

Intrakoronare Strahlentherapie in kontrollierten und offenen Studien mit Afterloading-Systemen und „heißen“ Ballonkathetern

Eine Analyse von 6 692 Patienten

Sigmund Silber¹

Die Verhinderung bzw. Behandlung einer nach Ballondilatation von Koronarstenosen in ca. 30% auftretenden Restenose durch intravaskuläre Bestrahlung beruht auf der jeder Strahlentherapie inhärenten Proliferationshemmung. Analysiert wurden 6 692 Patienten, die in 41 Studien entweder einer Kontrollgruppe (1 717 Patienten) oder der Bestrahlung (4 975 Patienten) zugeführt wurden. Insgesamt liegen 14 placebokontrollierte, randomisierte und 27 offene Studien vor: 22 bei in-Stent-Restenose, zehn bei De-novo-Stenosen (oder Restenosen ohne Stent) als striktes Einschlusskriterium und neun mit allen Stenosearten. Bei den In-Stent-Restenosen lag die Gefäßgröße als Einschlusskriterium zwischen 2,0 mm und 5,5 mm, die Stenosenlänge zwischen 10 mm und 80 mm. In allen Studien mit In-Stent-Restenosen wurden die primären Endpunkte erreicht, die Restenoseraten im längsten analysierten Koronarsegment lagen in den Kontrollgruppen zwischen 45% und 100% und in den Brachytherapiegruppen zwischen 7,7% und 53,5%. Die entsprechenden Werte für die TVR lagen in den

Kontrollgruppen zwischen 24,1% und 80%, in den Brachytherapiegruppen zwischen 2,0% und 41,7%. MACE in den Kontrollgruppen lag zwischen 25,9% und 80%, in den Brachytherapiegruppen zwischen 2,0% und 41,7%. Bei De-novo-Stenosen waren die Ergebnisse problematisch, da das „geographic miss“ hier eine größere Rolle zu spielen scheint. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache, ließen sich jedoch auch bei De-novo-Stenosen gute Resultate erzielen. Die bekannten Limitationen durch späte Stentthrombosen (in älteren Studien 4–15%) und durch Randeffekte konnten durch eine 1-jährige Clopidogrelgabe bzw. die Verwendung längerer Strahlenquellen weitgehend beseitigt werden.

Bei De-novo-Stenosen ist in Anbetracht der antiproliferativ beschichteten Stents jetzt nicht mehr mit einer wichtigen Rolle der intrakoronaren Brachytherapie zu rechnen. Im Gegensatz hierzu stellt die intrakoronare Brachytherapie bei In-Stent-Restenosen die einzige evidenzbasierte interventionelle Therapieform dar.

Schlüsselwörter: PTCA · Restenose · Stent · Brachytherapie

Herz 2002;27:30–55

DOI 10.1007/s00059-002-2342-2

Intracoronary Radiation Therapy in Controlled and Open Clinical Studies with Afterloading-Systems and “Hot Balloons”: Analysis of 6,692 Patients

The prevention and treatment of a restenosis, which occurs in ca. 30% of the cases following balloon dilatation of coronary stenoses, using intravascular radiation relies on the inhibition of proliferation that is inherent in every radiation therapy. The analysis is based on 6,692 patients assigned to either a control group (1,717 patients) or to radiation therapy (4,975 patients) in 41 studies. A total of 14 placebo-controlled, randomized and 27 open trials have been completed: 22 regarding in-stent restenosis, ten regarding de-novo stenosis (or restenosis without a stent) as strict inclusion criteria, and

nine with all types of stenoses. For in-stent restenoses, vessel size as defined for inclusion was between 2.0 mm and 5.5 mm, stenosis length between 10 mm and 80 mm. In all trials with in-stent restenosis, the primary endpoints were reached; the restenosis rate in the longest coronary segment analyzed was between 45% and 100% in the control groups and between 7.7% and 53.5% in the brachytherapy groups. The respective values for the TVR were between 24.1% and 80% in the control groups and between 2.0% and 41.7% in the brachytherapy groups. In the control groups, MACE was be-

¹Herzkatheterlabor, Klinik Dr. Müller, München.

tween 25.9% and 80%; it was between 2.0% and 41.7% in the brachytherapy groups. Attaining results for de-novo stenoses was problematic due to "geographic miss" apparently playing a larger role in these cases; but when taking this into consideration, good results were also attained. The known limitations due to late stent thromboses (4–15% in older trials) were to the most part eliminated by administration of clopidogrel

Key Words: PTCA · Restenosis · Stent · Brachytherapy

Einleitung

Die Restenose nach Koronarintervention, bekannter-weise ihre „Achillesferse“ [28], ist Folge unterschiedlicher Vorgänge [95]: Nach der „einfachen“ Ballondehnung (PTCA im ursprünglichen Sinne, d.h. ohne Stentimplantation) stehen eine früh einsetzende elastische Rückstellung sowie ein sich später entwickelndes negatives Remodeling im Vordergrund. Beide führen nicht nur zu einer Lumeneinengung, sondern auch zu einer „echten Gefäßverkleinerung“ [90]. Dieses „Schrumpfen“ kann sehr gut durch eine Stentimplantation verhindert werden [30]. Ein anderer zur Restenose führender Mechanismus ist die Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskulzellen mit Neointimaproliferation und Freisetzung von Matrixsubstanzen (z.B. Kollagen) als komplexe zelluläre Reaktion auf die iatrogene Gefäßverletzung. Diese Verletzung wird unvermeidbar durch alle Koronarinterventionen (PCI), wie Ballondehnung, Stentimplantation, Atherektomie, Laserangioplastie oder Rotablation, ausgelöst bzw. evtl. sogar noch verstärkt. Die Neointimaproliferation macht sich ca. 3 Monate nach der Koronarintervention klinisch bemerkbar.

Obwohl die Risikofaktoren für eine Restenose – insbesondere einer In-Stent-Restenose – schon lange bekannt sind [6, 52, 65] und die Suche nach einer effektiven antiproliferativen medikamentösen Therapie seit über 20 Jahren intensiv betrieben wurde, waren bislang über hundert getestete Medikamente wirkungslos [12]. Nachdem zunächst die Substanz Trepidil Hoffnungen erweckte, blieb sie in der TRAPIST-Studie – wie kürzlich veröffentlicht – leider wirkungslos [89, 108]. Auch die zunächst in kleineren Studien ermutigenden Ergebnisse für das entzündungshemmende und bei Keloiden wirksame Medikament Tranilast [57, 73] bestätigten sich in der kürzlich berichteten, plazebokontrollierten PRESTO-Studie an über 11 500 Patienten leider nicht. Inwieweit die kombinierte Gabe von Folsäure, Vitamin

for 1 year and the limitations due to the "edge effect" by the application of longer radiation sources.

With antiproliferative coated stents as treatment for de-novo stenoses, we can count on intracoronary brachytherapy losing significance in this area. But for in-stent restenoses, intracoronary brachytherapy is the only evidence-based interventional form of therapy.

B₁₂ und Pyridoxin eine Restenose verhindern kann [103], muss erst weiter analysiert und geprüft werden. Auch moderne gentherapeutische Ansätze führten in der ITALICS-Studie nicht zum Erfolg [110]. Nach den ernüchternden Ergebnissen der Laserangioplastie [72, 85] und der Atherektomie [22] wurde die letzte große Hoffnung auf eine Abtragung („Fräsen“) des proliferativen Gewebes mittels Rotablation ebenfalls enttäuscht (ARTIST-Studie [121, 141]). Ob das Konzept des Cutting Balloons für die In-Stent-Restenose wirklich von Vorteil ist [1, 88], kann erst nach Vorliegen der Ergebnisse der randomisierten RESCUT-Studie beurteilt werden (Ende 2002).

Da dem Stentdesign durchaus eine Bedeutung in der Entstehung der durch ihn ausgelösten Restenose zukommen kann [7, 51], führten Änderungen des Stents einschließlich seiner Strebendicke eher zu Verschlechterungen [64, 122]. Die Entwicklung spezieller Stents, z.B. mit Teflonüberzug oder zur Erhöhung der „Biokompatibilität“ mit Siliciumcarbid bzw. Tantalum zur Vermeidung einer Nickelfreisetzung, konnte die Restenose ebenso wenig verhindern [42, 43, 117] wie goldbeschichtete Stents [63, 120].

Im Lichte dieser Fehlschläge wurde die intrakoronare Brachytherapie mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet. Im Folgenden soll ein Überblick des Durchbruchs der intrakoronaren Brachytherapie in der Behandlung der In-Stent-Restenose, aber auch über die dieses Thema umgebenden Kontroversen bei De-novo-Stenosen gegeben werden.

Grundlagen

Die Verhinderung bzw. Behandlung einer Restenose mittels intravaskulärer Bestrahlung beruht auf der jeder Strahlentherapie inhärenten Proliferationshemmung. Die von den radioaktiven Isotopen ausgestrahlte Energie entfaltet ihre Mitosehemmung durch Unterbrechung beider DNA-Stränge [41, 99]. Einerseits wird

die Proliferation glatter Muskelzellen und somit die Neointimahyperplasie einschließlich der intrazellulären Matrixbildung gehemmt, andererseits scheint die zusätzliche proliferationshemmende Wirkung auf die Adventitia zu einer echten Gefäßerweiterung („positives Remodeling“) zu führen, welches die noch verbleibende Intimahyperplasie „beherbergt“. Inwieweit hier eine zusätzlich erhöhte Apoptoserate eine Rolle spielt, ist umstritten [47, 62, 137, 154].

Anfang bis Mitte der 90er Jahre wurde erstmals am Schwein die signifikante Hemmung der Intimaprolieration nach Strahlentherapie gezeigt [153, 163]. Im koronaren Überdehnungsmodell führte die Gammabestrahlung mit Iridium-192 (20 Gy) nach 30 Tagen zu einer hoch signifikanten Reduktion der maximalen Neointimafläche von $0,84 \pm 0,60 \text{ mm}^2$ auf $0,24 \pm 0,13 \text{ mm}^2$. Nach 6 Monaten war dieser Unterschied mit $1,59 \pm 0,68 \text{ mm}^2$ im Vergleich zu $0,46 \pm 0,35 \text{ mm}^2$ immer noch hoch signifikant [164]. Kurz darauf konnte – ebenfalls an Koronararterien des Schweins – ein ähnlicher Effekt durch Betastrahlen (Strontium/Yttrium-90, 14 oder 28 Gy) nachgewiesen werden [154]. 2 Wochen nach der Bestrahlung fand sich eine signifikant erniedrigte Myofibroblastenaktivität in der Adventitia. Zahlreiche weitere experimentelle Folgeuntersuchungen bestätigten die antiproliferative Wirkung auf die Gefäßzellen, einschließlich der Wirkung von Betastrahlen emittierenden radioaktiven Stents (Übersichten bei [60, 140, 159]). Die Bestrahlung der Adventitia scheint weniger wichtig zur Verhinderung ihrer Myofibroblastenmigration zu sein [23], sondern vielmehr ein positives Remodeling zu induzieren [86]. Zwar haben die experimentellen Untersuchungen die klinische Effektivität der vaskulären Strahlentherapie vorhergesagt [84], leider aber die Problematik der klinisch limitierenden Faktoren wie Randeffekte und späte Gefäßverschlüsse (s.u.) nicht erkannt. Vielleicht sind experimentelle Ergebnisse an der Koronararterie des Schweins ohnehin nicht auf den Menschen übertragbar [18, 33, 61].

Isotope und Geräte

Grundsätzlich gilt in der Strahlentherapie, dass gleiche Dosen am gleichen Ort gleiche biologische

Wirkungen erzielen – unabhängig von der Strahlenart. Die in der klinischen vaskulären Brachytherapie angewendeten Radioisotope sind mit ihren wichtigsten Charakteristika in Tabelle 1 aufgeführt. Trotz aller grundsätzlichen Unterschiede bzw. Vor- und Nachteile von Gamma- vs. Betastrahlen ist in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse nicht von einer unterschiedlichen klinischen Wirksamkeit auszugehen. Bei der Entscheidung „Gamma- oder Betastrahlen“ sind im Wesentlichen strahlenschutztechnische Aspekte zu berücksichtigen. Im Gegensatz zu den USA, wo die Katheterlabors hinsichtlich ihres Raumbedarfs wesentlich großzügiger ausgestattet sind als in Deutschland und daher zahlreiche Katheterlabors mit Gammastrahlen arbeiten, gibt es in Deutschland praktisch nur eine Klinik (Bochum), in der eine intrakoronare Strahlentherapie mit Gammastrahlen durchgeführt wird. Auch das Personal profitiert vom Umgang mit Betastrahlen: In unserem Katheterlabor wird auch bei steigenden Fallzahlen für die intrakoronare Brachytherapie mit Betastrahlen keine vermehrte Strahlenexposition gemessen.

Zur intrakoronaren Bestrahlung mit CE-zertifizierten Geräten stehen in Deutschland die Betastrahlensysteme von Novoste™ (Beta-Cath™) und Guidant™ (Galileo™) sowie das Gammastrahlensystem von Cordis (früher Checkmate™) zur Auswahl. Die erste mit dem Novoste™-System in Deutschland durchgeführte Behandlung fand bei uns am 19.11.1998 statt, gefolgt von der ersten Behandlung mit dem Galileo™-System

Tabelle 1. Für die endovaskuläre Brachytherapie klinisch relevante Radioisotope, ihre wichtigsten physikalischen Charakteristika und bei der klinischen Anwendung im Katheterlabor vorhandene übliche Aktivitäten.

Table 1. Endovascular brachytherapy's clinically relevant radio-isotopes, their most important physical characteristics and – for clinical applications in the catheter lab – their customary activities.

Afterloading	Halbwertszeit	Maximale Energie (MeV)	Mittlere Energie (MeV)	Aktivität
<i>Gammastrahlen:</i>				
Iridium-192	74,2 Tage	0,61	0,37	ca. 500 mCi
<i>Betastrahlen:</i>				
Y-90	2,7 Tage (64,1 Std.)	2,28	0,93	ca. 50 mCi
Sr/Y-90	28,5 Jahre	2,28	0,93	ca. 50 mCi
P-32	14,3 Tage	1,71	0,69	ca. 40 mCi
<i>flüssigkeitsgefüllte Ballonkatheter</i>				
<i>Beta:</i>				
Re-188 (mit 15% Gamma-Anteil)	0,7 Tage (16,9 Std.)	2,12	0,76	ca. 100 mCi
Re-186 (mit 7,8% Gamma-Anteil)	3,8 Tage (90,6 Std.)	1,08	0,35	ca. 300 mCi

in Hamburg am 21.7.1999 und dem Cordis-System in Bochum am 19.12.1999.

Für die mit radioaktivem Rhenium-186 oder -188 gefüllten Ballonkatheter liegen keine CE-Zertifikate bzw. kommerziellen Strukturen vor, der mit der Phosphor-32-Membran ausgestattete Ballonkatheter (Radiance RDX™) ist zwar CE-zertifiziert, aber derzeit in Deutschland nicht erhältlich.

Klassische Afterloading-Systeme

In Analogie zur Brachytherapie in Gynäkologie, Urologie und Pulmologie besteht das klassische Afterloading bei der intrakoronaren Strahlentherapie aus zwei Schritten: Zunächst wird ein Applikationskatheter in das „Zielorgan“ (= die zuvor dilatierte Stenose) eingebracht. Nach Sicherheitsprüfung mittels eines „kalten“ Katheters („dummy run“) wird dann die radioaktive Quelle nachgeschoben (Afterloading). Die radioaktiven Afterloading-Quellen stehen entweder in Form von Drähten (z.B. P-32-Draht von Guidant™ oder Y-90-Draht von Schneider/Sauerwein/Boston-Scientific™) oder in Form von Zylindern (Pellets) zur Verfügung, die lose (altes Beta-Cath™-System von Novoste™ mit Sr/Y-90-Pellets), verbunden (neues Beta-Cath™-System von Novoste™) oder in ein Nylonband eingeschweißt sind (Ir-192-Seeds, Best/Cordis/J&J™). Da in Deutschland praktisch nur Beta-Afterloading-Systeme klinisch eingesetzt werden, beschränkt sich die folgende Gerätebeschreibung auf die beiden mit CE-Zertifikat:

Das neue Novoste™-Beta-Cath™-System: Das Konzept dieses Afterloading-Systems wurde bereits an anderen Stellen ausführlich dargestellt [71, 124, 125]. Im Wesentlichen besteht das Novoste™-Beta-Cath™-System aus einem Strontium/Yttrium-90-Aktivitätszug, der in einem kleinen, handlichen Transportgehäuse aufbewahrt wird und über einen speziellen doppelumigen Applikationskatheter anhand einer einfachen manuellen Hydraulik in das behandelte Koronarsegment eingebracht wird. Die 30 mm lange Strahlenquelle (die heute praktisch nicht mehr benutzt wird) besteht aus zwölf einzelnen Aktivitätszylindern (= Pellets), die 40 mm lange Strahlenquelle aus 16 und die am häufigsten benutzte 60 mm lange Strahlenquelle aus 24 Pellets. Zur Vermeidung eines „Geographic Miss“ (s.u.) müssen an den Enden jeweils 2,5 (= ein Pellet) oder besser 5 mm (= zwei Pellets) „subtrahiert“ werden, sodass die effektive Bestrahlungslänge z.B. der 60-mm-Quelle ca 50–55 mm beträgt. Die Dosis wird bei dem Novoste™-System als Gy im Abstand von 2 mm vom Zentrum der Strahlen-

quelle angegeben. Die empfohlene Dosis bei De-novo-Stenosen ist 16,1 Gy bei einem Referenzgefäß $\geq 2,7$ bis $\leq 3,3$ mm und 20,7 Gy bei einem Referenzgefäß von $> 3,3$ bis 4,0 mm. Diese merkwürdig erscheinenden Dosisangaben (16,1 bzw. 20,7 Gy) entstanden durch die im Jahr 2000 erfolgte Korrektur durch das NIST-Institut, sodass die Dosierungsangaben in den früheren Studien dementsprechend neu berechnet wurden. Für In-Stent-Restenosen werden in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser (s.o.) 18,4 bzw. 23 Gy empfohlen. Wir applizieren allerdings bei In-Stent-Restenosen unabhängig von der Gefäßgröße meist 33 Gy. Die durchschnittliche Bestrahlungszeit liegt bei 3–5 Minuten.

