

# Restenose und intrakoronare Bestrahlung

S. SILBER  
München

## 1. Einleitung

Seit dem Beginn der Ballondilatation von Koronarstenosen (PTCA) war und ist die Restenose unverändert die „Achillesferse“ dieser Methode. Die Restenose stellt sowohl für die Patienten als auch für die Ärzte ein Ärgernis dar und führt zu einer zusätzlichen Belastung der Krankenkassen (derzeit wird weltweit mit rund 300.000 Restenosen pro Jahr gerechnet).

## 2. Medikamentöse Ansätze zur Prophylaxe der Restenose

Von Anbeginn wurde nach Medikamenten gesucht, die eine Restenose verhindern oder vermindern. Zwischenzeitlich liegen Daten von über 50 Studien an über 12000 Patienten vor [12] (Zusammenfassung siehe Abbildung 1). In der antithrombotischen Therapie waren sowohl verschiedene Formen der Antikoagulation als auch der Antiaggregation - mit Ausnahme des noch umstrittenen Trapidils (Rocornal®) - unwirksam. Auch das ReoPro®, welches initial Hoffnung weckte, zeigte sich in der ERASER-Studie ohne Wirkung auf die Restenose. Von den antiproliferativen Substanzen verdient das Paclitaxel vermehrte Aufmerksamkeit. In der Gruppe der vasoaktiven Substanzen waren die meisten unwirksam, die positiven Daten für das Verapamil (VAS-Studie) und das Molsidomin (ACCORD-Studie) sind umstritten. Beachtung finden Vitamin E (CHAOS-Studie) und vor allem das Probucol [23], deren Beeinflussung einer Restenose zu ihrer antioxydativen Wirkung in Beziehung gesetzt wird. Insgesamt gibt es bis heute keine Medikation, die zur Prophylaxe einer Restenose international anerkannt ist.

## **Abbildung 1.** Untersuchte Medikamente zur Verhinderung einer Restenose nach PTCA.

Substanzen mit einem „-“ haben keine Wirkung erbracht, „+“ bedeutet wirksam in einigen Studien und „?“ bedeutet fraglich bzw. umstritten.

### **1: Antithrombotische Medikamente**

- Antikoagulation: Heparin -, niedermolekulares Heparin -, Hirudin ?, Markumar -
- Antiaggregation: ASS -, Ticlopidin -, Trapidil + (?), Reopro -, Tirofiban -

### **2: Antiproliferative Medikamente**

Zytostatika: -, Steroide -, Paclitaxel ?

### **3: Vasoaktive Medikamente**

ACE-Hemmer -, Angiopeptin -, Verapamil ?, Molsidomin ?

### **4: Lipidsenker, Antioxidativa**

- Probucol +
- Vitamin E ?

## **3. Stents zur Prophylaxe der Restenose**

Im Gegensatz zum medikamentösen Ansatz hat das mechanische Konzept zur Verhinderung einer Restenose seit 1994 allgemeine Anerkennung gefunden: So konnte in der BENESTENT-1 Studie die Restenose von 32 % auf 22 % und in der STRESS-Studie von 42 % auf 32 % signifikant gesenkt werden [7, 18]. Die günstige Wirkung von Stents auf Restenosen ist allerdings eine mechanische: Stents können zwar eine frühe elastische Rückstellung (recoil), und ein späteres „negatives Remodeling“ (Schrumpfung) des dilatierten Koronarsegmentes verhindern, beeinflussen allerdings nicht die Neointimaproliferation. Möglicherweise induzieren Stents sogar eine stärkere Neointimaproliferation als die klassische Ballonangioplastie. Die Häufigkeit einer in-Stent-Restenose, der praktisch ausschließlich eine Intimaproliferation zu grundliegt [9], kann daher in der täglichen Praxis bei ca. 30 % liegen [20]. Unverändert problematisch sind hierbei lange Stenosen, ein Gefäßdurchmesser unter 3,0 mm oder ein Venenbypass, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus. Zur Therapie der in-Stent-Restenose wurden zahlreiche Methoden vorgeschlagen, sie sind aber weiterhin unbefriedigend [2, 4, 10, 14, 15, 21].

