

S. Silber

Antiproliferativ beschichtete Stents und intrakoronare Brachytherapie: Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Antiproliferative coated stents and intracoronary brachytherapy: common traits and differences

■ **Summary** Intracoronary brachytherapy is the first internationally recognized, evidence-based coronary intervention for in-stent restenosis. But the present and future role of brachytherapy is questioned by the first results of clinical trials with antiproliferative coated stents. This overview compares the status quo of both methods, concluding first practical considerations.

Brachytherapy

The “hard data core” of placebo-controlled, prospective trials in which either exclusively patients with in-stent restenosis or exclusively patients with de-novo stenoses (and restenoses without stents) were included, comprises

8 trials with 1467 patients in the control groups and 1518 patients in the radiation groups. For in-stent restenoses, vessel size, as defined for inclusion, was between 2.4 and 5.5 mm, stenosis length between <20 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 68.8% in the control groups and between 21% and 53.5% in the brachytherapy groups. The respective values for the TVR were between 24.1 and 67.6% in the control groups and between 16 and 41.7% in the brachytherapy groups. In the control groups, MACE was between 25.9 and 67.6%; it was between 18 and 41.7% in the brachytherapy groups. The known limitations due to late stent thromboses (4–15% in older trials) and to edge effects were to the most part eliminated by one-year administration of clopidogrel or increased length of radiated segments.

Antiproliferative coated stents

To date, a total of 247 patients with uncoated (control) and 419 patients with antiproliferative coated stents (APS) have been treated in four placebo-controlled trials (all de-novo stenoses). Inclusion criteria were a minimal vessel size

between 2.25 and 3.5 mm, and a stenosis length between <12 and <18 mm. Angiographic restenosis was between 10 and 27% in the control groups and between 0 and 20% in the APS groups. The respective values for the TVR were between 0 and 22.9% in the control groups and between 0 and 33.3% in the APS groups. The corresponding results for MACE were between 4.1 and 21.1% in the control groups and between 0 and 33.3% in the APS groups. Late stent thromboses occurred in 0 to 25% of the cases, the latter when high doses of medication were applied and/or cilostazol instead of clopidogrel was administered for antiaggregation.

Conclusions

In-stent restenosis

Present data clearly favor brachytherapy. No controlled trials with antiproliferative coated stents have yet been completed for in-stent restenoses; first observations led to double-digit restenosis rates. Brachytherapy may lead to comparable in-stent restenosis rates with the application of radiation doses higher than those now normally applied.

De-novo stenosis

In this case, data clearly favor the antiproliferative coated stents, al-

Eingegangen: 23. Januar 2002
Akzeptiert: 28. Januar 2002

Prof. Dr. med. S. Silber (✉)
Kardiologische Praxis
in der Klinik Dr. Müller
Am Isarkanal 36
81379 München, Germany
Tel.: 089-742 15 10
Fax: 089-74 21 51 31
E-Mail: silber@med.de

though long-term trials have not been completed and no controlled data has been presented for complex stenoses with high risk of restenosis (e.g., long stenoses, especially in smaller vessels, bifurcation stenoses, diabetics). The problem of late stent thrombosis is also fundamentally present with antiproliferative stents, particularly when high medication doses are applied (e.g., overlapping stents) and/or a clopidogrel allergy occurs. Theoretically, the antiproliferative coated stents may make brachytherapy unnecessary, but the question regarding the financing of broad use of the new stents remains. It is expected that there will be increased use of brachytherapy for in-stent restenosis and the growing role of antiproliferative coated stents for de-novo lesions causing the number of necessary coronary bypass operations to decrease.

■ **Key words** Brachytherapy – antiproliferative coated stents – restenosis – PTCA

■ **Zusammenfassung** Die intrakoronare Brachytherapie ist die erste international anerkannte, evidenzbasierte Koronarintervention bei in-Stent-Restenose. Durch die ersten Ergebnisse klinischer Studien mit antiproliferativ beschichteten Stents wird die gegenwärtige und zukünftige Rolle der Brachytherapie aber in Frage gestellt. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird der aktuelle Stand beider Methoden gegenübergestellt, um erste praktische Schlussfolgerungen zu ziehen.