Da der Applikationskatheter in den ersten Versionen einen Durchmesser von 5 F aufwies, waren 8-F-Führungskatheter erforderlich, und die Bestrahlung in kleineren Gefäßen (unter 2,7 mm) war nicht möglich bzw. führte zum Verschluss des Gefäßlumens. Aus diesem Grund wurde jetzt das Beta-Cath™-Novoste™-3,5-F-System entwickelt: Der Durchmesser der Aktivitätszylinder wurde (bei unveränderter Aktivität von 130 MBq (3,5 mCi) und unveränderter Länge (2,5 mm) von 0,64 mm auf 0,38 mm verkleinert. Hierzu war es erforderlich, den Führungsdraht außerhalb des Applikationssystems zu verlegen (kurzes Monorail-Ansatzstück). Der „dummy run“ erfolgt im neuen System jetzt innerhalb des Patienten ohne zusätzlichen Zeitaufwand. Ferner werden die Pellets jetzt durch einen „Mantel“ zusammengehalten, sodass der Aktivitätszug als Ganzes und nicht mehr einzelne Pellets bewegt werden. Die nominale Aktivität für die 40-mm-Strahlenquelle beträgt 2,07 GBq, für die 60-mm-Quelle 3,10 GBq. Durch die Verkleinerung der Pellets ist jetzt die Brachytherapie mit einem 6-F-Führungskatheter möglich, auch können kleinere Gefäße bestrahlt werden, ohne das Lumen zu verschließen. Für das neue 3,5-F-Beta-Cath™-System gibt es noch keine publizierten Studien; alle im Folgenden vorgestellten Studien wurden mit dem 5-F-Beta-Cath™-System durchgeführt.

Das neue Guidant-Galileo™-System: Das Konzept des Guidant-Galileo™-Systems basiert auf einem mit Phosphor-32 beschichteten dünnen Draht, welcher durch einen Zentrierballon im Lumen plaziert wird. Im neuen Galileo™-System wurde die Länge des radioaktiven Teils von 27 mm auf 20 mm herabgesetzt, die Bestrahlung in mehreren Stufen („Stepping“) wird jetzt somit bei jedem Patienten durchgeführt (zwei Schritte entsprechen somit 40 mm, drei Schritte 60 mm gesamte Bestrahlungslänge). Im Gegensatz zum früheren System

wird das Stepping jetzt vollautomatisch durchgeführt (in den PREVENT- und INHIBIT-Studien wurde das alte System verwendet, bei dem das „Anstückeln“ manuell vorgenommen werden musste). Spezielle Markierungen gestatten jetzt die Miteinbeziehung des Aktivitätsabfalls an den Enden des Bestrahlungskatheters, sodass die Markierungen für das 40-mm-System bei 32 mm und die für das 60-mm-System bei 52 mm liegen (jeweils 4 mm Sicherheitsabstand an beiden Enden). Der „dummy run“ erfolgt unverändert als zusätzlicher Schritt innerhalb des Patienten. Ein weiterer Fortschritt stellt der neue Zentrierballon dar (Galileo-3™, in 2,5 mm und 3,0 mm), welcher den früheren Spiralballon durch drei Abstandshalter ablöst. Erste Erfahrungen zeigen, dass dieser neue Ballon weniger Spasmen auslöst. Das neue Guidant™-System benötigt einen 7-F-Führungskatheter.

Radioaktive Ballonkatheter/radioaktive Stents

Die dem interventionellen Kardiologen nahe liegenden Applikationssysteme sind radioaktive Ballonkatheter bzw. die Implantation eines radioaktiven Stents. Ein PTCA-Ballon kann auf zwei Wegen „heiß“ gemacht werden: entweder durch Einbringung einer radioaktiven Flüssigkeit oder durch spezielle Konstruktion einer radioaktiven Membran. Für die erste Möglichkeit wurden klinisch das Cyclotronprodukt Rhenium-186 und das Generatorprodukt Rhenium-188 verwendet [17, 54]. Da die mit Rhenium gefüllten Ballonkatheter keine CE-Zulassung besitzen, müssen sie manuell hergestellt bzw. präpariert werden und gehen daher mit einem erschwerten Zulassungsprozess einher. Vorteil der mit Rhenium gefüllten Ballonkatheter ist ihre Wirtschaftlichkeit (ca. € 500,- pro Patient). Die Alternative besteht in einem mit einer Phosphor-32-Membran ausgestatteten Ballonkatheter [48], der auch kommerziell als Radiance™-RDX-Ballon erhältlich ist [10]. Dieser Ballon enthält eine dehnbare Phosphor-32-Membran als mittlere der dreischichtigen Ballonwand. Die Aktivität dieses fertig gelieferten Ballons (ca. 25–35 mCi) wird bis zur Verwendung gut von dem Acrylbehälter abgeschirmt. Für die 3,5-mm- und 4,0-mm-Ballonsysteme ist ein 8-F-Führungskatheter erforderlich. Der 37 mm lange Ballon hat eine effektive Bestrahlungslänge von 33 mm.

Vorteil der „heißen Ballonkatheter“ ist ihre homogene Strahlenverteilung auf die Gefäßoberfläche. Nachteil aller radioaktiven Ballonkatheter ist, dass während der Bestrahlung der Blutfluss in der Koronar-

arterie vollständig unterbrochen wird, sodass meist mehrere Bestrahlungszyklen erforderlich werden. Auch sind diese Ballonkatheter nur in begrenzter Länge verfügbar, sodass z.B. für eine Bestrahlungslänge von 60 mm ein „Anstückeln“ erforderlich wird. Die radioaktiven Ballonkatheter werden nicht zur PTCA an sich verwendet, sondern erst nach der Intervention mit niedrigem Druck appliziert. Dennoch besteht ein reales Risiko einer Ballonruptur mit Austreten von Radioaktivität in den Körper. Dieses Risiko ist zwar minimal [44], aber sowohl beim flüssigkeitsgefüllten als auch beim Radiance™-Ballon schon vorgekommen. In diesen Fällen müssen die Patienten dann auf einer speziell abgeschirmten Station weiterbehandelt werden. Es wird diskutiert, ob das an MAG_3 gebundene Rhenium-188 [92, 162] im Vergleich zum Rhenium-188-Perrhenat [54] eine deutlich niedrigere Ganzkörperstrahlenexposition (bei allerdings höherer Belastung für die Harnblase) aufweist.

Die Implantation eines radioaktiven Stents stellt theoretisch die ideale Anwendung radioaktiver Strahlung zur Verhinderung einer In-Stent-Restenose dar: Der Stent an sich verhindert ohnehin das „Gefäßschumpfen“ (s.o.), und die Intimahyperplasie würde gleichzeitig durch die von ihm ausgehende Strahlung gehemmt. Außerdem verlängert die Implantation eines radioaktiven Stents nicht die gesamte Prozedurzeit – und Stenten ist beliebt. Da diese radioaktiven Stents eine sehr niedrige Aktivität aufweisen, genügt zum Strahlenschutz eine ca. 1 cm dicke Acrylhülle. Die meisten radioaktiven Stents wurden entweder durch Einbringung von radioaktiven Phosphor-32-Ionen [32] oder durch Aktivierung des Edelmetalls in einem Cyclotron hergestellt [45]. Bei einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen werden die Gefäße somit effektiv für ca. 45 Tage bestrahlt. In zahlreichen klinischen Studien wurde ein großer therapeutischer Bereich (von 0,5 bis 21 μ Ci) getestet; trotz großer Erwartungen [45] haben die radioaktiven Stents auch in höheren Dosierungen zu einer Restenoserate von ca. 50% geführt, vor allem ausgelöst durch eine Intimaprolieration an beiden Enden der Stents, sog. „Candy Wrapper“ [4, 109, 160]. Auch die an die mit Gold-198 imprägnierten Stents gehegten Hoffnungen haben sich leider nicht bestätigt [105]. Letzte Versuche waren Konzepte von Stents mit „heißen“ oder „kalten“ Enden, die das Problem des Randeffekts (s.u.) auch nicht lösten [58, 66, 68]. Stents mit Gammastrahlern (z.B. Palladium-103) waren ebenfalls enttäuschend [46]. Daher gilt zum heutigen Zeitpunkt die Implantati-

on eines radioaktiven Stents als obsolet [106]. Aus diesem Grunde wurden die Ergebnisse der Studien mit radioaktiven Stents nicht in Tabelle 2 aufgenommen.

Effektivität

Studienauswahl: In die Analyse dieser Arbeit wurden alle Studien aufgenommen, die in vollständiger Form in MEDLINE-zitierten Journalen oder als Abstracts auf wissenschaftlichen Symposien (ACC, AHA, ESC und DGK) publiziert wurden. Die Daten beruhen somit auf insgesamt 6 692 Patienten, von denen 4 975 bestrahlt wurden und 1 717 den Kontrollgruppen zugeordnet wurden.

Parameterauswahl: In Tabelle 2 sind folgende angiographische und klinische Parameter aufgeführt: Klassischer Parameter der quantitativen Koronaranalyse (QCA) ist die „binäre“ Restenoserate (RR), definiert als Lumeneinengung $\geq 50\%$. Die intrakoronare Brachytherapie stellt jedoch für die RR einen Sonderfall dar: Während bei der Standardkoronarintervention (mit und ohne Stentimplantation) die Restenose meist am Ort der ursprünglichen Lumeneinengung (minimal lumen diameter = MLD) auftritt, kann es nach Brachytherapie (trotz eines anhaltend guten Ergebnisses am ursprünglichen MLD) an den Bestrahlungsenden zum Auftreten neuer Stenosen kommen (Randeffekt, Edge Effect, s.u.). Hierdurch kann auch bei – am Ort der ursprünglichen Stenose – verminderter Restenose, die „Restenose“ im gesamten Gefäß eine andere Tendenz aufweisen. Diese „Restenose“ ist somit streng genommen keine Restenose, sondern eine neue Stenose. Aus diesem Grund ist es für viele zunächst verwirrend, aber von essenzieller Bedeutung, jeweils zwei Werte für die RR anzugeben: eine RR am ursprünglichen MLD und eine RR im längsten analysierten Segment (LAS). Ferner werden – sofern publiziert – im Text folgende angiographischen Parameter angegeben: Late Lumen Loss (LLL = LL) und Late Loss Index (LLI = LI).

Für das Wohlbefinden der Patienten ist aber weniger die binäre RR von Bedeutung als vielmehr die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation. Aufgrund der o.g. Problematik des Randeffekts ist bei Brachytherapiestudien nicht so sehr die Revaskularisation am Ort des ursprünglichen MLD (TLR = Target Lesion Revascularization), sondern vielmehr die erneute Revaskularisation des behandelten Gefäßes (TVR = Target Vessel Revascularisation) von Bedeutung. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit auf die Nennung der Ergebnisse für die TLR verzichtet. MACE (Major

Adverse Cardiac Events) ergibt sich aus der Summe relevanter unerwünschter kardialer Ereignisse, wie z.B. instabile Angina pectoris, Herzinfarkt, erneute Revaskularisation (Koronarintervention, Bypassoperation, Thrombolyse) oder Herztod.

Die in Tabelle 2 aufgeführten Studien wurden in drei Kategorien unterteilt: Studien, die ausschließlich Patienten mit In-Stent-Restenosen einschlossen, solche, bei denen Patienten mit In-Stent-Restenosen ausgeschlossen waren, und Studien, die beides zuließen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Studien weiter unterteilt nach Art der verwendeten Strahlung (Gamma- oder Betastrahlen) und nach dem Studiendesign (kontrolliert oder offen).

In-Stent-Restenose

SCRIPPS-II: Ziel dieser Studie war die Prüfung der Brachytherapie bei längeren In-Stent-Restenosen sowohl in nativen Koronar- als auch in venösen Bypassgefäßen. Die Dosisplanung erfolgte IVUS-gestützt, wobei die Lamina elastica externa (LEE) als „Zielorgan“ diente. Primärer Endpunkt war LLL nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte waren RR, TLR und MACE. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter (62 vs. 63 Jahre), Frauenanteil (23% vs. 27%), Diabetes mellitus (jeweils 27%), arterielle Hypertonie (56% vs. 58%), instabile Angina pectoris (40% vs. 39%) und LV-EF (jeweils 54%). Auch der Anteil an Bypassgefäßen war mit 27% vs. 25% vergleichbar, neue Stents wurden in 89% bzw. 90% implantiert. Die zu ASS zusätzliche Gabe von Ticlopidin war per Protokoll für 2 Monate vorgesehen. Der primäre Endpunkt erreichte knapp das Signifikanzniveau (LLL: 1,32 mm vs. 0,94 mm, $p = 0,05$), die RR (sekundärer Endpunkt) allerdings nicht (s. Tabelle 2).

GAMMA-I: Primäres Ziel dieser Studie war es, den klinischen Verlauf 9 Monate nach der Brachytherapie im Vergleich zur Placebothherapie zu prüfen. Bei einer mindestens 60%igen In-Stent-Restenose sollten Angina pectoris und Zeichen einer Myokardischämie vorhanden sein. Ausgeschlossen waren Patienten mit Stenosen in Bypassgefäßen, mit Myokardinfarkten innerhalb der vorausgegangenen 72 Stunden, mit vollständigem Gefäßverschluss, mit einer LV-EF $< 40\%$ sowie mit einer beabsichtigten Gabe von Abciximab. Ablative Techniken (Rotablation, Laser) waren erlaubt. Die Einschlussphase begann im Dezember 1997 und endete im Juli 1998. Die Patientengruppen waren in Bezug auf Alter (61 vs. 58 Jahre), Frauenanteil (25,6% vs.

25,2%), Diabetiker (31,4% vs. 31,3%), arterielle Hypertonie (69,4% vs. 71,8%) sowie vorausgegangenem Herzinfarkt (47,1% vs. 43,4%) vergleichbar. Auch die LV-EF war in beiden Gruppen identisch ($53,8 \pm 10,7\%$ vs. $53,6 \pm 10,1\%$). Eine instabile Angina pectoris lag bei 32,2% der Placebopatienten sowie bei 25,2% der bestrahlten Patienten vor (nicht signifikant). Obwohl Ausschlusskriterium, wurden in der Placebogruppe 2,5% der Patienten und in der bestrahlten Gruppe 3,1% mit einer In-Stent-Restenose in einem venösen Bypassgefäß aufgenommen. Alle Endpunkte wurden erreicht (s. Tabelle 2).

WRIST: Primärer Endpunkt des „Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial“ war MACE nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte waren RR, LL und LLI im gleichen Zeitraum. Die Aufnahme von Patienten mit venösem Bypass bei In-Stent-Restenosen war gestattet (23%). Die In-Stent-Restenose sollte bei Angina-pectoris-Patienten $\geq 50\%$ betragen. Relevante Ausschlusskriterien waren ein innerhalb der letzten 72 Stunden abgelaufener Myokardinfarkt, eine LV-EF unter 20%, eine vorausgegangene Bestrahlung im Brustbereich, angiographische Zeichen eines Thrombus oder mehrere Stenosen im gleichen Gefäß. Fokale In-Stent-Restenosen (< 10 mm Länge) wurden mit einfacher Ballondehnung, diffuse In-Stent-Restenosen (≥ 10 mm Länge) wurden zusätzlich mit Laser oder Rotablation, gefolgt von einer Ballondehnung, behandelt. Laut Protokoll war eine zusätzlich zu ASS vorgenommene Antiaggregation mit 2-mal 250 mg Ticlopidin/d über 4 Wochen vorgesehen. Die Patientenrekrutierung erfolgte zwischen Februar 1997 und Januar 1998. Vergleichbar waren Alter (62,3 vs. 63,2 Jahre), Frauenanteil (28% vs. 34%), Diabetiker (45% vs. 39%), arterielle Hypertonie (68% vs. 72%), abgelaufener Myokardinfarkt (jeweils 45%), instabile Angina pectoris (68% vs. 82%) sowie die LV-EF ($50 \pm 5\%$ vs. $47 \pm 11\%$). Eine wiederholte In-Stent-Restenose lag bei 39% der Placebogruppe und bei 47% der Iridium-Gruppe vor. Eine alleinige Ballondehnung wurde in 12% der Placebo- und in 9% der bestrahlten Patienten durchgeführt, eine Rotablation in 48% vs. 45% und eine Laserangioplastie in 34% vs. 35%. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, ebenso alle sekundären Endpunkte einschließlich LL ($1,0 \pm 0,69$ mm vs. $0,22 \pm 0,84$ mm) und LLI ($70 \pm 46\%$ vs. $16 \pm 73\%$).

Die Untergruppenanalyse für Patienten mit In-Stent-Restenosen in nativen Koronararterien zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion von TVR (66%

vs. 16%) und MACE (72% vs. 32%). In der Untergruppe mit In-Stent-Restenosen in einem venösen Bypassgefäß war ebenfalls eine signifikante Reduktion von TVR (53,3% vs. 6,7%) und MACE (53,3% vs. 20%) ersichtlich.

LONG WRIST: Primärer Endpunkt dieser Studie bei Patienten mit diffuser In-Stent-Restenose war MACE, sekundäre Endpunkte RR, LL und LLI nach 6 Monaten. Der Patienteneinschluss erfolgte von Januar 1998 bis Juli 1999 in zwei Zentren (Washington Hospital Center, 112 Patienten, und Scripps-Clinic, La Jolla, acht Patienten). Die Patienten waren in Bezug auf Alter (61,0 vs. 62,7 Jahre), Frauenanteil (37% vs. 32%), Diabetes (36,7% vs. 41,7%), arterieller Hypertonie (65% vs. 66,7%) und abgelaufenem Herzinfarkt (56,7% vs. 53,3%) vergleichbar, ebenso war die LV-EF in beiden Gruppen identisch (jeweils $50 \pm 12\%$). Atheroablative Verfahren waren erlaubt (Rotablation 66,7% vs. 68,3% und Laser mit jeweils 18,3%). Eine zusätzliche Stentimplantation erfolgte in 11,7% bzw. 10,0%. Auch in dieser Studie wurde der primäre Endpunkt und von den sekundären Endpunkten die RR erreicht, während LL nur im MLD (1,0 mm vs. 0,65 mm) signifikant war, aber im LAS das Signifikanzniveau mit 0,85 mm vs. 0,60 mm knapp verfehlte ($p = 0,06$).