## **4. Kurzdauernde intrakoronare Bestrahlung zur Prophylaxe und Therapie der Restenose**

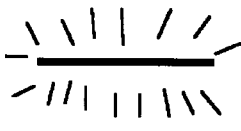
Die Restenose (mit und ohne Stent) ist ein biologisches Problem und bedarf einer biologischen Lösung. Neben einer möglichen Gentherapie [22] steht heute vor allem die intrakoronare Bestrahlung im Mittelpunkt des Interesses:

Außer der Möglichkeit, mittels externer Bestrahlung (Teletherapie) die Neointimahyperplasie zu beeinflussen, [17] konnten für die intravaskuläre Bestrahlung (Brachytherapie) in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen überwiegend positive Daten erhoben werden [1, 13, 16, 25, 28, 29].

Am Menschen wurde bislang die Radioaktivität entweder mittels eines temporär applizierten radioaktiven Drahtes bzw. einer Kette kurzer radioaktiver Quellen oder eines mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllten Ballons [29] angewendet (Abbildung 2). Alternativ kann die Radioaktivität über einen längeren Zeitraum als "Isotopenstent" verabreicht werden (Abbildung 2).

### Abbildung 2. Applikationsformen endovaskulärer Bestrahlung am Menschen.

Meist wird ein radioaktiver Draht bzw. eine Kette von radioaktiven „Perlen“ mittels Iridium-192 (Gammastrahler) oder Yttrium-90 bzw. einem Strontium-90/Yttrium-90-Gemisch (Betastrahler) appliziert. Alternativ kann ein üblicher PTCA-Ballon mit einer betastrahlenden Flüssigkeit (Phosphor-32, Kobalt-55 oder Vanadium-48) für einige Minuten eingeführt werden. Im Gegensatz hierzu wird die als radioaktiver Stent implantierte Strahlenquelle (Phosphor-32, Betastrahler) permanent implantiert. Da radioaktive Stents im Körper verbleiben, ist ihre Aktivität deutlich niedriger als die temporärer Applikationstechniken, wirkt aber länger auf das Gefäß ein.



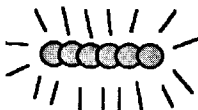
#### Radioaktiver Draht/Kette:

Gamma	Ir-192	600 mCi
Beta	Y-90 oder Sr-90 / Y-90	120 mCi



#### Ballon mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllt:

Beta	P-32, Co-55, Vn-48	30 mCi
------	--------------------	--------



#### Radioaktiver Stent:

Beta	P-32	2-6 µCi
------	------	---------

Bis heute wurden schon mehrere klinische Untersuchungen durchgeführt, viele sind noch nicht abgeschlossen, zahlreiche geplant. Einen Überblick gibt Abbildung 3.

Die erste publizierte klinische Studie wurde in Venezuela durchgeführt und 1997 veröffentlicht [3]. Während der Bestrahlung verspürten einige Patienten Brustschmerzen und die Mehrheit zeigte einen leichten Koronarspasmus. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 260 Tagen waren 20 der 22 behandelten Koronararterien offen (Abbildung 4).

Allerdings zeigten 7 der 8 Patienten mit einer Dosis von über 25 Gy ein kleines Koronaraneurysma, ein Patient ein größeres Koronaraneurysma. In der Gruppe, die 20 Gy erhielt, entwickelten 4 von 12 eine Restenose. Das Auftreten von Koronaraneurysmen weckte Bedenken, spätere Nachkalkulationen erbrachten, daß diese Patienten wahrscheinlich Dosen von über 50 Gy erhielten [27].

**Abbildung 3.** Klinische Studien zur Prophylaxe bzw. Therapie einer Restenose in Nativgefäßen oder nach Stentimplantation.

Die rechte Spalte erläutert den derzeitigen Status bzw. das Ergebnis.

**Gamma-Draht:**

PARIS	periphere Arterien, randomisiert, doppelblind	läuft
SCRIPPS-I	n=53, alle Restenose, alle Stents, single center	publiziert - pos.
Venezuela	n=21, 77% de-novo, single center, n. rand.	publiziert - pos.
SCRIPPS-II	diffuse Restenose, single-center	läuft
Gamma-one	in-stent Restenose, (JJ-Cordis), multicenter	läuft
Dose-finding	Schneider	geplant
NeoCardia	Guidant/ACS	geplant
in-stent-Rest.	Schneider	geplant
in-stent-Rest.	US-surgical	geplant
WRIST	Washington (CRF), in-stent, doppel-blind	geplant

