stents gleichzeitig bestrahlt werden



Abb. 6: Foto der Bestrahlungsplattform für den BX-Stent unseres Industriepartners IsoStent. Diese Plattform wird horizontal durch den Strahl bewegt, damit alle Stents gleichmäßig aktiviert werden.

(Abb. 6). Dazu wird die Plattform horizontal durch den Strahl gefahren. Um eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung an der Oberfläche zu erhalten, werden die Stents im P-32-Strahl rotiert und der Strahl wird periodisch vertikal abgelenkt.

Nach der Implantation, wird die Qualität eines jeden hergestellten Stents umfassend getestet. Die absolute Aktivität und die Aktivitätsverteilung auf den Stents wird mit Hilfe eines speziellen Scanners gemessen (Abb. 7). Das System wird gegen das National Institute of Standards and Technology (NIST) in den USA und die physikalisch-technische Bundesanstalt in Braunschweig kalibriert.

Nach der Implantation, werden die Stents in einem Ultraschallbad 15 Minuten lang in physiologischer Kochsalzlösung bei einer Temperatur von 42° C gewaschen. Physiologische Kochsalzlösung hat den gleichen Salzgehalt wie das Blut (0,9% NaCl), Dieser Schritt dient dazu, alle po-

tentielle Oberflächenkontaminationen zu beseitigen und stellt sicher, dass sich die Aktivität nicht im Blut lösen wird. Die ausgewaschene Aktivität wird für jeden Stent getrennt gemessen und ist üblicherweise geringer als 0,5 % der Gesamtaktivität. Durch nochmaliges Waschen in einer Ultraschall-Salzlösung werden noch einmal 0,2 % der Stentaktivität entfernt. Da es sich bei der Kombination von Ultraschallbehandlung und NaCl um ein sehr aggressives Verfahren handelt, ist die Aktivitätsfreisetzung in der Blutbahn sehr gering und es wird keine Beschichtung zur Umhüllung der Aktivität benötigt. Obwohl ein nicht beschichteter ionenimplantierter Stent nicht als eine geschlossene Quelle betrachtet werden kann, ist eine potentielle Kontamination des Katheterlabors ausgeschlossen, da die P-32-Atome unterhalb der Oberfläche eines jeden Metallstents eingebettet sind. Mit Hilfe von Wischtests wurde die mechanisch entfernbare Aktivität bestimmt. Die dabei festgestellte Aktivität