Brachytherapie

Der „harte Datenkern“ aus placebokontrollierten, prospektiven Studien, in denen entweder ausschließlich Patienten mit in-Stent-Restenose oder ausschließlich Patienten mit de-novo-Stenosen (und Restenosen ohne Stent) ein-

geschlossen wurden, besteht aus 8 Studien mit 1467 Patienten in den Kontrollgruppen und 1518 Patienten in den Bestrahlungsgruppen. Bei den in-Stent-Restenosen lag die Gefäßgröße als Einschlusskriterium zwischen 2,4 mm und 5,5 mm, die Stenosenlänge zwischen <20 und 80 mm. In allen Studien mit in-Stent-Restenosen wurden die primären Endpunkte erreicht, die Restenoserate im längsten analysierten Koronarsegment lagen in den Kontrollgruppen zwischen 45 und 68,8% und in den Brachytherapiegruppen zwischen 21 und 53,5%. Die entsprechenden Werte für die TVR lagen in den Kontrollgruppen zwischen 24,1 und 67,6%, in den Brachytherapiegruppen zwischen 16 und 41,7%. MACE in den Kontrollgruppen lag zwischen 25,9 und 67,6%, in den Brachytherapiegruppen zwischen 18 und 41,7%. Die bekannten Limitationen durch späte Stentthrombosen (in älteren Studien 4–15%) und durch Randeffekte konnten durch eine 1-jährige Clopidogrelgabe bzw. die Verlängerung der bestrahlten Segmente weitgehend beseitigt werden.

Antiproliferativ beschichtete Stents

Bislang wurden in vier placebokontrollierten Studien (alle de-novo-Stenosen) insgesamt 247 Patienten mit unbeschichteten (Kontrolle) und 419 Patienten mit antiproliferativ beschichteten Stents (APS) behandelt. Als Einschlusskriterium lag die minimale Gefäßgröße zwischen 2,25 und 3,5 mm, die Einschlusslänge der Stenosen zwischen <12–<18 mm. Die angiographische Restenose lag in den Kontrollgruppen zwischen 10 und 27%, in den APS-Gruppen zwischen 0 und 20%. Die entsprechenden Werte für die TVR lagen in den Kontrollgruppen zwischen 0 und 22,9%, in den APS-Gruppen zwischen 0 und 33,3%. Die korrespondierenden Ergebnisse für

MACE lagen in den Kontrollgruppen zwischen 4,1% und 21,1%, in den APS-Gruppen zwischen 0% und 33,3%. Späte Stentthrombosen traten in 0–25% auf, letzteres, wenn höhere Medikamentendosen appliziert und/oder zur Thrombozytenaggregation statt des Clopidogrels Cilostazol verabreicht wurde.

Schlussfolgerungen

In-Stent-Restenose

Die heutige Datenlage spricht eindeutig zugunsten der Brachytherapie. Bei in-Stent-Restenosen liegen noch keine kontrollierten Studien mit den antiproliferativ beschichteten Stents vor; erste Beobachtungen führten zu einer zweistelligen Restenoserate. Möglicherweise könnte die Brachytherapie bei in-Stent-Restenose zu vergleichbaren Ergebnissen führen, wenn höhere Bestrahlungsdosen als jetzt üblich angewendet werden.

De-novo-Stenose

Hier liegt die Datenlage klar zugunsten der antiproliferativ beschichteten Stents, obwohl noch die Langzeitergebnisse abgewartet werden müssen und keine kontrollierten Daten bei komplexen Stenosen mit hohem Restenoserisiko (z. B. lange Stenosen, insbesondere in kleineren Gefäßen, Bifurkationsstenosen, Diabetiker usw.) vorliegen. Die Problematik später Stentthrombosen besteht grundsätzlich auch bei den antiproliferativ beschichteten Stents, insbesondere, wenn höhere Medikamentendosen appliziert werden (z. B. überlappende Stents) und/oder eine Clopidogrelallergie auftritt. Auch wenn theoretisch die Möglichkeit besteht, dass sich durch den großzügigen Einsatz der antiproliferativ beschichteten Stents die Brachytherapie von in-Stent-Restenosen erübrigt, bleibt die Frage nach der Finanzierbarkeit eines weiten Einsatzes dieser neuen Stents. Durch den ver-

mehrten Einsatz der Brachytherapie bei in-Stent-Restenosen und der wachsenden Rolle antiproliferativ beschichteter Stents bei de-

novo-Stenosen ist damit zu rechnen, dass die Anzahl der erforderlichen koronaren Bypassoperationen zurückgeht.