**Beta-Draht/Kette:**

Genf	n=15, single-center, nicht random.	publiziert - neg.
BERT-I+Montreal	n=23+12, 2 Zentren, de-novo, nicht random.	publiziert - pos.
BERT-II	n=1100, multicenter, de-novo, randomisiert	läuft

**Beta-Stents (Isostent, Palmaz-Schatz)**

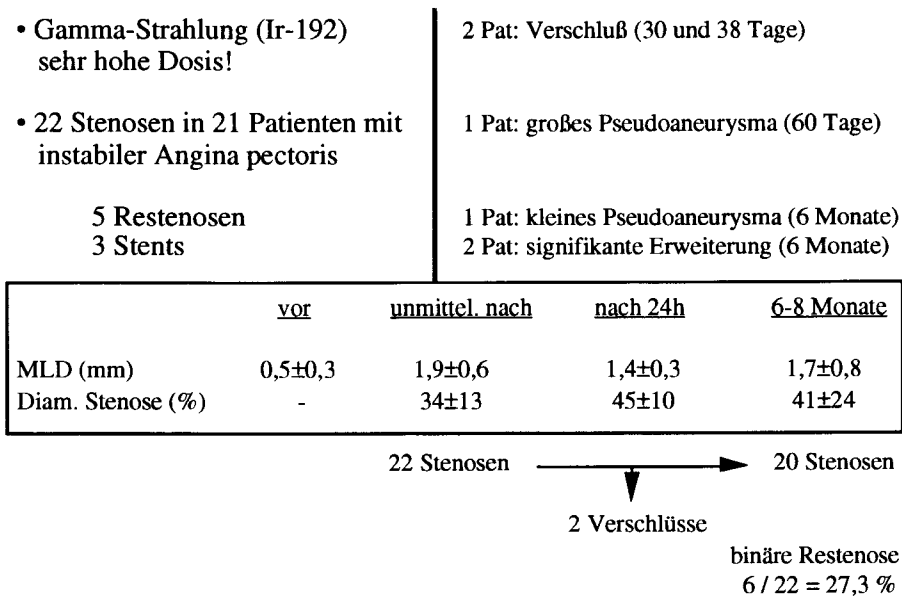
IRIS-Phase 1	> 60 Pat., multicenter, nicht random.	präsentiert - 1: AHA 97: neg. 2: 1998 (?)
IRIS-Phase 2	>1200 Pat, randomisiert, dreifach-blind	läuft

Den "Durchbruch" der klinischen endovaskulären Bestrahlung erzielten Teirstein et al. mit der placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten SCRIPPS-1 Studie [24]: 55 Patienten (alle mit Restenose) erhielten eine Bestrahlung mit Iridium-192 in einer mittleren Dosis von 8 Gy. Während der Bestrahlung traten keine relevanten unerwünschten Wirkungen auf, die hochsignifikante und klinisch relevante Reduktion der Restenose geht aus Abbildung 5 hervor. Besonders wirksam erwies sich die Bestrahlung bei Patienten mit längeren Stenosen, in kleineren Gefäßen und bei Diabetes mellitus. Die kleine Fallzahl gab allerdings Anlaß zur Kritik [19].

Im Gegensatz zu den Gammastrahlen, liegen für Betastrahlen noch keine Ergebnisse randomisierter Studien vor. Kombiniert man die Daten der BERT-1 Studie mit den in Montreal erhobenen Daten für den verwendeten

Betastrahler (Strontium-90/Yttrium-90, Fa. Novoste), ergeben sich eindrucksvolle Zahlen (Abbildung 6).

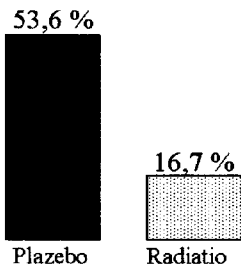
**Abbildung 4.** Die „Venezuela-Studie“, Patientengut, Protokoll und Ergebnisse [3].



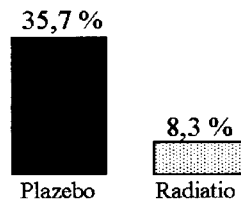
**Abbildung 5.** SCRIPPS-1 Studie, Patientengut, Protokoll und Ergebnisse [24].