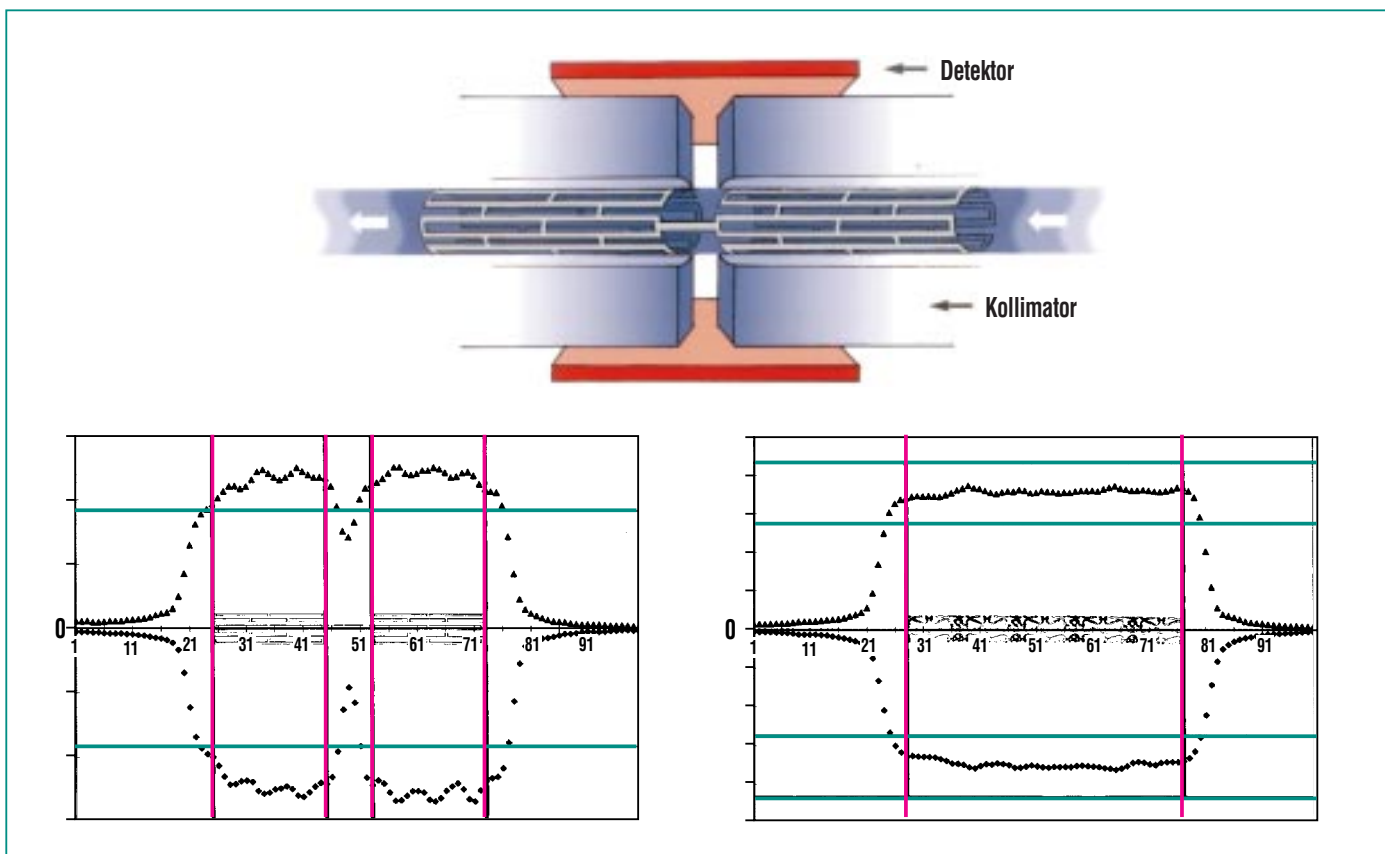


Abb. 7: Schematische Darstellung des Systems zur Messung der Stentaktivität und der Aktivitätsverteilung. Die Messung wird auf beiden Seiten gleichzeitig durchgeführt, gezeigt sind typische Messergebnisse für die Aktivitätsdichte (Ordinate) entlang der Längsachse (Abszisse) an einem Palmaz-Schatz- (links) und einem BX-Stent (rechts).

(< 0,02 % der Stentaktivität) stellt kein Problem bei der Handhabung dar. Die Stents werden von unserem Industriepartner (IsoStent, Inc. Belmont, CA, USA) in einem Applikationssystem mit einer Plexiglas-Abschirmung geliefert, um so den Strahlenschutz des Klinikpersonals zu gewährleisten[8]. Die Stents müssen bei deren Anwendung nicht berührt werden, so dass weder eine Teilkörperdosis noch eine Kontamination an den Händen des behandelnden Arztes auftreten.

Die Technologie zur Herstellung von P-32 implantierten Stents ist

mittlerweile so weit entwickelt, dass eine Routineproduktion von großen Stückzahlen, und hoher Qualität bei vertretbaren Kosten möglich ist. Das gesamte Verfahren wird nach ISO 9002 / EN 46002 zertifiziert. In diesen Normen sind die Anforderungen für das Herstellen und Inverkehrbringen von Medizinprodukten geregelt.

Für die Unterdrückung der Restenose sind auch Radioisotope interessant, die durch Elektroneneinfang zerfallen und nur weiche Röntgenstrahlung aussenden. Für die Ionenimplantation

eignet sich besonders ^{131}Cs , mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Tagen und einer Röntgenstrahlung von ca. 30 keV. Cäsium kann mit einer Effizienz von fast 100% in einer Oberflächenionisationsquelle in einen Strahl überführt werden. Die Radioaktivität kann am Zyklotron in einem Xenongastarget hergestellt werden. Es handelt sich hier um die gleiche Technik, wie so schon seit Jahren für die Radiojodproduktion routinemäßig eingesetzt wird. Ein Verfahren zur Herstellung der Radioaktivität und der Implantation von ^{131}Cs in Stents befindet sich in der Entwicklung.