SVG-WRIST: Nachdem Erfahrungen mit der Brachytherapie in Bypassgefäßen nur in Registern und kleineren Untergruppen (s.o.) vorlagen, wurde diese erste randomisierte Studie ausschließlich für venöse Bypassgefäße geplant. Die Endpunkte waren mit denen von WRIST identisch. Die Patientenrekrutierung erfolgte von Januar 1998 bis September 2000 im Washington Hospital Center, in der Scripps-Clinic, La Jolla, sowie in der Ochsner-Clinic, New Orleans. Das Patientenalter war auf 30–80 Jahre beschränkt, die zusätzliche Verwendung von atheroablativen Verfahren war gestattet (weitere Einschlusskriterien s. Tabelle 2). Patienten mit einem akuten Herzinfarkt oder einem innerhalb der letzten 72 Stunden abgelaufenen Infarkt wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten mit einem unzureichenden Primärergebnis der PTCA sowie einer LV-EF $< 20\%$. Auch Patienten, bei denen der Applikationskatheter für die Brachytherapie nicht positioniert werden konnte, wurden ausgeschlossen. Die Patienten waren in Bezug auf Alter (65,7 vs. 67,2 Jahre), Frauenanteil (23,3% vs. 18,3%), Diabetes (35,0% vs. 45,0%), arterieller Hypertonie (75% vs. 80%) sowie abgelaufenem Myokardinfarkt (jeweils 53,6%) vergleichbar, auch die LV-EF war mit $46 \pm 12\%$ vs. $48 \pm 12\%$ identisch. Eine

Tabelle 2. Kontrollierte und offene Studien zur intrakoronaren Brachytherapie mit ihren wichtigsten Prüfparametern. Erklärung der Abkürzungen siehe Text (* p < 0,05).
Table 2. Controlled and open clinical trials regarding intracoronary brachytherapy and their most important parameters. Abbreviations explained in text (* p < 0,05).

Kategorie	Studie	Literatur	Zentren	Pat. Kontrolle	Pat. Brachy	Firma	Isotop (Gy)	Dosis (Gy)	Ort der Dosisangabe	Stenose: Ein-schluss-länge (mm)	Stenose: mittlere Länge (mm)	Gefäßgröße: Einschluss-durch-messer (mm)	Gefäßgröße: mittlerer Durchmesser (mm)	Nachbeobachtung (Monate)	Angiogr. RR MLD (%) Kontrolle	Angiogr. RR LAS (%) Kontrolle	Angiogr. RR LAS (%) Brachy	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy	
1. In-Stent-Resteno-se:																						
Gamma-Afte>Loading:																						
Kontrollierte Studien:																						
	SCRIPPS-II	[98]	1	52	48	Cordis/D&J	Ir-192 8-30	8-30	LEE	< 65	20/22	3,0 - 5,5	3,14/3,18	6/9	61,7	43,9	68,8	53,5	61,5	41,7*	63,5	41,7*
	GAMMA-1	[79]	12	121	131	Cordis/D&J	Ir-192 8-30	8-30	LEE	< 45	20,3/19,0	≥ 2,75 ≤ 4,0	2,73/2,69	6/9	50,5	21,6*	55,3	32,4*	46,3	31,3*	43,8	28,2*
	WRIST	[157]	1	65	65	Cordis/D&J	Ir-192 15	15	2 mm (2,4 mm bei > 4mm Gef.) von Oberfläche Strahlenquelle	< 47	26,7/28,8	3,0 - 5,0	2,72/2,71	6	58	19*	60	22*	67,6	26,1*	67,6	29,2*
	LONG WRIST	[156]	2	60	60	Cordis/D&J	Ir-192 14-15	14-15	2 mm (2,4 mm bei > 4mm Gef.) von Oberfläche Strahlenquelle	36-80	31,7/31,7	3,0 - 5,0	2,5/2,56	6	71	32*	78	46*	60,7	33,3*	61,7	38,3*
	SVG-WRIST	[155]	3	60	60	Cordis/D&J	Ir-192 14-15	14-15	2 mm fläche von Oberfläche Strahlenquelle	< 47	14,9/20,7	2,5 - 5,0	2,89/2,90	6	43	15*	45	21*	53,3	18,3*	55	20*
offene Studien:																						
	ARTISTIC pilot	[27, 151]	2	-	26	(Vascular Therapies)	Ir-192 12<3 mm 15:3-4 mm 18-4	12-3 mm 15:3-4 mm 18-4	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	≤ 26	15,7	2,5 - 5,0	2,87	6	-	13,3	-	20	-	30,7	-	12
	CUP WRIST	[145]	1	-	75	Cordis/D&J	Ir-192 14-15	14-15	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	≤ 80	k/A	2,5 - 5,0	k/A	6	-	k/A	-	k/A	-	22,7	-	28
	GAMMA-2	[78]	12	-	125	Cordis/D&J	Ir-192 14	14	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	≤ 45	19	2,75 - 4,0	2,7	6/9	-	25	-	33,7	-	23,2	-	29,6
	LONG WRIST HD	[150]	2	-	60	Cordis/D&J	Ir-192 18	18	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	36-80	29,4	3,0 - 5,0	2,61	6	-	24	-	41	-	23,3	-	21,7
	WRIST PLUS	[144]	1	-	120	Cordis/D&J	Ir-192 14	14	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	≤ 80	25,5	2,5 - 4,0	2,72	6	-	26	-	34	-	23,3	-	23,3
	PLANIX-WRIST	[147]	1	-	120	Cordis/D&J	Ir-192 14	14	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	≤ 80	k/A	2,5 - 4,0	3,36	6	-	k/A	-	k/A	-	15	-	16
	WRIST-12	[142]	1	-	120	Cordis/D&J	Ir-192 14-15 ≤ 4 mm 18 > 4 mm	14-15 ≤ 4 mm 18 > 4 mm	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	≤ 80	k/A	2,5 - 5,0	3,27	12	-	k/A	-	k/A	-	19	-	20
Beta-Afte>Loading:																						
Kontrollierte Studien:																						
	START	[94, 115]	50	232	244	Novoste	Sr/Y-90 18,4 ≥ 2,7-3,3 mm 23 > 3,3-4,0 mm	18,4 ≥ 2,7-3,3 mm 23 > 3,3-4,0 mm	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	mit 20 mm Ballon behandelbar	16,0/16,3	2,7 - 4,0	2,77/2,76	8	41,2	14,2*	45,2	28,8*	24,1	16,0*	25,9	18*
	INHIBIT	[152]	27	166	166	Guidant	P-32 20	20	1 mm Gefäßstiefe	< 47	18/17	2,4 - 3,7	2,7/2,7	9	48	16*	52	26*	31	20*	33	22*

Tabelle 2. Fortsetzung
Table 2. Continued

Kategorie	Studie	Literatur	Zentren	Pat. Kontrolle	Pat. Brachy	Firma	Isotop	Dosis (Gy)	Ort der Dosis-angabe	Stenose: Ein-schluss-länge (mm)	Stenose: mittlere Länge (mm)	Gefäßgröße: Einschluss-durch-messer (mm)	Gefäßgröße: mittlerer Durchmesser (mm)	Nach-be-obach-tung (Monate)	Angiogr. RR MLD (%) Kontrolle	Angiogr. RR LAS (%) Brachy	Angiogr. RR MLD (%) Kontrolle	Angiogr. RR LAS (%) Brachy	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy	
offene Studien:	START-40	[76, 199]	50	-	207	Novoste	Sr/Y-90	wie START	wie START	wie START	17,4	2,7 - 4,0	2,77	8	-	25,3	-	15,5	-	15,9	-	19,3	
	BETA-WIRIST	[148]	1	-	50	(Boston Scientific)	Y-90	20,6	1 mm Gefäßtiefe	< 47	17,24	2,5 - 4,0	2,86	6	-	34,1	-	22	-	34,1	-	34	
	RENO - alle	[133]	46	-	878	Novoste	Sr/Y-90	wie START	wie START	-	19,4	-	k/A	6	-	23,7	-	-	-	15,4	-	17,7	
	RENO-ISR-CB	[29]	46	-	116	Novoste	Sr/Y-90	20,4±3,2	wie START	-	17,6	-	3,25	6	-	17,5	-	-	-	10,2	-	10,8	
Eigene Ergebnisse	Lausanne	[77]	1	-	37	Novoste	Sr/Y-90	18±2,2	wie START	-	14,6	-	2,9	6	-	23,3	-	10	-	19,4	-	27,7	
		[118]	1	-	130	Novoste	Sr/Y-90	24±4	wie START	-	24	-	3,04	6	-	21	-	-	-	12	-	14	
Beta-Ballon kontrollierte Studien:	RADIANT	[104]	1	10	11	(Vascular Therapies)	Re-188	28	0,5 mm Gefäßwand	≤ 30	13,3	2,0 - 4,0	3,09	6/12	100	18	100	18	80	27,2	80	27,2	
	BRITE	[149]	3	-	27	Radiance	P-32	20	1 mm Gefäß-tiefe	< 25 Verletzungs-länge)	16,35	2,4 - 3,8	2,79	6	-	7,7	-	0	-	3,7	-	3,7	
offene Studien:	BETTER-ISR +BRITE	[165]	9	-	98	Radiance	P-32	20	1 mm Gefäßtiefe	< 24	15,3	2,4 - 3,8	2,68	6	-	30	-	8,4	-	11,7	-	12,7	
	R4-Ballon	[93]	1	-	50	-	Re-188	15	1 mm Gefäßtiefe	> 10	22,9	-	2,97	6/10	-	k/A	-	k/A	-	12	-	12	
	R4-Robablation	[55, 92]	1	-	50	-	Re-188	15	1 mm Gefäßtiefe	> 10	25,6	-	2,89	6/10	-	k/A	-	k/A	-	2	-	2,0	
2. De-novo-Stenose: Gamma-Afterloading: offene Studien:	ARREST pilot	[27, 31]	4	-	25	(Vascular Therapies)	Ir-192	8-35	LEE	< 20	14,4	2,0 - 5,0	2,58	6	-	k/A	-	k/A	-	24	-	24	
	Beta-Afterloading: kontrollierte Studien:	BETA-CATH	[74]	59	711	744	Novoste	Sr/Y-90	16,1 2,7-3,3 mm der Strahlen-quelle	2 mm vom Zentrum wie BETA-CATH	max. 12,3-12,8/ Stentlänge 11,9-12,6 22 mm	2,7 - 4,0	3,0-3,05/ 2,98-3,09	8	Ballon: 34,3 Stent: 31,5	Ballon: 31,0 Stent: 34,1	Ballon: 21,4* Stent: 22,4*	Ballon: 36,0 Stent: 34,1	Ballon: 12,3 Stent: 14,7	Ballon: 20,4 Stent: 17,4	Ballon: 14,2 Stent: 17,9*		
offene Studien:	BERT 1.5	[70]	4	-	78	Novoste	Sr/Y-90	12/14/16	wie BETA-CATH	< 15	10,7	2,5 - 3,5	2,75	6	-	24,4	-	16,7	-	14,1	-	22	
	BETAMED	[138]	5	-	181	(Boston Scientific)	Y-90	9,12,15,18	1 mm Gefäßtiefe wie BETA-CATH	< 15	k/A	2,5 - 4,0	2,95 - 3,11	6	-	-	-	-	28,6/21,4 - 15,9/15,0	-	14,4	-	14,4
	BRIE	[107, 123]	9	-	149	Novoste	Sr/Y-90	14-18	wie BETA-CATH	max. 11,1 Stent 22 mm	11,1	2,7 - 4,0	3,06	6	-	33,6	-	9,9	-	15,4	-	28,2	
	EVEREST	[102]	1	-	15	Novoste	Sr/Y-90	24	LEE	-	-	-	-	8	-	0	-	0	-	0	-	8	
RENO de-novo	[97]	46	-	188	Novoste	Sr/Y-90	wie BETA-CATH	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	-	17,4	-	3,16	6	-	-	-	-	-	21,3	-	25		

Tabelle 2. Fortsetzung
Table 2. Continued

Kategorie	Studie	Literatur	Zentren	Pat. Kontrolle	Pat. Brachy	Firma	Isotop	Dosis (Gy)	Ort der Dosisangabe	Stenose: Ein- schluss- länge (mm)	Stenose: mittlere Länge (mm)	Gefäßgröße: Einschluss- durch- messer (mm)	Gefäßgröße: mittlerer Durch- messer (mm)	Nach- beobach- tung (Monate)	Angiogr. RR MLD (%) Kontrolle	Angiogr. RR LAS (%) Kontrolle	Angiogr. RR LAS (%) Brachy	Angiogr. RR LAS (%) Kontrolle	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy	
Beta-Ballon: kontrolliert:	SPARE	[13]	1	43	57	-	Re-188	17,6	1 mm Gefäßtiefe	< 20	12,2/12,0	2,4 - 5,0	2,89/2,93	6	-	49,1	33,5*	k/A	k/A	k/A	k/A	-	-
offen:	MARS	[17, 19]	2	-	35	(Mailinck- rodt)	Re-186	20	0,5 mm Gefäßwand	≤ 15	10,7	2,5 - 4,0	2,72	6	-	27,6	-	41,4	-	42	-	-	48
	CURE	[162]	1	-	48	(Guidant)	Re-188	13	LEE	< 22	16,0	2,7 - 4,0	3,13	6/12	k/A	k/A	k/A	-	8,3	-	-	24,4	24
	BETTER de novo	[25, 165]	6	-	83	Radiance	P-32	20	1 mm Gefäßtiefe	< 24	11,9	2,4 - 3,8	2,9	6	-	14,6	-	29,8	-	22,5	-	-	24
3. ISR und de novo:																							
Gamma-Afterloading: kontrollierte Studien:	SCRIPPS-I	[128]	1	29	26	Cordis/J&J	Ir-192	8 - 30	LEE	< 30	12,9	3,0 - 5,0	2,9	6/12	35,7	53,6	16,7*	44,8	11,5*	62,1	19,2*	-	-
Beta-Afterloading: kontrollierte Studien:	PREVENT	[96]	6	25	80	Guidant	P-32	16,20,24	1 mm Gefäßwand	< 25	k/A	2,5-3,5	2,97/2,99	6/12	39	8*	50	22*	32	21	32	26	-
offene Studien:	Venezuela	[15]	1	-	21	Best/Cordis /J&J	Ir-192	18/20/25	1,5 mm Quellenzentrum	< 30	k/A	k/A	2,96	8/12	-	-	27,3	-	9,5	-	-	19,1	-
	Genf	[139]	1	-	15	(Boston Scientific)	Y-90	18	Gefäß- oberfläche	< 20	k/A	> 2,5	2,7	6	-	-	40	-	26,7	-	-	33,3	-
	CUP BETA	[134]	10	-	96	Novoste	Sr/Y-90	wie BETA- CATH und START	2 mm vom Strahlenquelle Zentrum der	-	18,0	-	2,88	6	-	-	35,3	-	12,5	-	-	17,7	-
	RENO	[133]	46	-	1098	Novoste	Sr/Y-90	18,8±3,2	2 mm vom Strahlenquelle Zentrum der	-	19	-	3,2	6	-	-	24,5	-	16,6	-	-	18,7	-
Beta-Ballon: kontrolliert:	ECRIS-II	[53]	1	112	113	-	Re-188	22,5	0,5 mm Gefäßtiefe	-	k/A	3,0-4,0	3,03/3,08	6	26,7	5,6*	28,3	11,1*	21,7	5,6*	4,4	6,5	
offen:	ECRIS-I	[54]	1	-	28	-	Re-188	15	0,5 mm Gefäßtiefe	-	11,8	3,0-3,5	2,85	6	-	12	-	46	-	23	-	-	28,8

wiederholte In-Stent-Restenose lag in 55% der Placebogruppe und in 51,7% der bestrahlten Gruppe vor. Eine Laserangioplastie wurde in 51,7% der Placebogruppe und in 55% der bestrahlten Patienten durchgeführt, der Rotablationsanteil lag mit 1,7% vs. 3,3% niedrig. Lediglich 18,3% der Placebogruppe und 11,7% der bestrahlten Gruppe wurden ausschließlich mittels Ballonangioplastie behandelt, jeweils 50% der Patienten jeder Gruppe erhielten einen zusätzlichen Stent. Der primäre und sämtliche sekundäre Endpunkte wurden erreicht (s. Tabelle 2). Der LL war im MLD-Bereich mit 1,13 mm vs. 0,23 mm hochsignifikant, diese Signifikanz blieb auch im LAS-Bereich mit 0,99 mm vs. 0,33 mm bestehen. Das Gleiche gilt für den LLI mit 0,69 vs. 0,12 im MLD und 0,77 vs. 0,15 im LAS. Die kombinierte IVUS-Auswertung der Bypasspatienten aus WRIST und der SVG-WRIST-Patienten untermauerte die Effektivität der endovaskulären Brachytherapie in venösen Bypassgefäßen [11].

ARTISTIC Pilot: Primärer Endpunkt der ARTISTIC-Studie (Angiorad Radiation Therapy for In-Stent ResTenosis IntraCoronary Study) war die Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit des Angiorad™-Gammabestrahlungssystems (heute nicht mehr erhältlich) bei In-Stent-Restenosen in nativen Koronararterien. Bei acht Patienten wurde zusätzlich ein Rotablator verwendet, eine zusätzliche Stentimplantation erfolgte bei zwei Patienten. 30-Tage-MACE war 0. Der LL nach 6 Monaten war 0,12 mm, der In-Stent-LLI 0,06. Erfreulicherweise wurde soeben die Rekrutierung für die ARTISTIC-II Studie mit 236 Patienten in 11 US-amerikanischen Zentren abgeschlossen (Fa. Interventional Therapies). Mit den Ergebnissen ist Ende 2002 zu rechnen.

CUP WRIST: Hintergrund dieser Studie war die Problematik, dass nicht alle Patienten mit In-Stent-Restenose in die diversen US-Studienprotokolle aufgenommen werden konnten. CUP steht für Compassionate Use Protocol (entsprechend etwa einem „Heilversuch“). Aus diesem Grunde gab es auch keine gefäßspezifischen Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien; die Patientenauswahl ergab sich aus technischen Limitationen der Brachytherapiegeräte (s. Tabelle 2). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem innerhalb der letzten 72 Stunden abgelaufenen Herzinfarkt und Kontraindikationen gegen medikamentöse Antiaggregation. Primärer Endpunkt war MACE nach 6 Monaten, sekundärer Endpunkt RR nach 6 Monaten. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre, Frauenanteil 30%, abgelaufener

Myokardinfarkt 41%, Diabetiker 40%, arterielle Hypertonie 81%, LV-EF $40 \pm 10\%$. In 40% wurde eine zusätzliche Rotablation, in 33% eine zusätzliche Laserangioplastie durchgeführt, einen neuen zusätzlichen Stent erhielten 49% der Patienten. Erfreulicherweise lagen die Ergebnisse (s. Tabelle 2) im Bereich der bekannten Studien. Als Besonderheit dieses Registers ist zu erwähnen, dass die gleichzeitige Behandlung von zwei Gefäßen mit Gammastrahlen erlaubt war; diese konnte bei allen 15 Patienten sicher durchgeführt werden. In einer Verlängerung des Protokolls (CURE-WRIST) wurden bisher 163 Patienten aufgenommen, die 6-Monats-TVR betrug 32% und MACE 22%.