■ Schlüsselwörter

Brachytherapie – antiproliferativ beschichtete Stents – Restenose – PTCA

Seit den ersten Tagen der Ballondehnung ist die Restenose die „Achillesferse“ der Gefäßinterventionen, der drei Mechanismen zugrunde liegen: eine frühe elastische Rückstellung, ein später einsetzendes negatives Remodeling und eine Neointimahyperplasie. Die das Primärergebnis verbessernde Stentimplantation ist heute fester Bestandteil der perkutanen Koronarintervention (PCI) und verhindert sowohl die frühe elastische Rückstellung als auch das negative Remodeling – nicht aber die Neointimahyperplasie. Eine Stentimplantation wurde im Jahre 2000 in Deutschland bei 65,4% der 188 336 PCIs vorgenommen (46). Im Zeitraum von 3–6 Monaten nach Stentimplantation entwickeln ca. 30% der Patienten eine angiographische ($\geq 50\%$ -ige) in-Stent-Restenose, von denen ca. zwei Drittel erneut revaskularisiert werden müssen. Somit betraf es im Jahre 2000 in Deutschland ca. 25000 Patienten.

Obwohl die Risikofaktoren für eine Restenose – insbesondere einer in-Stent-Restenose – schon lange bekannt sind (30, 37), waren bislang sämtliche medikamentöse therapeutische Ansätze wirkungslos. Auch neue Therapieformen wie z.B. die Genterapie oder alternative Substanzen wie Tranilast (PRESTO-Studie) oder Trapidil (TRAPIST-Studie) blieben – wie kürzlich veröffentlicht – ebenfalls wirkungslos (48, 58). Inwieweit die kombinierte Gabe von Folsäure, Vitamin B₁₂ und Pyridoxin eine Restenose verhindern kann (57), muss erst weiter analysiert und geprüft werden.

Da die in-Stent-Restenose Folge einer Gewebsproliferation („gutartiger Tumor“) ist, lag es nahe, das „überschüssige Gewebe“ abzutragen. Leider waren auch diese interventionellen Methoden (Laser, Atherektomie, Rotablation) enttäuschend (86). Ob das Konzept des Cutting Balloons für die in-Stent-Restenose wirklich von Vorteil ist (1, 47), kann erst nach Vorliegen der Ergebnisse der randomisierten RESCUT-Studie beurteilt werden (Ende 2002).

Im Gegensatz hierzu ist die intrakoronare Bestrahlung (Brachytherapie) die erste international anerkannte Methode in der Behandlung der in-Stent-Restenose und sowohl in den USA (FDA) als auch in Europa (CE) zugelassen. Die intrakoronare Brachytherapie hat in 8 placebokontrollierten, randomisierten Studien ihre Wirksamkeit bewiesen (10).

Besser als die in-Stent-Restenose zu behandeln wäre es, sie a priori zu verhindern. Nachdem der

Einsatz spezieller Stents, z.B. mit Teflonüberzug oder zur Erhöhung der „Biokompatibilität“ mit Siliciumcarbid bzw. zur Vermeidung einer Nickelfreisetzung mit Tantalum enttäuschend war (21, 22, 67), wurden neuartige Stents entwickelt, die mit antiproliferativen Substanzen beschichtet sind und direkt in den Prozess der Migration und Proliferation glatter Muskelzellen sowie der Synthese und Sekretion extrazellulärer Matrix eingreifen (20). Somit stellen sich antiproliferativ beschichtete Stents gleichzeitig allen drei Mechanismen der Restenose entgegen.

Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Stand der placebokontrollierten, randomisierten Studien für beide Therapieformen vergleichend darzustellen, um erste praktische Schlussfolgerungen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Limitationen zu ziehen.

Brachytherapie

■ Grundlagen der Brachytherapie

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 (55). Einerseits wird die Proliferation glatter Muskelzellen und somit die Neointimahyperplasie einschließlich der intrazellulären Matrixbildung gehemmt, andererseits scheint die zusätzliche proliferationshemmende Wirkung auf die Adventitia (evtl. auch einschließlich einer Apoptose-Wirkung (23)) zu einer echten Gefäßerweiterung („positives Remodeling“) zu führen, welches die noch verbleibende Intimahyperplasie „beherbergt“. Grundsätzlich gilt in der Strahlentherapie, dass gleiche Dosen am gleichen Ort gleiche biologische Wirkungen erzielen – unabhängig von der Strahlenart. Während in den USA überwiegend Gamma-Strahlen angewendet werden, besitzen diese in Deutschland aufgrund des erschwerten Zulassungsprozesses keine Bedeutung. In Deutschland wird die intrakoronare Brachytherapie als klinische Routinemethode derzeit in 75 Katheterlabors mit Beta-Strahlen durchgeführt.