Chemisches Verfahren

In diesem Fall werden die Stents an der Oberfläche mit einem geeigneten Radioisotop beschichtet. Die wichtigste Voraussetzung für derartige Stentbeschichtungen ist eine feste Verbindung zwischen dem Radioisotop und dem Stentmaterial, um so die Verteilung des Radioisotops in andere Teile des Körpers zu verhindern. Bisher gibt es noch keine Veröffentlichungen über ein derartiges Verfahren. Im Bezug auf P-32 wurden von uns verschiedene Verfahren mit Edelstahlproben getestet, z.B. trägerfreie direkte Ablagerung von P-32, direkte Ablagerung mit nachfolgender Erwärmung, direkte Ablagerung mit verschiedenen Vorbehandlungen der Proben, P-32-Ablagerung unter Verwendung von Ag- und Au-plattierten Stents, galvanische Behandlung. Keiner der mit Hilfe dieser Verfahren hergestellten Stents zeigte bei den oben beschriebenen Auswaschversuchen ähnlich gute Ergebnisse wie die durch Implantation hergestellten.

Erfolgsversprechend ist allerdings ein vom IMF I entwickeltes Beschichtungsverfahren für Pd-103 [9]. Pd-103 emittiert nur Röntgenstrahlung mit einer Energie von ca. 20 keV. Die Reichweite dieser Strahlung ist größer als die der β -Strahlung, aber immer noch auf die unmittelbare Umgebung des Stents lokalisiert. Man hofft mit dieser Methode eine wirksamere Dosis am Ende des Stents zu erzeugen, sodass der Randeffect unterdrückt wird.

Zusammenfassung

Radioaktiven Stents kann bei der Verhinderung von Restenose in Zukunft eine bedeutende Rolle zukommen. Die im Zyklotronlabor entwickelte Methode der Ionenimplantation von ^{32}P in Edelstahlgefäßstützen garantiert einen sicheren Einschluss der Radioaktivität. Radioaktive Stents, die nur eine Strahlung kurzer Reichweite (reine β - bzw. Röntgenstrahler) aussenden, bieten eine sehr einfache Möglichkeit der Bestrahlung der Gefäßinnenwand. Die Anforderung an den Strahlen-

schutz bei der Verwendung von solchen radioaktiven Medizinprodukten sind minimal. Um auch Röntgenisotope für die klinische Erprobung zur Verfügung zu stellen, wurde im IMF I ein Beschichtungsverfahren mit ^{103}Pd entwickelt und im Zyklotron wird an einem Verfahren der Ionenimplantation von ^{131}Cs gearbeitet..

Nach dem derzeitigen Stand der klinischen Studien mit ^{32}P zeigt sich, dass durch die β -Strahlung die gefürchtete Restenose im Stent verhindert wird. Allerdings zeigt sich bei gleichförmig aktivierten Stents, die mit der konventionellen Technik in Patienten implantiert wurden, eine Restenose am Rand des Stents. Zur Zeit werden klinische Studien durchgeführt, die zeigen werden, ob sich der Randeffect durch eine Kombination von verbessertem Applikationsbesteck und einer optimierten Aktivitätsverteilung entlang der Achse des Stents, vermeiden lässt.

Literatur

- [1] R.E. Fischell, *Fischell, T.A. DU patent No. 5,059,166 issue date 10/22/91*
- [2] C. Hehrlein, M. Zimmermann, J. Metz, P. Fehsenfeld, E. von Hodenberg, *Circulation 1993; 88: 651 (Abstract)*
- [3] C. Hehrlein, M. Stintz, R. Kinscherf, K. Schlösser, E. Huttel, L. Friedrich, P. Fehsenfeld, W. Kübler, *Pure b-particle emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. Circulation 93 (1996), 641-645*
- [4] C. Hehrlein, *Radioactive Stents: The European Experience, in Waksman R (ed): Vasuclar Brachytherapy. Armok, N.Y, Futura Publishing, 1998, pp 333-342*
- [5] C. Janicki, D.M. Duggan, C.W. Coffey, D.R. Fischell, *Fischell, Med Phys 1997; 24: 437-445*
- [6] A. Colombo. *Advances in Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington, DC, USA, 17-19 February, 1999 (Abstr.)*
- [7] N. L. Eigler, A. N. Li, J. S. Whiting, A. DeFrance, *Chapter 23 in: Vascular Brachytherapy, R. Waksman, SB King, IR Crocker & RF Mould (eds) Nucletron B.V. 1996*
- [8] *IsoStent, In. Belmont, CA, USA; Chapter 9 in Handbook of Vascular Brachytherapy, R. Waksman, P.W. Serruys, (eds) Martin Dunitz, Ltd 1998*
- [9] A. Möslang, A. Przykutta, *Private Mitteilung*