- > doppel-blind, randomisiert
- > 55 Patienten
- > alle hatten Restenose (2/3 in-stent-Restenose) (1/3 erhielt Stent)
- > Nachkontrolle: alle hatten Stent
- > Gamma Strahlung (Ir-192)
- > Applikationszeit: 15' - 25'
- > Neointimaprolieration (IVUS): 45,1 % → 15,5%

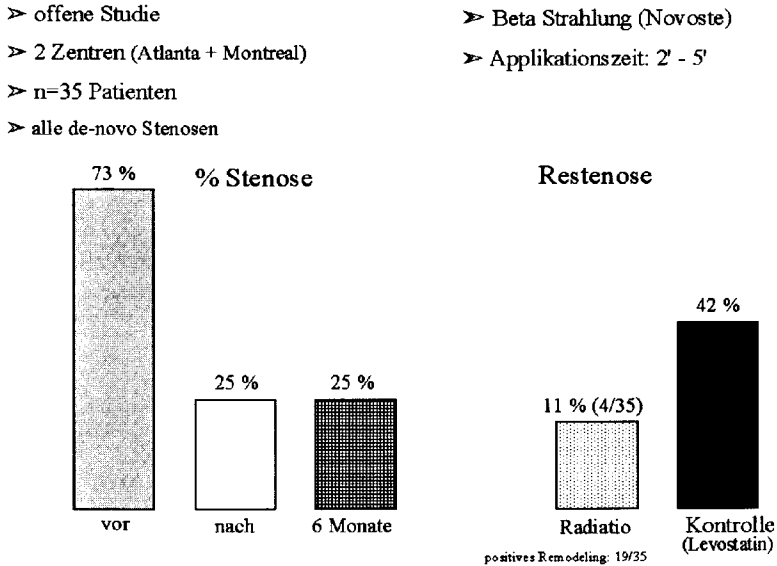
**Restenose: Stent + Rand**



**Restenose: nur im Stent**



**Abbildung 6.** Kombination der Daten aus der BERT-1 Studie und dem "Montreal Arm" für den Betastrahler der Firma Novoste. Die vorläufigen Ergebnisse dieser offenen Untersuchungen sind ermutigend.



### 5. Radioaktive Stents

In den frühen 90-er Jahren wurde von Fishell et al. die Verwendung radioaktiver Stents vorgeschlagen [6]. 1993 erfolgte die erste in-vivo Anwendung durch Hehrlein et al. in Heidelberg [8]. Nach initial positiven Ergebnissen im Tierexperiment konnten diese jedoch bislang noch nicht gesichert am Menschen reproduziert werden [5, 11] (Abbildung 7).

### 6. Dosimetrie

Ausreichende Daten zur Dosimetrie am Menschen liegen noch nicht vor. Als Vergleich: zur Brachytherapie bei Keloiden, einer Fibromatose oder eines Pterygiums werden Dosen von 4 bis 24 (im Mittel 8) Gy verwendet. Einen Überblick über die am Menschen angewendeten intrakoronaren Dosen gibt Abbildung 8: Offensichtlich waren die in der Venezuela-Studie angewendeten Dosen zu hoch, die etwas niedrigeren Dosen in der SCRIPPS-1 Studie zur Verhinderung der Restenose ausreichend, ohne daß Aneurysmen auftraten. Die Dosis in der „Genfer Studie“ [26] und in IRIS-1 war offensichtlich zu niedrig. Die Dosis in BERT-1 lag im mittleren Bereich.

### Abbildung 7. Radioaktive Stents: Gegenwärtiger Stand der klinischen Untersuchungen.

Offensichtlich waren die initial verwendeten Dosen zu niedrig, für die höheren Dosierungen liegen noch zu geringe Fallzahlen vor.

- **seit 1990: Stents zur Applikation radioaktiver Strahlung**

(Fishell, USA)

- **1993: erste in-vivo Anwendung (Hehrlein, Heidelberg)**

- **Tier (Kaninchen, Schwein):** eindrucksvoll positiv (ca. 25  $\mu\text{Ci}$ )

- **klinisch: IRIS (Isostent Restenosis Interventional Study) Palmaz-Schatz-Stent mit P-32**

<b>Phase 1a:</b> sehr niedrige Dosis	0,5 - 1,0 $\mu\text{Ci}$	n=32	negativ
mittlere Dosis	0,75 - 1,5 $\mu\text{Ci}$	n=25	?
<b>Phase 1b:</b> höhere Dosis	1,5 - 3,0 $\mu\text{Ci}$	n=6	?