GAMMA-2: Ausgangspunkt für GAMMA-2 war es, eine im Vergleich zu GAMMA-1 einfachere Dosimetrie mit dem „neuen“ Cordis-4-F-Bestrahlungskatheter zu prüfen. Im Gegensatz zu GAMMA-1 wurde keine IVUS-gestützte Therapieplanung durchgeführt, sondern – in Analogie zum Novoste™-System – eine „fixe“ Dosis verabreicht (Tabelle 2). Ansonsten waren sowohl die teilnehmenden Zentren als auch die Einschluss- und Ausschlusskriterien, die klinischen und angiographischen Endpunkte sowie die medikamentöse Therapie identisch mit GAMMA-1. Das Patientenalter lag bei 60 Jahren mit einem Frauenanteil von 23%, Diabetiker 37%, arterielle Hypertonie 70%, abgelaufener Myokardinfarkt 38%, die mittlere LV-EF lag bei $53,5 \pm 9,5\%$. Eine Rotablation wurde in 45%, eine Laserangioplastie in 1,6% und eine neue Stentimplantation in 70% durchgeführt. Die Ergebnisse bestätigten, dass mit einer vereinfachten Dosimetrie die gleichen Ergebnisse wie in GAMMA-1 erzielt werden konnten (s. Tabelle 2).

LONG WRIST HIGH DOSE (HD): Ausgangspunkt dieser Studie waren die Ergebnisse von GAMMA-1 und LONG WRIST, die trotz signifikanter Wirkung immer noch eine relative hohe Re-Restenose rate aufwiesen. Ziel war die Klärung der Frage, ob durch eine Erhöhung der Dosis von 14 auf 18 Gy die Ergebnisse weiter verbessert werden können. Primärer Endpunkt waren MACE und TVR nach 6 Monaten, angiographische Endpunkte RR, LL und LLI nach 6 Monaten. Das Patientenalter betrug 59,9 Jahre, der Frauenanteil 28%, Diabetiker 42%, arterielle Hypertonie 75%, die LV-EF lag bei $50 \pm 12\%$. Ergebnisse s. Tabelle 2. In einem Zusatzprotokoll wurde eine weitere Kohorte von 60 Patienten mit verlängerter Clopidogrelgabe (6 Monate statt wie bei den ersten 60 Patienten 1 Monat) aufgenommen. TVR und MACE waren mit jeweils 17% etwas niedriger als in der ersten Kohorte.

WRIST PLUS: Ausgangspunkt dieses Registers war die Frage, ob späte Stentthrombosen mit 6-monatiger Gabe von ASS plus Clopidogrel verhindert werden können. Dementsprechend war der primäre klinische Endpunkt als späte Stentthrombose und MACE nach 6 Monaten definiert. Die sekundären Endpunkte waren RR und LL. Das mittlere Alter lag bei 61,1 Jahren, der Frauenanteil lag mit 41% höher als in den anderen Studien, Diabetikeranteil 39%, arterielle Hypertonie 69%, abgelaufene Myokardinfarkte 46%, die LV-EF betrug im Mittel 50%. In 44,2% wurde eine Rotablation, in 36,7% eine Laserangioplastie durchgeführt, 28% erhielten einen zusätzlichen Stent.

PLAVIX-WRIST: Ziel dieser Studie war die Frage, ob durch eine 6-monatige Kombination von ASS und Clopidogrel bei Patienten mit In-Stent-Restenose die Rate später Stentthrombosen reduziert werden kann. Eine zusätzliche Rotablation bzw. Laserangioplastie war erlaubt, eine zusätzliche Stentimplantation erfolgte bei 28,3% der Patienten. Die Patientenaufnahme wurde im Februar 1999 abgeschlossen. Trotz 6-monatiger Clopidogrelgabe traten zwei Todesfälle auf (1,7%), ein Patient entwickelte eine subakute Stentthrombose und zwei Patienten zeigten bei der angiographischen Kontrolle nach 6 Monaten einen Gefäßverschluss.

WRIST-12: Nachdem in PLAVIX-WRIST immer noch späte Gefäßkomplikationen beobachtet wurden, war die Fragestellung dieser Studie, ob weitere 6 Monate (somit insgesamt 12 Monate) Clopidogrelgabe das Auftreten später Stentthrombosen bzw. später Gefäßverschlüsse reduziert. Der Anteil an Patienten mit In-Stent-Restenose in einem venösen Bypass betrug 9,2%, eine zusätzliche Laserangioplastie oder Rotablation war gestattet. Patienten mit Herzinfarkt innerhalb von 72 Stunden, einer nicht erfolgreichen PTCA oder Komplikationen während der PTCA sowie Patienten, bei denen der Bestrahlungskatheter nicht plaziert werden konnte, wurden ausgeschlossen. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre, der Frauenanteil 31%, Diabetes 49%, arterielle Hypertonie 73% und die mittlere Auswurf-fraktion $52 \pm 13\%$. Bei 40% der Patienten lag mehr als die erste In-Stent-Restenose vor. Bei 53% wurde eine Rotablation und bei 15% eine Laserangioplastie durchgeführt, 39% erhielten einen zusätzlichen Stent. Nach 12 Monaten zeigten 7,5% einen späten Gefäßverschluss, die Rate später Stentthrombosen betrug 2,5%. Somit resultierte die 12-monatige Gabe von Clopidogrel im Vergleich zu WRIST-PLUS in einer weiteren

Reduktion von TVR und MACE (bezogen auf die 12-Monats-Daten, WRIST-PLUS: TVR 37% und MACE 38%).

START: Die START-Studie (STents And Radiation Therapy) war der Durchbruch für die Therapie der In-Stent-Restenose mit Betastrahlen. Zwischen September 1998 und Mai 1999 wurden 476 Patienten in 50 Zentren in den USA, Kanada und Europa eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Sicherheit war MACE, primärer Endpunkt der Wirksamkeit TVR. Sekundärer Endpunkt für die Sicherheit war die Entstehung von Koronaneurysmen und für die Wirksamkeit angiographische Parameter (RR, MLD, LL). Die wichtigsten Einschlusskriterien waren Angina pectoris und/oder objektive Belastungsischämie sowie eine einzige In-Stent-Restenose (> 50%) in einem Nativgefäß. Ablative Verfahren (z.B. Rotablation) waren – im Gegensatz zur BETA-CATH-Studie – gestattet, eine erneute Stentimplantation sollte nur mit Zurückhaltung erfolgen. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren Myokardinfarkt innerhalb von 72 Stunden, eine innerhalb von 30 Tagen vorausgegangene PTCA oder eine innerhalb der nächsten 60 Tage vorgesehene PTCA eines anderen Gefäßes, eine geplante Mehrgefäßintervention, eine LV-EF < 30% sowie eine a-priori-Absicht einer zusätzlichen Stentimplantation oder der Gabe eines GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Die Patientengruppen waren hinsichtlich Alter (61,1 vs. 61,5 Jahre), Frauenanteil (36,6% vs. 31,6%), Diabetikeranteil (32,3% vs. 30,7%) und arterieller Hypertonie (74% vs. 72%) sowie vorausgegangenem Myokardinfarkt (47,8% vs. 46,7%) vergleichbar. Auch die LV-EF lag mit 54,6% vs. 54,2% im selben Bereich. Eine wiederholte In-Stent-Restenose lag in 43% der Placebogruppe und in 47,8% der bestrahlten Gruppe vor. Ein Rotablator wurde in 39,4% bzw. 43,4% benutzt, eine Laserangioplastie in 7,4% bzw. 5,7%. Eine Atherektomie erfolgte in 0,9% der Placebogruppe, bei keinem Patienten der bestrahlten Gruppe; eine zusätzliche Stentimplantation erfolgte in 20,7% bzw. 21,7%. Zu Beginn (September 1998) war die Ticlopidingabe für 14 Tage geplant, ab November 1998 wurde sie auf 60 Tage erhöht und ab April 1999 für mindestens 3 Monate empfohlen. Primärer und sekundäre Endpunkte wurden erreicht (s. Tabelle 2).

INHIBIT: Das „Intimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent Trial“ bestätigte START und bekräftigte die Wirksamkeit von Betastrahlen bei In-Stent-Restenosen. Primärer Endpunkt der Wirksamkeit waren RR und MACE nach 9 Monaten, sekundäre End-

punkte der In-Stent-MLD und LL zum gleichen Zeitpunkt. Zwischen August 1998 und Dezember 1999 erfolgte die Patientenrekrutierung in den USA, Europa, Asien und Australien. Erlaubt war nur die Behandlung einer einzigen In-Stent-Restenose in einem mindestens zu 50% stenosierten koronaren Nativgefäß. Ausgeschlossen waren Patienten mit einem unzureichenden Primärergebnis (> 30% Reststenose) sowie einem innerhalb der letzten 72 Stunden abgelaufenen Myokardinfarkt, einer ungeschützten Hauptstammstenose, vorausgegangener Strahlentherapie des Thorax sowie einer Kontraindikation gegen Antiaggregation. Für Stenosen ≥ 22 mm war ein manuelles Stepping („Tandempositionierung“) unter IVUS-Hilfe erlaubt. Im August 1998 war eine 1-monatige Ticlopidineinnahme für die zusätzlich gestenteten Patienten vorgeschrieben, ab März 1999 Ticlopidin oder Clopidogrel für mindestens 3 Monate für alle Patienten und ab Juli 1999 ASS und Clopidogrel für mindestens 90 Tage bei nicht erneut gestenteten Patienten und mindestens 180 Tage für erneut gestentete Patienten. Die Gruppen waren hinsichtlich Alter (61 vs. 63 Jahre), Frauenanteil (28% vs. 29%), Diabetikerrate (28% vs. 32%) sowie früherem Infarkt (52% vs. 45%) vergleichbar. Eine instabile Angina pectoris lag in 58% der Placebopatienten und in 63% der bestrahlten Gruppe vor. Alle primären Endpunkte wurden erreicht (s. Tabelle 2), auch die sekundären Endpunkte waren für In-Stent-MLD mit 1,38 mm vs. 1,52 mm und für LL (0,6 mm vs. 0,4 mm) signifikant unterschiedlich.

START-40: In der START-Studie (dann auch START-30 genannt) wurden fast ausschließlich die 30 mm langen Strahlenquellen verwendet. Ziel der START-40-Folgestudie war es festzustellen, ob die Ergebnisse durch Verwendung einer längeren Strahlenquelle (40 mm) in einer vergleichbaren Patientenpopulation verbessert werden können, da der Sicherheitsabstand zur Vermeidung eines „Geographic Miss“ größer ist (s.u.). Zwischen Juni 1999 und Februar 2000 wurden in 22 Zentren (USA und Europa) 207 Patienten (ohne Kontrollgruppe) eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war klinisch (Target Vessel Failure = TVF nach 8 Monaten), die sekundären Endpunkte waren angiographisch definiert, die Sicherheitsendpunkte waren die gleichen wie in START-30. Die Patientengruppen waren überwiegend vergleichbar, allerdings war das mittlere Patientenalter in START-40 signifikant höher als das in START-30 (64,4 vs. 61,5 Jahre). Auch war in START-40 der Anteil an Patienten mit instabiler Angi-

na pectoris mit 85% signifikant höher als der in START-30 mit 73,8%, und es hatten signifikant mehr Patienten in START-40 eine rezidivierende In-Stent-Restenose. Weitere Einzelheiten bzw. Ergebnisse s. Tabelle 2.

BETA WRIST: Ziel dieser offenen Studie war die Prüfung der Wirkung des (nicht mehr erhältlichen) Schneider/Sauerwein-Betamed-Systems bei Patienten mit In-Stent-Restenose. Primärer Endpunkt war MACE nach 6 Monaten, die sekundären Endpunkte waren RR, LL und LLI. Bei einem mittleren Alter von 60 ± 10 Jahren und einem Frauenanteil von 40% lagen bei 24% ein Diabetes mellitus und bei 73% eine arterielle Hypertonie vor, 55% hatten einen abgelaufenen Myokardinfarkt, Angaben über die LV-EF sind nicht bekannt. Die anhand dieser Ergebnisse (s. Tabelle 2) vorgeschlagene randomisierte Studie wurde dann nicht mehr durchgeführt.

Lausanne-Erfahrung: In dieser Single-Center-Erfahrung betrug das mittlere Patientenalter 61 Jahre, der Frauenanteil 24%, ein Diabetes mellitus bestand bei 22%, und 8% hatten vorausgegangene Myokardinfarkte. Ergebnisse s. Tabelle 2.

Eigene Erfahrungen: Neben unserer Teilnahme an mehreren Studien (START, BETA-CATH und BRIE) verwenden wir bei unseren klinischen Fällen mit In-Stent-Restenose schon seit langem den Cutting Balloon, da dieser wegen des fehlenden „Wegrutschens“ zu einer geringeren Verletzungslänge und somit zu einem geringeren „Geographic Miss“ führt. Möglicherweise spielen auch noch zusätzliche Mechanismen des Cutting Balloons bei In-Stent-Restenose eine Rolle. Die Zwischenauswertung von 125 Patienten mit einem mittleren Alter von 61 ± 9 Jahren und einer LV-EF von $59 \pm 11\%$ ergab die in Tabelle 2 aufgeführten Ergebnisse. Zu erwähnen ist, dass in unserem Patientengut der größere Teil eine zweite In-Stent-Restenose aufwies (66,4%, Tabelle 3); es wurden Patienten mit bis zur neunten In-Stent-Restenose bestrahlt. Der mittlere Balloondurchmesser für den Cutting Balloon betrug $3,24 \pm 0,29$ mm, die von uns verwendete Dosis war höher als die „offizielle Dosisempfehlung“ (s.o.). In 15% der Fälle verwendeten wir eine 30 mm lange Quelle (historisch bedingt), in 47% eine 40-mm- und in 38% die 60-mm-Quelle. Bei einer mittleren Stentlänge von 24 mm lag die mittlere Quellenlänge bei 46 mm; somit wurde deutlich über das Ende der Koronarverletzung hinaus bestrahlt. Die TVR von 12% in unserem Krankengut setzt sich aus 10% Re-PTCA und 2% Bypassoperationen zusammen. Der Vergleich unserer Erfahrungen zu den

Tabelle 3. Vergleich der Restenoserate aus eigenen Ergebnissen mit denen der Bestrahlungsgruppen der randomisierten Studien mit Betastrahlen bei In-Stent-Restenose. Bei vergleichbarer Stentlänge und höherem Anteil an rezidivierenden In-Stent-Restenosen sind die Ergebnisse in der Tendenz besser, was evtl. mit der Verwendung des Cutting Balloons und der dadurch bedingten geringeren Verletzungslänge zusammenhängen könnte.

Table 3. Comparison of restenosis rate in own results and in the radiation groups of randomized trials with beta-radiation for in-stent restenosis. For comparable stent length and a higher degree of recurrent in-stent restenosis, our results tend to be better, which may stem from the use of a cutting balloon and its lesser injury length.

Studie [Lit.]	START [94]	INHIBIT [152]	eigene Daten [118]
Patientenzahl	244	166	125
Läsionslänge	16,3 mm	17 mm	16,2 mm
Stentlänge	22,7 mm	24 mm	24,0 mm
Anteil Bypass	0	0	10%
Anteil ≥ 2. ISR	47,8%	k/A	66,4%
Restenoserate	28,8%	26,0%	21,0%

Ergebnissen von START und INHIBIT geht aus Tabelle 3 hervor.

RADIANT: Ursprünglich war diese Studie für 250 Patienten geplant, wurde jedoch wegen Beendigung der Unterstützung durch Vascular-Therapies™ (vormals Radiant™) vorzeitig abgebrochen. Zwischen September 1998 und Januar 1999 wurden lediglich 21 Patienten randomisiert. Randeffekte wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

BRITE und BETTER: Die BRITE- (USA) und BETTER-(Europa)Studien wurden mit dem Radiance-RDX™-Ballonsystem durchgeführt. Ziel des BRITE-Registers (Beta Radiation to Prevent In-Stent ResTE-nosis) war die Prüfung der Wirksamkeit dieses „heißen“ Ballonkatheters bei singulären In-Stent-Restenosen in nativen Koronararterien. In die gemischte BETTER-Studie (BEta radiation Trial To Eliminate Restenosis) wurden die Patienten zwischen September 1999 und Mai 2000 eingeschlossen. Bei einer Verletzungslänge unter 25 mm wurden 33 mm lange Ballonkatheter zur Bestrahlung verwendet. Das mittlere Patientenalter betrug 59 Jahre, der Frauenanteil 19%, Diabetiker waren 26%, die mittlere LV-EF betrug 46%. Bei 11% wurde zusätzlich eine Rotablation bzw. eine Laserangioplastie durchgeführt. Alle MACE nach 6 Monaten waren Re-PTCAs; es trat kein Todesfall oder Myokardinfarkt auf. Im Stentbereich wurde ein negativer LL von -0,05 mm beobachtet, der im Analyseteil +0,16 mm betrug. Somit fand sich erfreulicherweise eine „einstellige“ Restenoserate bei diesem Krankengut mit In-Stent-Restenose

und einer mittleren Stenosenlänge von 16,4 mm. Fasst man die Patienten der BRITE-Studie mit den 71 Patienten des BETTER-Registers mit In-Stent-Restenose zusammen, ergeben sich die in Tabelle 2 aufgeführten Werte. Ob die geplante, plazebokontrollierte BRITE-II-Studie (480 Patienten) und SVG-BRITE noch durchgeführt werden, ist fraglich.

R-4: Das R-4-Register besteht aus zwei Teilen: Bestrahlung nach vorausgegangener Rotablation der In-Stent-Restenose und Bestrahlung nach einfacher Ballondehnung einer In-Stent-Restenose. Verwendet wurden jeweils mit Rhenium-188-Mercaptoacetyltriglycin (MAG₃) gefüllte Ballonkatheter bei diffuser In-Stent-Restenose. Zum besseren Vergleich zu anderen Re-188-Studien kann die Dosis (s. Tabelle 2) auf ca. 30 Gy in 0,5 mm Gefäßtiefe umgerechnet werden. Zwischen März 1999 und Mai 2001 wurden die Patienten aufgenommen. Patienten mit einem akuten Herzinfarkt innerhalb von 72 Stunden, einer LV-EF < 30% sowie einer Niereninsuffizienz (Kreatinin > 3 mg/dl) wurden ausgeschlossen. Vergleicht man beide Gruppen, so waren sie hinsichtlich Alter (50,7 vs. 58,9 Jahre), LV-EF (60,1% vs. 60,4%), Diabetesanteil (24% vs. 28%), arterieller Hypertonie (38% vs. 43%) und Raucheranteil (61% vs. 76%) vergleichbar. Auch der Anteil der behandelten Gefäße war gleich. Bei vergleichbaren prozeduralen Parametern fiel auf, dass die Restenose in der Rotablationsgruppe mit 10% deutlich niedriger lag als mit 42,4% in der Ballongruppe. Allerdings war die Studie nicht randomisiert, d.h., die ersten 50 Patienten wurden rotabliert und bestrahlt, die folgenden 50 Patienten erhielten lediglich eine einfache Ballondehnung. Als Besonderheit ist die Antiaggregationsmedikation zu erwähnen: ASS 200 mg/d durchgehend, zusätzlich Ticlopidin 2-mal 250 mg/d für einen Monat und Cilostazol 2-mal 100 mg/d für 6 Monate.