## 7. Beta- oder Gammastrahlen ?

Sowohl Beta- als auch Gammastrahlen bieten eine Reihe von Vor- und Nachteilen, die in Abbildung 9 zusammengefaßt sind: Bei kritischer Wertung muß festgestellt werden, daß positive Ergebnisse aus randomisierten Studien lediglich für Gammastrahlen vorliegen. Allerdings erfordert die Applikation von Gammastrahlen einen aufwendigen Umbau des Herzkatheterlabors, während Betastrahlen (aufgrund ihrer wesentlich geringeren Reichweite) ohne Umbaumaßnahmen verabreicht werden können. Die Applikationszeit für Gammastrahlen ist ca. 3x höher als die für Betastrahlen, der Arzt muß in der Regel den Angiographieraum während der Anwendung verlassen.

### Abbildung 8. Dosimetrie in Koronararterien.

Die Tabelle zeigt die in den einzelnen Studien verwendete Strahlung, Strahlenquelle sowie die berechnete Dosis in Abhängigkeit vom für die Berechnung verwendeten Ort im Gefäß (Intima, 2 mm Tiefe oder Adventitia). Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist nicht nur die Angabe der Dosis sondern auch die des Wirkungsortes entscheidend.

Venezuela	Gamma	Ir-192	19 - 55 Gy	in Intima	positiv
SCRIPPS-I	Gamma	Ir-192	30 Gy	in Intima	positiv
			8 Gy	in Adventitia	
BERT-I	Beta	Sr-90/Y-90	12 - 16 Gy	in 2 mm	positiv
GENF	Beta	Y-90	18 Gy	in Intima	negativ
			3 Gy	in 2 mm	
IRIS-I	Beta-Stent	P-32	2 - 6 Gy	in Intima	negativ

**Abbildung 9.** Vor- und Nachteile von Betastrahlen und Gammastrahlen.

Pro	<u>Beta:</u>	<u>Gamma:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ einfache Abschirmung</li> <li>✓ höhere Aktivitäten</li> <li>    ⇒ kürzere Appl. zeiten (2'-5')</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ tieferes Eindringen</li> <li>✓ keine Abschwächung durch Stents</li> <li>✓ gleichmäßigere Dosis</li> <li>✓ längere Halbwertszeit</li> <li>✓ Wirksamkeit klinisch sicher</li> </ul>
Contra	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ durch Stents abgeschwächt</li> <li>    ⇒ Problem: in-Stent Restenose</li> <li>✗ größere Gefäße ?</li> <li>✗ Wirksamkeit in random. Studien nicht bewiesen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Abschirmung</li> <li>    ⇒ HK-Umbau</li> <li>✗ HK verlassen</li> <li>✗ längere Appl. zeiten (30')</li> <li>    ⇒ Ischämie</li> </ul>

**8. Zukünftige Aspekte**

Bevor das „verheißene Land“ der PTCA ohne Restenose erreicht wird, müssen sorgfältig geplante, randomisierte Multicenterstudien durchgeführt werden, um die Auswirkungen einer Bestrahlung auf das gesamte Gefäß zu analysieren. Hierbei ist nicht nur der Einfluß auf das Gefäßlumen (Angiogramm) von Bedeutung, sondern auch die differenzierte Wirkung auf Intima, Subintima, Media und Adventitia (IVUS). Besonders wichtig sind hierbei auch die über viele Jahre erhobenen Langzeitergebnisse. Absolut essentiell ist eine detailliertere Kenntnis der Dosimetrie.

**Abbildung 10.** Synergie von Stents und intrakoronarer Bestrahlung zur Prävention einer Restenose.

Prävention von:	Stents	Radiatio
1. früher elastischer Rückstellung	++	0
2. später Gefäßkonstriktion (negatives Remodeling)	++	++
3. später Migration/Proliferation glatter Muskelz. u. Matrixablagerung	0 (gesteigert ?)	++

Stents und intravaskuläre Bestrahlung können durchaus sinnvoll zusammenwirken (Abbildung 10). Ob durch eine prophylaktische intrakoronare Bestrahlung Stents auch eingespart werden können, muß erst geprüft werden. Möglicherweise ist es günstiger, eine ca. 20 bis 30 %-ige Reststenose (ohne Stent) zu belassen und mittels Nachbestrahlung



„einzufrieren“, als ein optimales Primärergebnis (keine Reststenose oder sogar Überdehnung) mit Stent zu erzielen, aber hierbei einen erhöhten Reiz zur Restenosebildung zu induzieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die intrakoronare Bestrahlung das Potential besitzt, eine Restenose zu verhindern bzw. zu vermindern. Darüberhinaus könnte sie interventionelle Abtragungsverfahren (Laser, Atherektomie und Rotablation), die keine Lösung der Restenoseproblematik brachten, wieder attraktiv machen.