De-novo-Stenose

ARREST: Ziel dieser Pilotstudie (Angiorad Radiation for REStenosis Trial) war die Prüfung der Sicherheit des Angiorad-Systems (s. ARTISTIC) in singulären Koronarstenosen von Nativgefäßen. Das mittlere Patientenalter betrug 64 Jahre, Frauenanteil 20%, Diabetiker 32%, instabile Angina pectoris 44%, Ein-Gefäß-Erkrankung 52%. Die IVUS-Berechnungen hatten ergeben, dass in keinem Fall eine Intimadosis von 50 Gy überschritten wurde. 30-Tage-MACE war 0. Die endgültige angiographische Analyse ist bislang nicht publiziert worden. Die randomisierte ARREST-Studie war

ursprünglich mit 700 Patienten geplant, sie wurde nicht mehr durchgeführt.

BETA-CATH: Die BETA-CATH-Studie ist die größte jemals durchgeführte Brachytherapiestudie und die einzige randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie zum intrakoronaren Afterloading bei De-novo-Stenosen. Ziel war die Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit der 30-mm-Novoste™-Strahlenquelle bei De-novo-Stenosen und Restenosen ohne Stent. Primärer Endpunkt der Sicherheit war MACE, primärer Endpunkt der Wirksamkeit TVR. Ursprünglich war der Einschluss von 1 100 Patienten geplant, wegen der damals unerwarteten Stentthrombosen wurde die Anzahl unter Einführung einer zusätzlichen Gruppe mit verlängerter Antiaggregation erhöht. Zwischen Juli 1997 und September 1999 wurden in 59 Zentren (USA, Kanada und Europa) 1 455 Patienten eingeschlossen. Die Patientengruppen waren hinsichtlich Alter (60,7 vs. 61,0 Jahre), Frauenanteil (26,3% vs. 26,7%), Diabetiker (23,2% vs. 22,2%) sowie vorausgegangenem Myokardinfarkt (34,5% vs. 36,2%) vergleichbar, auch die LV-EF lag mit 57,5% vs. 57,4% im gleichen Bereich. Sekundärer Endpunkt der Sicherheit war die Entwicklung von Koronaraneurysmen, der Wirksamkeit im MLD, sowie LL und RR. Wesentliche Einschlusskriterien waren De-novo-Stenose oder (bis zur zweiten) Restenose ohne Stent mit über 50%iger Lumeneinengung (visuell), Angina pectoris und/oder objektivem Ischämienachweis sowie Intervention an nur einem Nativgefäß an nur einer Stenose, die mit einem 20 mm langen Ballon behandelbar sein musste. Wesentliche Ausschlusskriterien waren: Myokardinfarkt innerhalb der letzten 72 Stunden, innerhalb der letzten 30 Tage vorausgegangene PTCA, weitere PTCA innerhalb der folgenden 60 Tage vorgesehen, geplante Mehrgefäßintervention, zusätzliche Verwendung ablativer Verfahren (Rotablator, Laserangioplastie, Atherektomie), LV-EF < 30% sowie ein bei der Intervention aufgetretenes größeres Dissekat oder Thromben. Ergebnisse: Koronaraneurysmen traten nicht auf, weitere Einzelheiten gehen aus Tabelle 2 hervor.

BETACESTENT: Hintergrund dieser Studie waren Daten, denen zufolge das D-Allel (Deletion-Allel) des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) einen Risikofaktor für Restenose nach Stentimplantation darstellt. Einschlusskriterien dieser Studie waren daher ein erhöhter Plasma-ACE-Spiegel (> 34 U/l) und ein DD- oder ID-Genotyp. In diese randomisierte Multicenter- und einfachblinde Studie wurden Patienten mit De-no-

vo-Stenosen und Stentimplantation eingeschlossen. Primärer Endpunkt war MLD nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte MACE nach 6 und 12 Monaten. Bei der Fallzahlberechnung wurde von einer 30%igen Verbesserung des MLD in der Brachytherapiegruppe ausgegangen. Ergebnisse s. Tabelle 2. Die Studie zeigte, dass bei Patienten mit erhöhtem In-Stent-Restenoserisiko eine vorausgegangene Brachytherapie die angiographischen Ergebnisse nach 6 Monaten verbessern kann. Allerdings ist bislang nicht bekannt, ob diese positiven Ergebnisse auch über einen längeren Beobachtungszeitraum aufrechterhalten werden konnten.

BERT: Die erste klinische Anwendung des Beta-Cath™-Systems erfolgte in der in Atlanta durchgeführten BERT (Beta Energy Restenosis Trial) Single Center-Studie [71]. Eingeschlossen wurden 23 Patienten mit De-novo-Stenosen, einer Länge ≤ 15 mm und einem Gefäßdurchmesser von 2,5–3,5 mm. Als Dosierungen wurden 12, 14 und 16 Gy gewählt. Die Restenoserate im Gesamtsegment betrug 15%, die 1-Jahres- TVR lag bei 17,7%. Erweitert wurde diese Studie dann durch Miteinbeziehung von Patienten aus Washington, Montreal und Rotterdam (BERT 1.5, s. Tabelle 2).

BETAMED: Ziel dieser Studie war es, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit dem (nicht mehr erhältlichen) Schneider/Sauerwein/Boston-Scientific™-System zu erstellen. Leider war eine Placebogruppe nicht geplant. Zwischen Oktober 1997 und Februar 1999 wurde diese Studie in fünf europäischen Zentren durchgeführt (Belgien, Deutschland, Großbritannien und Holland). Der primäre Endpunkt war angiographisch definiert (MLD nach 6 Monaten), sekundäre Endpunkte waren MACE-definiert. Das mittlere Patientenalter lag bei 64 Jahren mit einem Frauenanteil von 26%, ein Diabetes mellitus lag in 9–16% vor, eine arterielle Hypertonie in 43–51%. Gesamtergebnisse s. Tabelle 2. Für die Untergruppenanalyse der Patienten ohne Stentimplantation ergab sich – dosisabhängig – eine RR von 28,1%, 16,7%, 16,1% und für die höchste Dosis von 3,9%.

BRIE: Die BRIE-Studie (Beta Radiation In Europe) wurde zwischen Juli 1998 und Juni 1999 in neun europäischen Zentren durchgeführt. Wesentliche Einschlusskriterien waren: objektivierbare Ischämie, bis zu zwei De-novo- oder Restenosen (ohne Stent) in unterschiedlichen nativen Koronargefäßen, die mit einem 24-mm-Ballon bzw. einer maximalen Stentlänge von 22 mm behandelbar sein mussten. Relevante Ausschlusskriterien waren instabile Angina pectoris oder akuter Herzinfarkt sowie In-Stent-Restenose, Bifurkations-

läsionen und Gefäßverschlüsse. Bei 123 Patienten wurde die Koronarintervention und Brachytherapie in einem einzigen Gefäß, bei 26 Patienten in zwei Gefäßen in einer Sitzung durchgeführt. Insgesamt wurden 175 Gefäße behandelt. In der Ein-Gefäß-Gruppe wurden 48 Gefäße mittels Ballonangioplastie und 75 mit zusätzlicher Stentimplantation, in der Zwei-Gefäß-Gruppe 14 mit Ballon allein und 38 mit zusätzlichen Stents behandelt. Weitere Einzelheiten und Ergebnisse s. Tabelle 2.

EVEREST: In dieser Studie (EValuation of Endoluminal Radiation in Elective STenting) folgte eine IVUS-gesteuerte erhöhte Dosierung (entsprechend 29,7 Gy in 2 mm Abstand von der Strahlenquelle) der direkten Stentimplantation von De-novo-Stenosen. Primärer Endpunkt war eine Reduktion des auf 3D-IVUS basierenden Neointimavolumens. In einer klinischen Pilotstudie an 15 Patienten (mittl. Alter 62 Jahre) war die direkte Stentimplantation in 13 Fällen erfolgreich. Wegen MACE (Tabelle 2) wurde die geplante, randomisierte placebokontrollierte Folgestudie vorzeitig abgebrochen, da sich mit IVUS ohnehin praktisch keine Neointimaproliferation feststellen ließ.

SPARE: Ausgangspunkt der SPARE-Studie (Seoul National University Post-Angioplasty RhEnium Radiation Trial for Prevention and Treatment of Restenosis) war die Reduktion der Stenose mit dem mit Rhenium-188-DTPA gefüllten Ballonkatheter. Verwendet wurde ein spezielles Ballonsystem (SNUH). Von den 43 Patienten der Kontrollgruppe erhielten 26 einen Stent, von den 57 Patienten der Bestrahlungsgruppe waren es 36. Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters (62,5 vs. 60,7 Jahre), des Anteils von Diabetikern (27,7% vs. 29,6%), von Patienten mit arterieller Hypertonie (40,0% vs. 40,8%) und des Raucheranteils (58,5% vs. 48,9%) vergleichbar. Sämtliche QCA-Parameter zeigten im Vergleich zur Kontrolle eine signifikante Verbesserung: MLD 1,44 mm vs. 2,0 mm, LL 0,61 mm vs. 0,36 mm (RR s. Tabelle 2). Diese Ergebnisse waren auch bei getrennter Betrachtung der Patienten mit und ohne Stentimplantation signifikant: nur Ballondehnung 52,9% vs. 23,8%, Stentgruppe 38% vs. 12%. Angaben über MACE wurden während des Vortrags zum AHA 2000 nicht gemacht; die Studie ist noch nicht vollständig publiziert.

MARS: Gegenstand der „Mallinckrodt Angioplasty Radiation Study“ war die Prüfung des RadioCath™-Systems von Mallinckrodt™, welches im Gegensatz zu den o.g. Ballonkathetern mit Rhenium-186-Perrhenat gefüllt ist. Vorteil des Rhenium-186 ist, dass es als

Cyclotronprodukt fertig geliefert werden kann und nicht über einen Generator erst vor Ort erzeugt werden muss. Nachteil dieses Systems ist der nur 25 mm lange Bestrahlungsbalken mit einer effektiven Behandlungslänge von 20 mm, sodass die Rate an „Geographic Miss“ (s.u.) 40% betrug. Das mittlere Alter der zwischen November 1998 und März 1999 aufgenommenen Patienten betrug 63 Jahre (Frauenanteil 40%). Obwohl eine Stenosenlänge ≤ 15 mm Einschlusskriterium war, lag sie bei drei Patienten darüber. Die IVUS-Analyse ergab eine Plaque/Media-Fläche von $10,26 \pm 4,36$ mm², nach PTCA $6,98 \pm 3,28$ mm² und nach 6 Monaten von $10,98 \pm 3,98$ mm². Wegen der hohen Rate an Restenosen (klinischer Randeffect: zusätzlich 12%) und der hohen MACE-Rate von 48% sowie 12% später Stentthrombosen wurde das Projekt eingestellt.

CURE: Die „Columbia University Restenosis Elimination“-Studie (nicht zu verwechseln mit CURE-WRIST s. o.) testete den mit Rhenium-188-MAG₃ gefüllten Ballonkatheter bei De-novo- oder Restenosen (ohne In-Stent-Restenose) in nativen Koronargefäßen. Um eine gewisse Durchblutung während der Bestrahlung zu garantieren, wurde der Perfusionsballon Lifestream (Guidant™) verwendet. Die Dosis (Tabelle 2) entsprach etwa 23 Gy in der Media. Primärer Endpunkt war 30-Tage-MACE. Sekundäre Endpunkte waren angiographisch und klinisch definiert. Der LL nach 6 Monaten betrug 0,43 mm, der LLI war 0,22. Ob das Projekt, das 1997 begann, mit einer randomisierten Folgestudie weitergeht, ist fraglich.

BETTER (de novo): Die Analyse der 83 Patienten der BETTER-Studie (Einschlussphase zwischen September 1999 und Mai 2000) mit De-novo-Stenosen ergibt die in Tabelle 2 gelisteten Werte. Vergleicht man die 53 Patienten mit neuer Stentimplantation mit der Gesamtgruppe von 83 Patienten mit De-novo-Stenosen, so zeigen sich eine erhöhte MACE-Rate (32,1% vs. 24%), eine etwas erhöhte TVR (28,3% vs. 22,5%) und – wie in der BETA-CATH-Studie – eine signifikant erhöhte Restenoserate von 15,2% vs. 8,7% im MLD-Bereich und im LAS von 41,3% vs. 21,7%.

Gemischte Einschlusskriterien

SCRIPPS-I: Wenn auch nur mit 55 Patienten, so kommt der SCRIPPS-I-Studie die Bedeutung der ersten placebokontrollierten intrakoronaren Brachytherapiestudie zu (Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting). Sie wurde als Singlecenterstudie in La Jolla, Kalifornien, zwischen März und De-

zember 1995 durchgeführt. Als „gemischte“ Studie hatten jeweils 62% der beiden Gruppen eine In-Stent-Restenose, die anderen Patienten erhielten in gleicher Sitzung mit der Brachytherapie einen Stent, sodass zum Zeitpunkt der Nachkontrolle alle Patienten einen Stent hatten. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter (68,8 vs. 69,8 Jahre), Frauenanteil (24% vs. 27%), arterieller Hypertonie (69% vs. 65%) und LV-EF (48,9% vs. 46,7%) vergleichbar. Zwar hatten in der Placebogruppe mit 41% mehr Patienten einen Diabetes mellitus als in der Bestrahlungsgruppe (27%), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die primären Endpunkte waren angiographisch festgelegt: LL und LLI, sekundäre Endpunkte waren RR, Diameter Stenose (DS) nach 6 Monaten und TVR nach 8 Monaten sowie MACE. Ergebnisse s. Tabelle 2. Das Gewebewachstum wurde im Stent von 44,3 mm³ auf 16,4 mm³ reduziert.

PREVENT: Das „Proliferation REduction with Vascular ENergy Trial“ war die erste randomisierte, kontrollierte Studie mit dem Galileo™-System. Sie war jedoch nicht vollständig doppelblind, da der Strahlentherapeut (im Gegensatz zu anderen kontrollierten Studien) wusste, ob die Quellen heiß oder kalt waren. Da die Patienten entweder Placebo oder einer der drei getesteten Dosierungen (s. Tabelle 2) zugeordnet wurden, befanden sich 80 der Patienten in der bestrahlten und nur 25 der Patienten in der Kontrollgruppe. Die Patienten waren hinsichtlich Alter (jeweils 63 Jahre), Frauenanteil (24% vs. 36%), Diabetiker (24% vs. 20%), arterieller Hypertonie (44% vs. 63%), vorausgegangenem Myokardinfarkt (56% vs. 35%) sowie der LV-EF (58% vs. 60%) weitgehend vergleichbar. Als „gemischte Studie“ hatten jeweils 24% in beiden Gruppen eine In-Stent-Restenose. Primärer Endpunkt war MACE nach 12 Monaten, sekundäre Endpunkte waren TVR sowie die angiographischen Endpunkte RR, MLD, LL und LLI. Die PREVENT-Studie wurde schon, während sie lief, mehrfach vorgestellt. Zunächst ergab sich bei Zwischenanalysen kein Unterschied zwischen Placebo und Brachytherapie, nachdem aber das Problem des Randeffekts – vor allem bei De-novo-Läsionen – erkannt war, wurde die Anzahl der Studienzentren und der Patienten erhöht. Die PREVENT-Studie wird häufig als „De novo“-Studie angesehen, jedoch schloss sie 30% der Patienten mit In-Stent-Restenosen ein. Eine Untergruppenanalyse hinsichtlich De-novo- und In-Stent-Restenosen ist bislang nicht veröffentlicht. Dies wäre umso wichtiger, als zwar die Restenoserate nach 6 Monaten signifikant, der klinische Verlauf nach 12 Mo-

naten aber nicht mehr signifikant unterschiedlich waren (s. Tabelle 2).

Venezuela: Diese in Caracas durchgeführte Studie ist heute als historisch zu bezeichnen, da es sich um die erste Anwendung von intrakoronarer Gammastrahlung am Menschen handelte. Primäres Ziel war die Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit an 21 Patienten. In der zwischen Juli 1994 und Januar 1995 durchgeführten Untersuchung wurden 22 Koronararterien von 21 Patienten (vier Frauen) bestrahlt. Der Anteil an De-novo-Stenosen betrug 77%. Klassische Endpunkte waren nicht definiert. Die angiographische Restenoserate betrug 27,3%. Bei der applizierten Dosis von 19–55 Gy (in einem Millimeterabstand von der Strahlenquelle) wurden aufgrund der nicht zentrierten Quelle wahrscheinlich maximal 92,5 Gy auf die Gefäßoberfläche abgegeben. Dies erklärt das Auftreten von Koronaraneurysmen in vier Fällen, die allerdings, über die Jahre hinweg beobachtet, nicht weiter zunahm [14]. Das Auftreten von Koronaraneurysmen spielt bei der heutigen klinischen Anwendung der Brachytherapie keine Rolle.

Genf: Diese Studie ist in Analogie zur Venezuela-Studie die erste klinische Anwendung von Betastrahlen mittels Afterloading am Menschen. Zwischen Juni und November 1995 wurden 15 Patienten (sechs Frauen) behandelt; das mittlere Alter betrug 71 Jahre. Die Dosis von 18 Gy auf die Oberfläche der Koronararterie entspricht nach Umrechnung etwa der untersten Dosisgruppe der europäischen Dosisfindungsstudie. Dies erklärt die damals enttäuschende Restenoserate von 40%. Ein Patient hatte eine In-Stent-Restenose, drei Patienten eine Restenose ohne Stent.

CUP BETA: Der Hintergrund von CUP BETA entspricht dem von CUP WRIST, d.h. die Durchführung der Brachytherapie noch vor der CE-Zulassung im Rahmen eines „Heilversuchs“ mit dem Novoste™-System. Im Gegensatz zu CUP WRIST waren bei CUP BETA auch De-novo-Stenosen erlaubt (87% waren In-Stent-Restenosen). 60% der Patienten wurden in Europa, 38% in den USA und 2% in Kanada behandelt. Das mittlere Alter lag bei 61 Jahren, der Frauenanteil bei 33%. In 7% wurde zusätzlich eine Rotablation, in 11% eine Laserangioplastie und in 1% eine Atherektomie durchgeführt, neue Stents wurden in 16% implantiert. Ergebnisse s. Tabelle 2. Dieses Register hat gezeigt, dass bei diesen Hochrisikopatienten ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden können wie in den kontrollierten klinischen Studien.