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] O.F. Bertrand, R. Mongrain, S. Lehnert, L. Bilodeau, J.F. Tanguay, J. Laurier, G. Côté, M.G. Bourassa, Intravascular radiation therapy in atherosclerotic disease: promises and premises. *Europ Heart J* **18** (1997), 1385-1395.
- [2] R.K. Bottner, K.R. Hardigan, High-Speed Rotational Ablation for In-Stent Restenosis. *Cath Cardiovasc Diagn* **40** (1997), 144-149.
- [3] J.A. Condado, R. Waksman, O. Gurdziel, R. Espinosa, J. Gonzalez, B. Burger, G. Villoria, H. Acquatella, I.R. Crocker, K.B. Seung, S.F. Liprie, Long-term Angiographic and Clinical Outcome After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty and Intracoronary Radiation Therapy in Humans. *Circulation* **96** (1997), 727-732.
- [4] N. Debbas, J.C. Stauffer, E. Eeckhout, L. Kappenberger, J.J. Goy, Stenting within a stent: Treatment for repeat in-stent restenosis in a venous graft. *Am Heart J* **133** (1997), 460-463.
- [5] T.A. Fischell, A.J. Carter, J.R. Laird, The Beta-Particle-Emitting Radioisotope Stent (Isostent): Animal Studies and Planned Clinical Trials. *Am J Cardiol* **78** (Suppl 3A) (1996), 45-50.
- [6] T.A. Fischell, B.K. Kharma, D.R. Fischell, P.G. Loges, C.W. Coffey, D.M. Duggan, A.J. Naftilan, Low-Dose,  $\beta$ -Particle Emission From "Stent" Wire Results in Complete, Localized Inhibition of Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation* **90** (1994), 2956-2963.
- [7] D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim, et al., A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* **331** (1994), 496-501.
- [8] C. Hehrlein, C. Gollan, K. Dönges, J. Metz, R. Riessen, P. Fehsenfeld, E. von Hodenberg, W. Kübler, Low-Dose Radioactive Endovascular Stents Prevent Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Hyperplasia in Rabbits. *Circulation* **92** (1995), 1570-1575.
- [9] M. Kearney, A. Pieczek, L. Haley, D.W. Losordo, V. Andres, R. Schainfeld, K. Rosenfield, J.M. Isner, Histopathology of In-Stent Restenosis in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation* **95** (1997), 1998-2002.
- [10] H.G. Klues, P.W. Radke, R. Hoffmann, J. vom Dahl, Mechanismen und Therapiekonzepte der Stentrestenose. *Herz* **22** (1997), 322-334.
- [11] J.R. Laird, A.J. Carter, W.M. Kufs, T.G. Hoopes, A. Farb, S.H. Nott, R.E. Fischell, D.R. Fischell, R. Virmani, T.A. Fischell, Inhibition of Neointimal Proliferation With Low-Dose Irradiation From a  $\beta$ -Particle-Emitting Stent. *Circulation* **93** (1996), 529-536.
- [12] P. Libby, P. Ganz, Restenosis Revisited - New Targets, New Therapies. *N Eng J Med* **337** (1997), 418-419.
- [13] D. Liermann, J. Berkefeld, G. Herrmann, B. Schopohl, G. Strassmann, I. Adamitz, J. Kollath, Intervention und Klinik im Zusammenhang mit der endovaskulären Radiatio intimaler Hyperplasien im Gefäßsystem. *Radiologe* **34** (1994), 524-533.
- [14] R. Mehran, G.S. Mintz, J.J. Popma, A.D. Pichard, L.F. Satler, K.M. Kent, J. Griffin, M.B. Leon, Mechanisms and Results of Balloon Angioplasty for the Treatment of In-Stent Restenosis. *Am J Cardiol* **78** (1996), 618-622.