RENO: Ziel des „REGistry NOvoste“ war es, die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität der in-

trakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System in der Routinebehandlung von De-novo-Stenosen, Restenosen ohne Stent und In-Stent-Restenosen koronarer Nativgefäße zu untersuchen. Zwischen April 1999 und September 2000 wurden in 46 europäischen Zentren 1 098 konsekutive Patienten aufgenommen. Das mittlere Patientenalter betrug 62,0 ± 10,2 Jahre bei einem Männeranteil von 76,5%. Eine instabile Angina pectoris lag bei 26,9% der Patienten vor, bei 23,5% bestand ein Diabetes mellitus. In 77,7% der Fälle wurde eine In-Stent-Restenose und in 17,7% eine De-novo-Läsion behandelt. Eine Mehrgefäßbestrahlung wurde in 6,2% durchgeführt, ein neuer Stent in 29,6% implantiert. Die prozedurale Erfolgsrate betrug 95,9%. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 6,3 ± 2,4 Monate mit einer Vollständigkeit von 98,8%. Weitere Einzelheiten sowie die Ergebnisse gehen aus den Tabelle 2 hervor.

ECRIS I und II: Die Ulmer ECRIS-Studien (Endo-Coronary Rhenium Irradiation Study) verwenden ein selbst entwickeltes System mit einem mit flüssigem Rhenium-188-Perrhenat gefüllten Ballonkatheter. Während – wohl aufgrund des Randeffects – in der offenen ECRIS-I-Studie keine guten Ergebnisse erzielt wurden, bestätigte die ECRIS-II-Studie die schon in SPARE gewonnenen Daten, dass auch bei De-novo-Stenosen eine signifikante Reduktion der Restenoserate erzielt werden kann. Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters (62,8 vs. 61,5 Jahre) vergleichbar, ebenso der Anteil an In-Stent-Restenosen mit 21% vs. 23%. Die Zwischenanalyse ergab eine signifikante Verbesserung der angiographischen und klinischen Parameter (s. Tabelle 2).

Langzeitergebnisse

Zur Beantwortung der Frage, ob die intrakoronare Brachytherapie das Auftreten einer Restenose nur verzögert oder definitiv verhindert, sind längerfristige Nachbeobachtungen erforderlich, wobei streng genommen nur die plazebokontrollierten Studien aussagekräftig sind: Für die SCRIPPS-I-Studie liegen bereits 3-Jahres-Daten vor, für GAMMA-1 und WRIST jeweils die 2-Jahres-Daten (Tabelle 4). Die 3-Jahres-Nachbeobachtung in SCRIPPS-I zeigte – trotz der geringen Patientenzahl –

immer noch signifikante Unterschiede. Die angiographische Restenoserate (im MLD-Bereich) betrug für Plazebo 54% und für die Bestrahlung 17%, die im LAS 64% vs. 33% (p < 0,05) [129]. Auch in GAMMA-1 und WRIST blieb der signifikante Unterschied zwischen Brachytherapie und Plazebo nach 2 Jahren noch bestehen (s. Tabelle 4). Dennoch besteht durchaus die Möglichkeit für eine kleine Patientengruppe, dass die Restenose verzögert, aber nicht vollständig eliminiert wird [9, 37].

Die längste Nachbeobachtung liegt für die offene Venezuela-Studie vor: Im Laufe von 5 Jahren hat sich im Vergleich zu den 6-Monats-Werten die Restenoserate von 28% praktisch nicht geändert [14, 15]. Bei dieser Analyse wurde der einzige Patient, bei dem es zwischen 6 Monaten und 5 Jahren zu einem Gefäßverschluss kam, allerdings ausgeschlossen.

Zentrierung und Dosierung

Zentrierung der Strahlenquelle: Gegenstand zahlreicher Diskussionen war die Frage nach der klinischen Bedeutung der Zentrierung einer Strahlenquelle im Koronargefäß. Eine „ideale“ Zentrierung bieten radioaktive Stents bzw. Ballonkatheter, gefolgt von speziellen Zentriersystemen für radioaktive Drähte (z.B. Galileo™ von Guidant™). Als nicht zentriert oder „semizentriert“ ist das 5-F-Novoste™-System zu bezeichnen, während das Cordis/J&J™-Gamma-System praktisch unzentriert ist. Wichtig ist die Tatsache, dass sich der Begriff der „Zentrierung“ nur auf das Gefäßlumen beziehen kann, eine echte „Zentrierung im Plaque“ ist mit keinem der Systeme möglich. Da die Ergebnisse der

Tabelle 4. Klinische Ergebnisse längerer Nachbeobachtungszeiträume bei intrakoronarer Brachytherapie von In-Stent-Restenosen: Die kurzfristig nachweisbaren Erfolge bleiben auch noch nach Jahren signifikant (*p < 0,05) bestehen.

Table 4. Clinical results for longer follow-up periods after intracoronary brachytherapy of in-stent restenosis: short-term good results remained significant (* p < 0.05).

Studie	Literatur	Nachbeobachtung	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy
SCRIPPS-I	[128]	1 Jahr	44,8	11,5*	62,1	19,2*
	[130]	2 Jahre	44,8	15,4*	72,4	38,5*
	[129]	3 Jahre	58,7	30,8*	79,3	50,0*
GAMMA-1	[79]	9 Monate	46,3	31,3*	43,8	28,2*
	[127]	2 Jahre	k/A	k/A	52	41*
WRIST	[157]	6 Monate	67,6	26,1*	67,6	29,2*
	[157]	12 Monate	67,6	33,8*	67,6	35,3*
	[143]	2 Jahre	72	44*	72	48*

START-Studie (nicht zentriert) mit der INHIBIT-Studie (zentriert) vergleichbar waren (s. Tabellen 2 und 3), ist zum heutigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass der Zentrierung für das klinische Ergebnis – wenn überhaupt – nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt [20].

Dosierung: Im Gegensatz zur Strahlenart und der Zentrierung kommt der Dosierung eine wichtige Rolle zu. In einer der ersten Studien waren die Ergebnisse mit 9 Gy (in 1 mm Abstand von der Oberfläche des Zentrierballons) enttäuschend [139]. Erst höhere Dosen führten zu besseren Ergebnissen [138]. Ein Vergleich der Dosierung in den unterschiedlichen Studien ist sehr schwierig, da in einigen Studien die Dosis im 2-mm-Abstand von der Strahlenquelle angegeben wurde, in anderen die Dosis in 1 mm Gefäßtiefe, andere wiederum führten eine IVUS-gestützte individuelle Dosimetrie durch. Weiter erschwert wird ein direkter Dosisvergleich durch die Verwendung unterschiedlicher radioaktiver Isotope (s. Tabelle 1) mit unterschiedlichen Abschwächungscharakteristika. Auch wurden bislang die Abschwächungseffekte durch Kalk, Stents und Führungsdrähte wohl nicht genügend berücksichtigt [5, 80]. Zwar wurde der Führungsdraht in START und BETA-CATH während der Bestrahlung zurückgezogen, in der Routinebehandlung wird das bei gleicher Dosisempfehlung jedoch nicht gemacht.

Aufgrund der aktuellen Datenlage von randomisierten (SCRIPPS-II, LONG-WRIST) und nicht randomisierten Studien (BETAMED, LONG-WRIST HD) ist davon auszugehen, dass die Effektivität durch höhere Dosen deutlich (und wahrscheinlich auch kontinuierlich) gesteigert werden kann: So ergab die Dosisuntergruppenanalyse in SCRIPPS-II eine TVR nach 9 Monaten von 62% für < 12 Gy, von 38% für 12–15 Gy und von 22% für > 15 Gy (in 2 mm Abstand von der Strahlenquelle). Zumindest bei In-Stent-Restenosen scheint die Gefahr der Entstehung von Koronaraneurysmen [14, 15] auch bei höheren Dosen kein klinisch relevantes Problem zu sein.

Limitationen

Neben der erschwerten Verfügbarkeit (Zulassungsprozess, Vorhandensein und zeitliche Abstimmung mit Strahlentherapeuten und Medizinphysikern) sind die entscheidenden Limitationen der intrakoronaren Brachytherapie das Auftreten später Gefäßverschlüsse sowie der sog. Randeffekt.

Späte Gefäßverschlüsse

Stentthrombosen sind abrupte und durchaus lebensgefährliche Gefäßverschlüsse, die auch ohne Brachytherapie trotz optimaler Antiaggregation auftreten können. In der Routinekoronarintervention sind sie mit einer Häufigkeit von ca. 1% eher selten [21]. Die meisten Stentthrombosen treten innerhalb der 1. Woche auf, bei genauer Analyse merkte man aber, dass auch ohne Brachytherapie Stentthrombosen verspätet auftreten können [49, 50, 59]. In Analogie zur Dämpfung der großen Erwartungen an die Stentimplantation in den frühen 90er Jahren durch erste Berichte von Stentthrombosen wurden auch die großen Erwartungen an die Brachytherapie bald durch Stentthrombosen gedämpft. Diese traten aber im Gegensatz zur „normalen Stentimplantation“ überwiegend spät (z.T. noch Monate nach Brachytherapie) auf. In den frühen Brachytherapiestudien wurde eine späte Gefäßverschlussrate von 3–15% beschrieben [16, 79, 82, 83, 96, 146, 158]. Da der späte Gefäßverschluss meist zum Herzinfarkt führte, war unbestritten, dass die durch Brachytherapie signifikante Reduktion der (an sich benignen) Restenose nicht durch eine potenziell erhöhte Rate später Gefäßverschlüsse erkaufte werden darf.

Wichtig war die Erkenntnis, dass das Risiko einer Stentthrombose besonders erhöht ist, wenn während der Brachytherapie ein Stent implantiert wurde: Die zusammengefasste Analyse der SCRIPPS-I-, GAMMA-1- und WRIST-Studien ergab in diesen Fällen eine Rate später Gefäßverschlüsse von 6,7% (unter Placebo 0,7%) [146]. Folgeuntersuchungen mit verlängerter Kombination von ASS und Clopidogrel führten zu einer eindrucksvollen Reduktion der späten Gefäßverschlüsse: So war bei verlängerter Clopidogrelgabe sowohl bei In-Stent-Restenosen (START: 0% in beiden Gruppen) als auch bei De-novo-Stenosen (BETA-CATH: 1,3% in beiden Gruppen) kein Unterschied mehr zwischen Placebo und Brachytherapie zu beobachten. Auch in der neueren SCRIPPS-II-Studie war die Rate an späten Gefäßverschlüssen in der Kontroll- (2,0%) und Bestrahlungsgruppe (2,1%) identisch.

Während häufig empfohlen wird, die zusätzliche Clopidogrelgabe bei Brachytherapie ohne neue Stentimplantation für 6 Monate und bei Brachytherapie mit neuer Stentimplantation für 12 Monate fortzuführen [144], ist aufgrund erster Ergebnisse des IST-Registers eine grundsätzliche 12-monatige Gabe von Clopidogrel vorzuziehen [114]. Die erst kürzlich vorgetragene WRIST-12-Studie [142] bestätigte die Ergebnisse des IST-Registers.

Randeffekte

Bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten kommt es nach Brachytherapie an den Bestrahlungsrändern zu einer Restenose. Streng genommen ist dies keine Restenose im eigentlichem Sinne (am Ort der ursprünglichen Stenose besteht ein sehr gutes Therapieergebnis); es handelt sich hierbei um neu aufgetretene Stenosen an den Rändern (sog. MLD-Verschiebung [101]). Besonders auffallend war die Problematik bei den radioaktiven Stents (s.o.). Zur Erklärung dieses „Randeffekts“ wurde eine Reihe von Mechanismen diskutiert: An beiden Enden einer jeden Bestrahlungsquelle kommt es – physikalisch unausweichlich – zu einem Abfall der Aktivität, sodass es immer einen Bereich geben muss, der mit niedrigeren Dosen bestrahlt wird [56]. Gerade aus experimentellen Ergebnissen wissen wir, dass „subtherapeutische Dosen“ einen stimulativen Effekt auf die Neointimaprolieration ausüben (sog. „paradoxe Stimulation“ [161]). Besonders bedeutsam wird dieser unausweichliche Aktivitätsabfall am Ende der Strahlenquellen, wenn diese „subtherapeutische“ Bestrahlung in zuvor verletzten Koronarsegmenten erfolgt. Die Gefäßverletzung kann hierbei entweder sichtbar (Verletzungslänge bei Durchleuchtungskontrolle) oder – tückischerweise – auch „unsichtbar“, z.B. durch longitudinales Plaqueshifting, erfolgen. Der in diesem Zusammenhang häufig verwendete Begriff des „Geographic Miss“ ist nicht ganz richtig, da hierbei nicht eine fehlende Behandlung des Zielorgans vorliegt, sondern eine subtherapeutische Bestrahlung mit stimulierender Wirkung. Leider wurde die Bedeutung dieser schädlichen Kombination (Verletzung eines Koronarsegments mit gleichzeitig unterdosierter Bestrahlung [136]) viel zu spät erkannt und führte zu den enttäuschenden Ergebnissen der randomisierten BETA-CATH-Studie und des BRIE-Registers bei De-novo-Stenosen (s. Tabelle 2) [2, 35, 69, 75, 100, 107, 112, 123, 132]. Der interventionelle Kardiologe ist es gewohnt, bei Betrachtung des Querdurchmessers einer Koronararterie im Rahmen der Intervention exakt mit Bruchteilen von Millimetern umzugehen, aber hinsichtlich der Längsausdehnung (Verhältnis Ballonlänge zu Stenosenlänge) eher großzügig. Aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse bei De-novo-Stenosen mussten die interventionellen Kardiologen erst lernen, ebenso exakt auch die Längsausdehnung der gesamten Verletzungslänge zu berücksichtigen und entsprechend längere Strahlenquellen einzusetzen. Zur Sicherheit sollten an jedem Ende 2,5–5 mm (Novoste™) bzw. 4 mm (Guidant™) berücksichtigt werden. Weiterhin kann eine un-

terdosierte Bestrahlung verletzter Koronarsegmente – besonders bei In-Stent-Restenosen – verhindert werden, wenn „rutschfeste“ Ballonmaterialien, z.B. der Cutting Balloon, verwendet werden [118]. Wahrscheinlich kommt dem Randeffekt bei In-Stent-Restenosen keine so große Bedeutung zu wie bei De-novo-Stenosen [87].

Der entscheidende Unterschied zwischen Afterloading-Systemen und radioaktiven Stents besteht darin, dass beim radioaktiven Stent die Bestrahlungslänge immer kürzer ist als die Verletzungslänge, während beim Afterloading die Möglichkeit besteht, durch individuelle Dosisplanung zu garantieren, dass die Bestrahlungslänge an beiden Enden um die erforderlichen Mindestmaße über die Verletzungslänge hinausgeht. Das durch eine Stentimplantation ausgelöste „Barotrauma“ kann mit bis zu 2,5 mm länger sein als bisher vermutet [35]. Abgesehen davon waren mittels IVUS zwischen radioaktiven Stents und klassischem Afterloading grundsätzliche Unterschiede im Muster des Remodelings zu beobachten [68].

Ausblick

Die intrakoronare Brachytherapie ist die erste evidenzbasierte Methode in der interventionellen Behandlung der In-Stent-Restenose. Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz-Kreislauf-Forschung sollte Patienten mit In-Stent-Restenose die Chance einer Brachytherapie gegeben werden, bevor man sich endgültig zur Bypassoperation entschließt [26]. Trotz der dokumentierten Wirksamkeit könnte die Effektivität der Brachytherapie bei In-Stent-Restenose noch weiter verbessert werden: Die optimale Dosierung bleibt noch zu eruieren [2]. Wahrscheinlich ist die therapeutische Breite bei In-Stent-Restenosen größer und lässt noch Raum für höhere Dosierungen (GS-60-Studie), vorzugsweise mit längeren Strahlenquellen [113], zumal die Bestrahlung gesunder Gefäßabschnitte offensichtlich nicht schädlich ist [3]. Mehr Daten für In-Stent-Restenosen bei Hochrisikopatienten sind erforderlich [40]. Zur Vermeidung später Gefäßverschlüsse scheint die kombinierte Gabe von ASS und Clopidogrel für mindestens 1 Jahr erforderlich.

Obwohl neuere Ergebnisse jetzt auch bei De-novo-Stenosen einen signifikanten Effekt der intrakoronaren Brachytherapie belegen (EVEREST, SPARE und ECRIS-II), kommt dieser therapeutische Ansatz in Anbetracht der mit antiproliferativen Substanzen beschichteten Stents wohl zu spät [126]. Immerhin

zeigten die vier bislang veröffentlichten kontrollierten Studien mit antiproliferativen Stents (RAVEL, TAXUS-I, ASPECT und ELUTES [34, 39, 91, 111]) eindrucksvolle Ergebnisse für De-novo-Stenosen. Das in den SCORE- und ASPECT-Studien erkannte Risiko später Stentthrombosen bei antiproliferativen Stents darf aber nicht außer Acht gelassen werden [38, 81, 91, 116]. Diese Studien zeigen, dass sowohl die Dosis der antiproliferativen Substanz als auch die Art der Thrombozytenaggregation eine entscheidende Rolle spielen. Ob diese neuen Stents die Brachytherapie auch bei In-Stent-Restenose ablösen werden [8, 131], bleibt aufgrund noch fehlender Daten offen [24].

Obwohl die Kosten der intrakoronaren Brachytherapie derzeit weder von den gesetzlichen noch von den privaten Krankenversicherungen erstattet werden, erfolgt ihre Finanzierung aus den Sonderentgeltbudgets für die PTCA. Im Gegensatz zur intrakoronaren Brachytherapie, die gezielt bei klinisch relevanter In-Stent-Restenose eingesetzt wird, kommt die Implantation antiproliferativer Stents grundsätzlich bei jeder Stentimplantation in Betracht, was mit erheblich höheren Kosten verbunden ist [126]. Da die Frage nach der Finanzierbarkeit der antiproliferativ beschichteten Stents ungeklärt ist, kann man davon ausgehen, dass die intrakoronare Brachytherapie der In-Stent-Restenose noch viele Jahre bestehen wird.

Literatur

- Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, Albiero R, Moussa I, Moses JW. Cutting Balloon Angioplasty for the Treatment of In-Stent Restenosis: A Matched Comparison with Rotational Atherectomy, Additional Stent Implantation and Balloon Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:672–9.
- Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, Weissman NJ, Leiboff B, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Leon MB. Serial Intravascular Ultrasound Analysis of the Impact of Lesion Length on the Efficacy of Intracoronary γ -Irradiation for Preventing Recurrent In-Stent Restenosis. *Circulation* 2001;103:188–91.
- Ahmed JM, Mintz GS, Waksman R, Weissman NJ, Mehran R, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Leon MB. Safety of Intracoronary γ -Radiation on Uninjured Reference Segments During the First 6 Months After Treatment of In-Stent Restenosis. *Circulation* 2000;101:2227–30.
- Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato A, Vagheti M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A. Edge Restenosis After Implantation of High Activity ^{32}P Radioactive β -Emitting Stents. *Circulation* 2000;101:2454–7.
- Amols HI, Trichter F, Weinberger J. Intracoronary Radiation for Prevention of Restenosis. Dose Perturbations Caused by Stents. *Circulation* 1998;98:2024–9.
- Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Cerisano G, Boddi V, Fazzini PF. Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J* 1998;135:510–8.
- Bayes-Genis A, Camrud AR, Jorgenson M, Donovan J, Shogren KL, Holmes DR, Schwartz RS. Pressure Rinsing of Coronary Stents Immediately Before Implantation Reduces Inflammation and Neointimal Hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:562–8.
- Beyar R, Roguin A. The sirolimus coated stent: will the Achilles heel of interventional cardiology finally be cured? *Eur Heart J* 2001;22:2054–7.
- Brenner DJ, Miller RC. Long-Term Efficacy of Intracoronary Irradiation in Inhibiting In-Stent Restenosis. *Circulation* 2001;103:1330–2.
- Buchbinder M, Strathearn G, Tam LA, Trauthen B. RDX™ Radiation Delivery System: Balloon-Based Radiation Therapy. In: Waksman R, Serruys PW, eds. *Handbook of Vascular Brachytherapy*, 2nd edn. London: Dunitz, 1998:145–52.
- Castagna MT, Mintz GS, Waksman R, Ahmed JM, Machara A, Ajani AE, Bui AB, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Pichard AD, Weissmann NJ. Comparative Efficacy of Gamma-Irradiation for Treatment of In-Stent Restenosis in Saphenous Vein Graft Versus Native Coronary Artery In-Stent Restenosis. *Circulation* 2001;104:3020–2.
- Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis. *Cardiol Rev* 1999;7:19–31.
- Chae IC, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choe YS, Lee YW. Intracoronary Beta Radiation Therapy with ^{188}Re -DTPA-Filled Balloon System after Angioplasty – SPARE (Seoul National University Hospital Post-Angioplasty Rhenium) Trial. *Circulation* 2000;102:11–751.
- Condado JA, Lansky AJ, Saucedo J, Caldera C, Fadoul M, Gurdziel O, Waksman R. Five Year Clinical and Angiographic Follow-Up after Intracoronary ^{192}Ir -Iridium Radiation Therapy. *Circulation* 2000;102:11–750.
- Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997;96:727–32.
- Costa MA, Sabaté M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Lighthart JMR, Serrano P, Coen VLMA, Levendag PC, Serruys PW. Late Coronary Occlusion After Intracoronary Brachytherapy. *Circulation* 1999;100:789–92.
- Coussement P, Stella P, Vanbilloen H, Verbruggen A, van Rijk P, van Limbergen E, de Jaegere P, De Scheerder I. Coronary Radiation Therapy with Liquid Rhenium-186: A First Clinical Experience. *J Invas Cardiol* 2000;12:206–10.
- Coussement PK, de Leon H, Ueno T, Salame MY, King III SB, Chronos NAF, Robinson KA. Intracoronary β -Radiation Exacerbates Long-Term Neointima Formation in Balloon-Injured Pig Coronary Arteries. *Circulation* 2001;104:2459–64.
- Coussement PK, Stella P, Vanbilloen H, Verbruggen A, van Rijk P, Hoekstra A, van Limbergen E, de Jaegere P, de Scheerder I. Intracoronary beta-radiation of de novo coronary lesions using a ^{186}Re liquid-filled balloon system: Six-month results from a clinical feasibility study. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2002;55:28–36.
- Crocker I, Robinson K, Bonan R, Fox T. Active Centering is not Important for Intracoronary Radiation Therapy. *J Intervent Cardiol* 1999;12:247–53.
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE. Stent Thrombosis in the Modern Era. A Pooled Analysis of Multicenter Coronary Stent Clinical Trials. *Circulation* 2001;103:1967–71.
- Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Kuntz RE, Carrozza JP, Garber GR, Cohen DJ. Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998;82:277–84.

23. De Leon H, Ollerenshaw JD, Griendling KK, Wilcox JN. Adventitial Cells Do Not Contribute to Neointimal Mass after Balloon Angioplasty of the Rat Common Carotid Artery. *Circulation* 2001; 104:1591–3.
24. De Scheerder I, Huang Y, Dens J, Wang L, Desmet W. Treatment of In-Stent Restenosis Using Paclitaxel Eluting Stents: A Single Centre Pilot Trial. *Circulation* 2001;104:11–742.
25. Di Mario C, Verheye S, Wijns W, Lansky A, Albiero R, Gimelli G, Eeckhout E, de Bruyne B, Heyndrickx G, Buchbinder M, Colombo A. The BETTER Trial: 6 Months Restenosis After Brachytherapy with a P32 Balloon Source. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:28A.
26. Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U. Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z Kardiol* 2001;90:875–80.
27. Durairaj A, Faxon DP. The ARTISTIC and ARREST Trials. *J Invas Cardiol* 2000;12:44–9.
28. Eberli FR, Meier B. Restenosis after angioplasty: an Achilles' heel well covered-up. *Eur Heart J* 1998;19:976–77.
29. Eeckhout E, Roguelov C, De Benedetti E, Coucke P, Silber S, Colombo A, Heuer H, Kuck KH, Schofer J, Bonan R. Treatment of in-stent-restenosis by combining cutting balloon angioplasty and vascular brachytherapy: a report from the RENO registry. *Eur Heart J* 2001;22:390.
30. Erbel R, Haude M, Hopp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, Fischer K, de Jaegere P, Serruys P, Rutsch W, Probst P. Coronary artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1672–8.
31. Faxon DP, Buchbinder M, Cleman MW, Wilentz JR, Liprie SF, Kuntz R, Mintz GS, Popma JJ, Harrison L, Pisch J, Mehra A, Petrovich Z, Ricci N, Varkey JA. Intracoronary radiation to prevent restenosis in native coronary lesions: The results of the pilot phase of the ARREST trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:56A.
32. Fischell TA, Khanna BK, Fischell DR, Loges PG, Coffey 2nd CW, Duggan DM, Naftilan AJ. Low-dose, beta-particle emission from „stent“ wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1994;90:2956–63.
33. Fischell TA, Virmani R. Intracoronary Brachytherapy in the Porcine Model. A Different Animal. *Circulation* 2001;104:2388–90.
34. Gershlick AH, Descheerder I, Chevalier B, Camenzind E, Gommeaux A, Vrints C, Reifart N, Missault L, Goy JJ, Brinker JA, Stephens-Lloyd A, Heldman AW. Local Drug Delivery to Inhibit Coronary Artery Restenosis. Data from the ELUTES (EVALUation of pacliTaxel Eluting Stent) Clinical Trial. *Circulation* 2001;104:11–416.
35. Giap H, Teirstein P, Massullo V, Tripuraneni P. Barotrauma Due to Stent Deployment in Endovascular Brachytherapy for Restenosis Prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1021–4.
36. Giap H, Teirstein P, Massullo V, Tripuraneni P. Barotrauma Due to Stent Deployment in Endovascular Brachytherapy for Restenosis Prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1021–4.
37. Grise MA, Jani S, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S. Five-Year Clinical Follow-Up after Intracoronary Radiation: Results of a Randomized Trial. *Circulation* 2001;104:11–348.
38. Grube E, Hauptmann K, Colombo A, DiSciascio G, Silber S, Bach R, DiMario C, Reifart N, Fajadet J, SCORE Trial Interim Safety Results: Despite Efficacy, Late Stent Thrombosis with the QuaDDS-QP2 Stent. *J Am Coll Cardiol* (in press)abstract.
39. Grube E, Silber S, Hauptmann KE. TAXUS I: Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of NIRx TM Stents Coated with Paclitaxel in a Polymer Carrier in De-Novo Coronary Lesions Compared with Uncoated Controls. *Circulation* 2001;104: 11–463.
40. Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, Kim HS, White RL, Pinnow E, Deible R, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J Jr. The Effect of Intracoronary Radiation for the Treatment of Recurrent In-Stent Restenosis in Patients with Chronic Renal Failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1049–53.
41. Hall EJ. DNA strand breaks and chromosomal aberrations. In: Hall EJ, ed. *Radiobiology for the Radiologist*. Philadelphia: Lippincott, 1994:15–73.
42. Hamm CW, Muenzel T, Haude M, Mueller R, Bonzel T, Haase J, Probst P, vom Dahl J, Mudra H, Neumann FJ, Brockhoff C, Arnold R, Rau M, Zeiher A. The STING Study – Final Results. *Circulation* 2001;104:11–703.
43. Hamm CW. A Multicenter, Randomized Trial Comparing Silicon Carbide Coated Stents with Stainless Steel Stents in Acute Coronary Syndrome (TRUST Study). *Circulation* 2001;104:11–464.
44. Hausleiter J, Li A, Knapp FFR, Eigler N, Whiting J. Low Body Exposure in Case of Radioactive Balloon Leakage -- A Biodistribution and Elimination Study of 188 Rhenium in Pigs. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:44A.
45. Hehrlein C, Brachmann J, Hardt S, Hansen A, Kübler W, Bode C, Weissmann NJ, Popma JJ. P-32 Stents for Prevention of Restenosis: Results of the Heidelberg Safety Trial Using the Palmaz-Schatz Stent Design at Moderate Activity Levels in Patients with Restenosis after PTCA. *Circulation* 1998;98:1–780.
46. Hehrlein C, De Vries JJ, Arab A, Haller SD, Schloesser K, Tio FO, Fischell TA. Failure of a Novel Balloon-Expandable γ -Emitting (103Pd) Stent to Prevent Edge Effects. *Circulation* 2001;104: 2358–62.
47. Hehrlein C, Kollum M, Arab A, Kamencic H, Metz J. Increased Apoptotic Cell Death in the Neointima after Stent-Based Vascular Irradiation: Role of Radiation-Induced Apoptosis for Restenosis Reduction. *J Intervent Cardiol* 1999;12:299–304.
48. Hehrlein C, Kovacs A, Wolf GK, Yue N, Nath R. A novel balloon angioplasty catheter impregnated with beta-particle emitting radioisotopes for vascular brachytherapy to prevent restenosis. First in vivo results. *Eur Heart J* 2000;21:2056–62.
49. Heller LI, Shemwell KC, Hug K. Late Stent Thrombosis in the Absence of Prior Intracoronary Brachytherapy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;53:23–8.
50. Ho KKL, Cutlip DE, Cohen DJ, Chauhan MS, Lanoue AS, Rizzitano CM, Schmidt JM, Ho SK, Kuntz RE. The Incidence of Late Stent Thrombosis Without the Use of Brachytherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:77A.
51. Hoffmann R, Jansen C, König A, Haager PK, Kerckhoff G, vom Dahl J, Klauss V, Hanrath P, Mudra H. Stent design related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries. *Eur Heart J* 2001;22:2007–14.
52. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis – predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21:1739–49.
53. Höher M, Kotzerke J, Wöhrle J, Wohlfrom M, Grebe O, Hanke H, Kochs M. Intracoronary β -irradiation with liquid rhenium-188 to prevent restenosis following angioplasty of de-novo and restenotic lesions – results from the randomized ECRIS II trial. *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:5.
54. Höher M, Wöhrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, Kochs M, Reske SN, Hombach V, Kotzerke J. Intracoronary β -Irradiation with Liquid ^{188}Re -Filled Balloon. Six-Month Results from a Clinical Safety and Feasibility Study. *Circulation* 2000;101: 2355–60.
55. Hong MK, Park SW, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Rhee KS, Sun F, Song JM, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SJ. Intravascular Ultrasound Analysis of Beta Radiation Therapy for Diffuse In-Stent Restenosis to Inhibit Intimal Hyperplasia. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;54:169–73.

56. Ikeno F, Carter AJ. Will There Always Be an Edge to Radiation for the Prevention of Restenosis? *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;54:49–50.
57. Ishiwata S, Verheye S, Robinson KA, Salame MY, Leon Hde, King III SB, Chronos NAF. Inhibition of Neointima Formation by Tranilast in Pig Coronary Arteries After Balloon Angioplasty and Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1331–7.
58. John MC, Farb A, Virmani R. Adverse Edge Effects Are not Prevented by ³²P Beta-Emitting Hot-Ends Radioactive Stents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:62A.
59. Kalaria VG, Ling FS. Late Stent Thrombosis Without Antecedent Brachytherapy: Confirmation and Treatment with Reolytic Thrombectomy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;53:243–7.
60. Kaluza GL, Mazur W, Raizner AE. Basic Science Review: Radiotherapy for Prevention of Restenosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;52:518–29.
61. Kaluza GL, Raizner AE, Mazur W, Schulz DG, Buegler JM, Fajardo LF, Tio FO, Ali NM. Long-Term Effects of Intracoronary β -Radiation in Balloon- and Stent-Injured Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 2001;103:2108–13.
62. Kamenz J, Wohlfrom M, Sadowski C, Stiller P, Lenz C, Schwab M, Höher M, Kotzerke J, Hanke H. Intravasale Brachytherapie mit dem flüssigen β -Strahler Rhenium-188: Apoptose und Zellproliferation in Intima und Media im zeitlichen Verlauf. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:II–33.
63. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welsler N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FD. Increased Risk of Restenosis after Placement of Gold-Coated Stents. Results of a Randomized Trial Comparing Gold-Coated with Uncoated Steel Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000;101:2478–83.
64. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schömig A. Intracoronary Stenting and Angiographic Results. Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) Trial. *Circulation* 2001;103:2816–21.
65. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F-J. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1428–36.
66. Kay IP, Wardeh AJ, Kozuma K, Foley DP, Knook AHM, Thury A, Sianos G, van der Giessen WJ, Levendag PC, Serruys PW. Radioactive Stents Delay but Do Not Prevent In-Stent Neointimal Hyperplasia. *Circulation* 2001;103:14–7.
67. Kay IP, Wardeh AJ, Kozuma K, Sianos G, Regar E, Knook M, van der Giessen WJ, Thury A, Ligthart JMR, Coen VMA, Levendag PC, Serruys PW. The pattern of restenosis and vascular remodelling after cold-end radioactive stent implantation. *Eur Heart J* 2001;22:1311–7.
68. Kay P, Sabaté M, Costa MA, Kozuma K, Albertal M, van der Giessen WJ, Wardeh AJ, Ligthart JMR, Coen VMA, Levendag PC, Serruys PW. Positive Geometric Vascular Remodeling Is Seen After Catheter-Based Radiation Followed by Conventional Stent Implantation but Not After Radioactive Stent Implantation. *Circulation* 2000;102:1434–9.
69. Kim HS, Waksman R, Cottin Y, Kollum M, Bhargava B, Mehran R, Chan RC, Mintz GS. Edge Stenosis and Geographical Miss Following Intracoronary Gamma Radiation Therapy for In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1026–30.
70. King III SB, Klein JL, Williams DO, Bonan R, Waksman R, Crocker IR. The Beta Energy Restenosis Trial: Updated Results and Subgroup Analysis. *Circulation* 1998;98:1–651.
71. King III SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstaed R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. Endovascular β -Radiation to Reduce Restenosis After Coronary Balloon Angioplasty. Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 1998;97:2025–30.
72. Köster R, Kahler J, Terres W, Reimers J, Baldus S, Hartig D, Berger J, Meinertz T, Hamm CW. Six-month clinical and angiographic outcome after successful excimer laser angioplasty for in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:69–74.
73. Kosuga K, Tamai H, Ueda K, Yung-Sheng H, Ono S, Tanaka S, Doi T, Myou-U W, Motohara S, Uehata H. Effectiveness of tranilast on restenosis after directional coronary atherectomy. *Am Heart J* 1997;134:712–8.
74. Kuntz RE, Speiser B, Joyal M, Bonan R, Arseneault A, Neiss G, Cox D, Kirsch W, Laskey W, Suntharalingham M, Wilmer C, Brown C, Schwaibold F, Silber S, von Rottkay P, Fischman D, Savage M, Pockock S, Abdalla M, for the Beta-Cath™ System Trial Investigators. Clinical and Angiographic Outcomes After Use of Sr-90 Beta Radiation for the Treatment of De Novo and Restenotic Coronary Lesions. Late Breaking Clinical Trials. 73. Jahrestagung des AHA, New Orleans, LA, November 2000.
75. Lansky AJ, Mehran R, Hill L, Crocker IR, Speiser B, Teirstein P, Bass TA, Silber S, Rutherford BD, Cox DA, Laskey WK, Kuntz RE, Bonan R. The Edge Effect: The Impact of Vessel Injury and Dose Fall-Off after Treatment of In-Stent Restenosis with Sr-90 Radiation. Results from the Start Trial. *Circulation* 2000;102:II-669.
76. Laskey W. The START-40 study. 73. Jahrestagung des AHA, New Orleans, LA, November 2000.
77. Latchem DR, Urban P, Goy JJ, de Benedetti E, Pica A, Coucke P, Eeckhout E. Beta-Radiation for Coronary In-Stent Restenosis. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000;51:422–9.
78. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Lansky AJ, Wong SC, Willerson J, Holmes DR, Kereiakes D, Kluck B, Hermiller JB, George BS, Ellis S, Nawaz DM, Kuntz RE. The Gamma II Trial of Localized Radiation Therapy to Inhibit Restenosis After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:50–A.
79. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong C, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kereiakes D, Kuntz RE. Localized Intracoronary Gamma-Radiation Therapy to Inhibit the Recurrence of Restenosis after Stenting. *N Engl J Med* 2003;344:250–6.
80. Li A, Wang R, Yu C, Suntharalingam M. Beta Versus Gamma for Catheter-Based Intravascular Brachytherapy: Dosimetric Perspectives in the Presence of Metallic Stents and Calcified Plaques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1043–9.
81. Liistro F, Colombo A. Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation. *Heart* 2001;86:262–4.
82. Liistro F, Gimelli G, Di Mario C, Nishida T, Montorfano M, Carlino M, Colombo A. Late Acute Thrombosis after Coronary Brachytherapy: When Is the Risk Over? *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;54:216–8.
83. Linnemeier TJ. Radiation and Late Thrombosis: Issues, Facts, and Solutions. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;54:219–20.
84. Meerkin D, Tardif JC, Crocker IR, Arseneault A, Joyal M, Lucier G, King III SB, Williams DO, Serruys P, Bonan R. Effects of intracoronary β -radiation therapy after coronary angioplasty. *Circulation* 1999;99:1660–5.
85. Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:2183–9.
86. Mintz GS, Weissman NJ, Fitzgerald PJ. Intravascular Ultrasound Assessment of the Mechanisms and Results of Brachytherapy. *Circulation* 2001;104:1320–5.
87. Mintz GS, Weissman NJ, Teirstein PS, Ellis SG, Waksman R, Russo RJ, Moussa I, Tripuraneni P, Jani S, Kobayashi Y, Giorgianni JA, Pappas C, Kuntz RA, Moses J, Leon MB. Effect of Intracoronary γ -Radiation Therapy on In-Stent Restenosis. *Circulation* 2000;102:2915–8.