- [15] R. Mehran, G.S. Mintz, L.F. Satler, A.D. Pichard, K.M. Kent, T.A. Bucher, J.J. Popma, M.B. Leon, Treatment of In-Stent Restenosis With Excimer Laser Coronary Angioplasty. Mechanisms and Results Compared With PTCA Alone. *Circulation* **96** (1997), 2183-2189.
- [16] Y. Popowski, V. Verin, I. Papirov, P. Nouet, M. Rouzaud, M. Schwager, P. Urban, W. Rutishauser, J.M. Kurtz, Intra-Arterial 90Y Brachytherapy: Preliminary Dosimetric Study Using a Specially Modified Angioplasty Balloon. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **33** (1995), 713-717.
- [17] R.S. Schwartz, T.M. Koval, W.D. Edwards, A.R. Camrud, K.R. Bailey, K. Browne, R.E. Vlietstra, D.R. Holmes, Effect of External Beam Irradiation on Neointimal Hyperplasia After Experimental Coronary Artery Injury. *J Am Coll Cardiol* **19** (1992), 1106-1113.
- [18] P.W. Serruys, P. de Jaegere, F. Kiemeneij, et al., A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* **331** (1994), 489-495.
- [19] P.W. Serruys, P.C. Levendag, Intracoronary Brachytherapy: The Death Knell of Restenosis or Just Another Episode of a Never-Ending Story? *Circulation* **96** (1997), 709-712.
- [20] S. Silber, N. Seidel, H. Muehling, M. Zeitler, In-Stent Restenosis Using Newer Stent Designs Available in Germany. *J Am Coll Cardiol* **31** (1998), 312A.
- [21] S. Silber, N. Seidel, H. Muehling, M. Zeitler, Rotablation von In-Stent Restenosen in verschiedenen Stentmodellen. *Z Kardiol* **87** (1998) Suppl. 1, 257.
- [22] P.G. Steg, O. Tahlil, N. Aubailly, J.M. Caillaud, J.F. Dedieu, K. Berthelot, A. Le Roux, L. Feldman, M. Perricaudet, P. Denèfle, D. Branellec, Reduction of Restenosis After Angioplasty in an Atheromatous Rabbit Model by Suicide Gene Therapy. *Circulation* **96** (1997), 408-411.
- [23] J.C. Tardif, G. Côté, J. Lesperance, M. Bourassa, J. Lambert, S. Doucet, L. Bilodeau, S. Nattel, P. de Guise, Probuco and Multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* **337** (1997), 365-372.
- [24] P.S. Teirstein, V. Massullo, S. Jani, J.J. Popma, G.S. Mintz, R.J. Russo, R.A. Schatz, E.M. Guarneri, S. Steuterman, N.B. Morris, M.B. Leo, P. Tripuraneni, Catheter-Based Radiotherapy to Inhibit Restenosis After Coronary Stenting. *N Engl J Med* **336** (1997), 1697-1703.
- [25] V. Verin, Y. Popowski, P. Urban, J. Belenger, M. Redard, M. Costa, M.C. Widmer, M. Rouzaud, P. Nouet, E. Grob, M. Schwager, J.M. Kurtz, W. Rutishauser, Intra-arterial Beta Irradiation Prevents Neointimal Hyperplasia in a Hypercholesterolemic Rabbit Restenosis Model. *Circulation* **92** (1995), 2284-2290.
- [26] V. Verin, P. Urban, Y. Popowski, M. Schwager, P. Nouet, P.A. Dorsaz, P. Chatelain, J.M. Kurtz, W. Rutishauser, Feasibility of Intracoronary  $\beta$ -Irradiation to Reduce Restenosis After Balloon Angioplasty. A Clinical Pilot Study. *Circulation* **95** (1997), 1138-1144.
- [27] R. Waksman, Local catheter-based intracoronary radiation therapy for restenosis. *Am J Cardiol* **78** (1996), (Suppl 3A) 23-28.
- [28] R. Waksman, J.C. Rodriguez, K.A. Robinson, G.D. Cipolla, I.R. Crocker, N.A. Scott, S.B. King III, J.N. Wilcox, Effect of Intravascular Irradiation on Cell Proliferation, Apoptosis, and Vascular Remodeling After Balloon Overstretch Injury of Porcine Coronary Arteries. *Circulation* **96** (1997), 1944-1952.
- [29] J.G. Wiedermann, C. Marboe, H. Amols, A. Schwartz, J. Weinberger, Intracoronary Irradiation Markedly Reduces Neointimal Proliferation After Balloon Angioplasty in Swine: Persistent Benefit at 6-Month Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* **25** (1995), 1451-1456.