88. Miyamoto T, Araki T, Hiroe M, Marumo F, Niwa A, Yokoyama K. Standalone Cutting Balloon Angioplasty for the Treatment of Stent-Related Restenosis: Acute Results and 3- to 6-Month Angiographic Recurrent Restenosis Rates. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2001;54:301-8.
89. Murphy JG. A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis? Commentary on the TRAPIST Study. *Eur Heart J* 2001;22:1847-9.
90. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation* 2001;103:604-16.
91. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Kim JJ, Hong MK, Lee CW, Cho SY, Jang YS, Choi DH, Lau CPP, Lam R, Wang Y. The Clinical Effectiveness of Paclitaxel-Coated Coronary Stents for the Reduction of Restenosis in the ASPECT-Trial. *Circulation* 2001;104:411-464.
92. Park SW, Hong MK, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim JJ, Park SJ. Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis With Rotational Atherectomy Followed by Radiation Therapy with a Rhenium-188-Mercaptoacetyltriglycine-Filled Balloon. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:631-7.
93. Park SW. <http://www.tctmd.com/expert-presentations>, 2001.
94. Popma J, Heuser R, Suntharalingham M, Teirstein P, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Lansky AJ, Bonan R, Kuntz RE, for the START Investigators. Late clinical and angiographic outcomes after use of Sr-90/Y-90 beta radiation for the treatment of in-stent restenosis. Results from the stents and radiation therapy (START) trial. *Late Breaking Clinical Trials*. 49. Jahrestagung des ACC, Anaheim, CA, März 2000.
95. Post M, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: a study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation* 1994;89:2816-21.
96. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, Young AC, van der Giessen WJ, Vandertie L, Chiu JK, White LR, Fitzgerald PJ, Kaluza GL, Ali NM. Inhibition of restenosis with extra-emitting radiotherapy. Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trail (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
97. Regar E, Colombo A, Basar E, Sankactar O, Baumgart D, Ludwig J, Michalis L, Wijns W, Schiele TM, Serruys PW. Does the lesion type (de novo vs. restenotic) influence the outcome of intracoronary beta-radiation therapy? The multicentre RENO registry. *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:389.
98. Reilly JP, Grise MA, Mehran R, Lansky AJ, Jani S, Casterella PJ, Popma JJ, Negoita M, Massullo V, Tripuraneni P, Teirstein PS. SCRIPPS II: A Pilot Trial of Localized Radiation Therapy (Brachytherapy) to Inhibit Restenosis after Stenting. *Circulation* 2001;104:11-546.
99. Rubin P, Soni A, Williams JP. The molecular and cellular biologic basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:203-14.
100. Sabaté M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VLMA, Ligthart JMR, Serrano P, Levendag PC, Serruys PW. Geographical Miss. A Cause of Treatment Failure in Radio-Oncology Applied to Intracoronary Radiation Therapy. *Circulation* 2000;101:2467-71.
101. Sabaté M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Wiel CJ, Verin V, Wijns W, Serruys PW. Methodological and Clinical Implications of the Relocation of the Minimal Luminal Diameter After Intracoronary Radiation Therapy. *Am Coll Cardiol* 2000;36:1536-41.
102. Scheinert D, Strnad V, Müller P, Bräunlich S, Sauer R, Ludwig J. Endovaskuläre Bestrahlungstherapie nach direkter Stentimplantation zur Behandlung von De-novo-Koronarstenosen – EVEREST Pilotstudie. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:II-84.
103. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM. Decreased Rate of Coronary Restenosis after Lowering of Plasma Homocystein Levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.
104. Schühlen H, Eigler N, Whiting JS, Haubner R, Hausleiter J, Dirschinger J, Kastrati A, Schwaiger M, Schömig A. Usefulness of Intracoronary Brachytherapy for In-Stent-Restenosis with a ¹⁸⁸Re Liquid-Filled Balloon. *Am J Cardiol* 2001;87:463-6.
105. Schulz C, Niederer C, Andres MS, Herrmann RA, Lin X, Henkelmann R, Panzer W, Herrmann C, Regulla DF, Wolf I, Ulm K, Eckhard A. Endovascular irradiation from β -particle-emitting gold stents result in increased neointima formation in a porcine restenosis model. *Circulation* 2000;101:1970-5.
106. Seabra-Gomes R. Radioactive stents to reduce restenosis: time for an epitaph? *Eur Heart J* 2001;22:621-3.
107. Serruys PW, Sianos G, van der Giessen WJ, Bonnier HJRM, Urban P, Wijns W, Benit E, Vandormael M, Doerr R, Disco C, Debbas N, Silber S. Intracoronary β -Radiation to reduce Restenosis after Balloon Angioplasty and Stenting. The Beta Radiation in Europe (Brie) study. *Europ Heart J* 2002 (im Druck).
108. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. The TRAPIST Study. A multicentre randomised placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2001;22:1938-47.
109. Serruys PW, Kay IP. I Like the Candy, I Hate the Wrapper. The 32P Radioactive Stent. *Circulation* 2000;101:3-7.
110. Serruys PW, Kutryk MJB, Bruining N, Sabate M, Foley DP, van den Brand M, Hamburger JN, van der Giessen WJ, Eijgelshoven MH, de Feyter PJ. Antisense oligonucleotide against c-myc administered with the Transportos delivery catheter for the prevention of in-stent restenosis. Results of the randomized ITALICS trial. *Circulation* 1998;98:1-363.
111. Serruys PW, Morice MC, Sousa JE, Fajadet J, Perin M, Ben Hyashi E, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Bode C. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de-novo native coronary artery lesions. *Europ Heart J* 2001;22:484.abstract.
112. Sianos G, Kay IP, Costa MA, Regar E, Kozuma K, de Feyter PJ, Boersma E, Disco C, Serruys PW. Geographical Miss During Catheter-Based Intracoronary Beta-Radiation: Incidence and Implications in the BRIE Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:415-20.
113. Silber S, Baumgart D, Colombo A, Serruys P, Meerkin D, Schiele T, Dörr R, Kleinertz K, Auch-Schwelck W, Wijns W, Eeckhout E, Urban P. Improved Outcome with Longer Radiation Sources: Final Results of the RENO Registry in 1 098 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2002 (in press).abstract.
114. Silber S, Brockhoff C, Doerr R, Mügge A, Krischke I, v. Rottkay P. Notwendigkeit für die einjährige Gabe von Clopidogrel zur Vermeidung später Stentthrombosen nach intrakoronarer Brachytherapie: Erste Ergebnisse des Deutschen IST-Registers. *Z Kardiol* 2001;90:34.
115. Silber S, für die START-Studienteilnehmer. Die START-Studie. *Z Kardiol* 2000;89:185.
116. Silber S, Grube G, Fitzgerald P. The Quanam QUADDS-QP2 Stent, In: Serruys PW, Rensing BJ, eds. *Handbook of Coronary Stents*, 4th ed. London: Dunitz, 2002:343-7.
117. Silber S, Krischke I, Schön N, Tourlakidou S, Seidel N. Prevention of nicle release does not prevent in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:281.

118. Silber S, Krischke I, Tourlakidou S, v. Rottkay P, Schneider A, Bauer A. Kombinierte Anwendung von Brachytherapie und Cutting-Balloon zur Therapie rezidivierender In-Stent-Restenosen. *Z Kardiol* 2001;90:313.
119. Silber S, Lansky A, Mehran R, Crocker I, Teirstein P, Bass TH, Bonan R. Verbesserung des Ergebnisses einer intrakoronaren Strahlentherapie bei In-Stent-Restenose durch längere Strahlenquellen bei gleicher Läsionslänge: Vergleich von START-30 mit START-40. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:218.
120. Silber S, Reifart N, Morice M-C, Vom Dahl J, Benit E, Hauptmann KH, Sousa E, Webb J, Kaul U, Chan C. The NUGGET trial (NIR Ultimate Gold-Gilded Equivalency Trial): 6 months post-procedure safety and efficacy results. *Circulation* 2001;104:II-623.
121. Silber S, Seidel N, Mühling H, Krischke I, Gessler B. Rotablation is not the Cure for Diffuse In-Stent-Restenosis. *Circulation* 1998;98:1-511.
122. Silber S, Seidel N, Schön N, Mühling H, Krischke I, Naser K. Beeinflusst die Strebendicke das Ausmaß der in-Stent Restenose? *Z Kardiol* 2000;89:295.
123. Silber S, Serruys PW, Bonnier J, Urban P, W. Wijns, Vandormael M, Dörr R, Sianos G, Burette B, Dries W. Die Lernkurve bei intrakoronarer Brachytherapie und ihr Einfluß auf das angiographische 6 Monatsergebnis: endgültige Ergebnisse der Europäischen BRIE (Beta Radiation In Europe)-Studie. *Z Kardiol* 2001;90:Suppl 2:219.
124. Silber S, von Rottkay P, Gielow A, Schneider A, Bauer A, Schöfer H. Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. *Herz* 1998;23:380-93.
125. Silber S, von Rottkay P, Lössl L, Schneider A, Seidel N, Tourlakidou S, Krischke I, Geßler B, Naser K, Bauer A. Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste™-System im Rahmen von internationalen Multicenter-Studien. *Z Kardiol* 2000;89:323-9.
126. Silber S. Antiproliferativ beschichtete Stents und Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Z Kardiol* 2002 (im Druck).
127. Teirstein PS, Kuntz RE. New Frontiers in Interventional Cardiology. Intravascular Radiation to Prevent Restenosis. *Circulation* 2001;104:2620-6.
128. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB. Catheterbased radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
129. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P. Three-Year Clinical and Angiographic Follow-up After Intracoronary radiotherapy. Results of a Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
130. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Cloutier DA, Schatz RA, Guarneri EM, Steutermann S, Sirkin K, Norman S, Tripuraneni P. Two-Year Follow-Up After Catheter-Based Radiotherapy to Inhibit Coronary Restenosis. *Circulation* 1999;99:243-7.
131. Teirstein PS. Living the Dream of No Restenosis. *Circulation* 2001;104:1996-8.
132. Tripuraneni P, Parikh S, Giap H, Jani S, Massullo V, Dries W, Russo R, Teirstein P. How Long Is Enough? Defining the Treatment Length in Endovascular Brachytherapy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000;51:147-53.
133. Urban P, Colombo A, Eeckhout E, Baumgart D, Silber S, Kuck KH, Heuer H, Bonan R, Serruys P. Clinical application of intracoronary beta brachytherapy using Sr/Y90 source trains the European surveillance registry with the Novoste beta-cath system. *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:4.
134. Urban P, Sabate M, Snell RJ, King III SB, Benit E, Jenkins S, Safian RD, Werner J, Serruys PW, Goy JJ, Bonan R. Intracoronary Beta-Radiation in Compassionate Use Cases. *Circulation* 1999;100:1-75.
135. Vado A, Ribichini F, Ferrero V, Heyndrickx G, De Bruyne B, Piessens M, Guarrera S, Matullo G, Piazza A, Wijns W. One-year results of the BETACESTENT trial: a randomized study on the effects of combined brachytherapy and stent implantation vs. Stenting alone in patients carrying the D allele of the AC gene. *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:389.
136. Van der Giessen WJ, Regar E, Hartevelde MS, Coen VLMA, Bhagwandien R, Au A, Levendag PC, Ligthart J, Serruys PW, den Boer A, Verdouw PD, Boersma E, Hu T, van Beusekom HMM. "Edge Effect" of 32P Radioactive Stents Is Caused by the Combination of Chronic Stent Injury and Radioactive Dose Falloff. *Circulation* 2001;104:2236-41.
137. Verin V, Popowski Y, Bochaton-Piallat M-L, Belenger J, Urban P, Neuville P, Redard M, Costa M, Celetty G, Gabbiani G. Intraarterial Beta Irradiation Induces Smooth Muscle Cell Apoptosis and reduces Medial Cellularity in a Hypercholesterolemic Rabbit Restenosis Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:661-70.
138. Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W. Endoluminal Beta-Radiation Therapy for the Prevention of Coronary Restenosis after Balloon Angioplasty. *N Engl J Med* 2001;344:243-9.
139. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, Rutishauser W. Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997;95:1138-44.
140. Virmani R, Farb A, Carter AJ, Jones RM. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals. *Semin Intervent Cardiol* 1998;3:163-72.
141. vom Dahl J, Haager, PK, Reineke T, Dietz U, Silber S, Niccoli E, Büttner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau F, Ramsdale T, Garcia E, Klues HG. Predictors of Recurrent In-Stent Restenosis Following Mechanical Treatment by Angioplasty or Rotational Atherectomy: Results from an Angiographically Controlled Prospective Trial (ARTIST Study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:83A.
142. Waksman R, Ajani AE, Kim HS, Claus D, Taffe M, Deible R, Pinnow E, Wu H, Lindsay J. Twelve versus Six Months of Clopidogrel to Prevent Late Total Occlusion after Gamma Radiation Therapy for In-Stent Restenosis: WRIST 12 vs. WRIST PLUS. *Circulation* 2001;104:II-577.
143. Waksman R, Ajani AE, White LR, Pinnow E, Mehran R, Bui AB, Deible R, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J. Two-Year Follow-Up after Beta- and Gamma Intracoronary Radiation Therapy for Patients with Diffuse In-Stent Restenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:425-8.
144. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J. Prolonged Antiplatelet Therapy to Prevent Late Thrombosis After Intracoronary γ -Radiation in Patients with In-Stent Restenosis. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001;103:2332-5.
145. Waksman R, Bhargava A, McCarthy N, White L, Satler LF, Mehran R, Kent KK, Pichard AD, Leon MB. Compassionate Use of Intracoronary Gamma Radiation Therapy for Patients with Refractory In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:82A.
146. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB. Late Total Occlusion After Intracoronary Brachytherapy for Patients with In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:65-8.
147. Waksman R, Bhargava B, Taaffe M, White RL, Satler LF, Mehran R, Kent KM, Pichard AD, Elsassyad S, Okubagzi P, Lansky AJ, Nigoita M. Prolonged Antiplatelet Therapy to Reduce Late Thrombosis after IntraCoronary Gamma Radiation in Patients with In-Stent Restenosis: "Plavix Wrist". *Circulation* 2000;102:II-570.

148. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK. Intracoronary b-Radiation Therapy Inhibits Recurrence of In-Stent Restenosis. *Circulation* 2000;101:1895–8.
149. Waksman R, Buchbinder M, Reisman M, Lansky AJ, Trauthen B, Okubagzi P, Mehran R. The "Brite" Trial: A Feasibility Study of a Novel ³²P deployable balloon system for the treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;102:II-669.
150. Waksman R, Elsawy S, Mehran R, White RL, Chan RC, Rosales O, Bhargava B, Deible R, Purser A, Rosales O, Okubagzi P, Lansky AJ. High Dose Intracoronary Gamma Radiation for Patients with Diffuse In-Stent Restenosis. *Circulation* 2000;102:II-667.
151. Waksman R, Porrazzo MS, Chan RC, Morris NB, Sherman W, Pisch J, McDermott D, Liprie SF, Ricci NA. Results from the ARTISTIC feasibility study of 192-Iridium gamma radiation to prevent recurrence of in-stent-restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:56A.
152. Waksman R, Raizner A, Lansky AJ, Yeung AC, Vandertie LJ, Teirstein PS. Beta Radiation to Inhibit Recurrence of In-Stent Restenosis: Study Design, Device and Dosimetry Details of the Multi-center Randomized Double Blind Study. *Circulation* 2000;102:II-667.
153. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King III SB. Endovascular Low-Dose Irradiation Inhibits Neointima Formation after Coronary Artery Balloon Injury in Swine. A Possible Role for Radiation Therapy in Restenosis Prevention. *Circulation* 1995;91:1533–9.
154. Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, King III SB, Wilcox JN. Effect of Intravascular Irradiation on Cell Proliferation, Apoptosis, and Vascular Remodeling After Balloon Overstretch Injury of Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 1997;96:1944–52.
155. Waksman R. The SVG-WRIST trial. 50. Jahrestagung des ACC, Orlando, FL, März 2001.
156. Waksman R. The LONG-WRIST trial. 49. Jahrestagung des ACC, Anaheim, CA, März 2000.
157. Waksman R, White L, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB. Intracoronary g-Radiation Therapy After Angioplasty Inhibits Recurrence in Patients With In-Stent Restenosis. *Circulation* 2000;101:2165–71.
158. Waksman R. Late Thrombosis After Radiation – Sitting on a Time Bomb. *Circulation* 1999;100:780–2.
159. Waksman R. Response to radiation therapy in animal restenosis models. *Semin Intervent Cardiol* 1997;2:95–101.
160. Wardeh AJ, Knook HM, Kay IP, Sabate M, Coen VLMA, Foley DP, Hamburger JN, Levendag PC, van der Giessen WJ, Serruys PW. Clinical and angiographical follow-up after implantation of a 6–12 μCi radioactive stent in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001;22:669–75.
161. Weinberger J, Amols H, Ennis RD, et al. Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:767–75.
162. Weinberger J, Schiff PB, Trichter F, Wu CS, Knapp FF, Schwartz A. Results of the Columbia Safety and Feasibility (CURE) Trial of Liquid Radioisotopes for Coronary Vascular Brachytherapy. *Circulation* 1999;100:1-75.
163. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1491–8.
164. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary Irradiation Markedly Reduces Neointimal Proliferation After Balloon Angioplasty in Swine: Persistent Benefit at 6-Month Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1451–6.
165. Wijns W, Di Mario C, De Bruyne B, Verheye S, Colombo A, Lansky A. Six month clinical and angiographic follow-up with the Radiation™ P-32 intracoronary brachytherapy system. *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:5.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. Sigmund Silber
 Kardiologische Praxis
 in der Klinik Dr. Müller
 Am Isarkanal 36
 81379 München
 Deutschland
 Telefon (+49/89) 742151-0, Fax -31
 E-Mail: silber@med.de