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 „semi-zentriert“ ist das 5F-Novoste-System zu bezeichnen (73, 74), während das Cordis/J&J Gamma-System praktisch unzentriert ist (6, 79). 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 START-Studie (nicht zentriert) mit der INHIBIT-Studie (zentriert) vergleichbar waren (siehe unten), ist zum heutigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass der Zentrierung für das klinische Ergebnis – wenn überhaupt – nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

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 (85). Erst höhere Dosen führten zu besseren Ergebnissen (Tabelle 1). 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 (Tabelle 1) mit unterschiedlichen Abschwächungscharakteristika. Auch wurden bislang die Abschwächungseffekte durch Kalk, Stents und Führungsdrähte (diese wurden in START und BETA-CATH während der Bestrahlung zurückgezogen, in der Routinebehandlung wird das bei gleicher Dosisempfehlung nicht gemacht) wohl nicht genügend berücksichtigt (43).

Aufgrund der aktuellen Datenlage von randomisierten (SCRIPPS-II, LONG-WRIST (51, 93)) und von nichtrandomisierten Studien (BETAMED, LONG-WRIST HD (84, 90)) 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 (6) auch bei höheren Dosen kein klinisch relevantes Problem zu sein.

Parameterauswahl: die vollständige Beschreibung der einzelnen Studien würde über den Rahmen die-

ser Arbeit hinausgehen. In Tabelle 1 sind daher nur die entscheidenden angiographischen und klinischen Parameter aufgeführt. Klassischer Parameter der quantitativen Koronaranalyse (QCA) ist die sog. „binäre“ Restenoserate (RR), definiert als Lumeneinengung $\geq 50\%$. Die intrakoronare Brachytherapie stellt jedoch für die RR einen Sonderfall dar: Während bei der Standard-PCI (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 Bestrahlungsstellen zum Auftreten *neuer* Stenosen kommen (Randeffekt, edge-effect, candy wrapper (59)). 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 Grunde ist es für viele zunächst verwirrend aber von essentieller Bedeutung, jeweils 2 Werte für die RR anzugeben: eine RR am ursprünglichen MLD und eine RR im längsten analysierten Segment (LAS). Für das Wohlbefinden der Patienten ist aber weniger die binäre RR von Bedeutung, sondern vielmehr die Notwendigkeit einer erneuten Intervention. Aufgrund der o. g. Problematik des Randeffektes ist bei Brachytherapie-Studien nicht so sehr die Revaskularisation am Ort des ursprünglichen MLD (TLR = Target Lesion Revascularisation), 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 (PCI, Bypass-OP, Thrombolyse) oder Herztod.

■ Wirksamkeit der Brachytherapie

Für die Analyse in dieser Arbeit wurde nur der „harte Datenkern“ berücksichtigt – also nur abgeschlossene, randomisierte, placebokontrollierte Studien, die streng als Einschlusskriterium entweder eine „in-Stent-Restenose“ oder „de-novo-Stenose“ aufwiesen, da diesen unterschiedliche Mechanismen der Restenose-Entstehung zugrunde liegen. Aus diesem Grunde sind die beiden klassischen randomisierten Studien SCRIPPS-I (ca. 2 Drittel in-Stent-Restenosen, 1 Drittel de-novo (79)) und PREVENT (ca. 1 Drittel in-Stent-Restenosen, 2 Drittel de-novo (50)) hier nicht aufgeführt. Weitere, nicht randomisierte Studi-

en wurden erst kürzlich im Rahmen des Positionspapiers der DGK besprochen (10).

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 (51). Der Anteil an Bypassgefäßen war mit 27 vs. 25% vergleichbar. Die Dosisplanung erfolgte IVUS-gestützt, als „Zielorgan“ diente die Lamina elastica externa (LEE). Primärer Endpunkt war der Late loss (LL) nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte waren RR, TLR und MACE. Der primäre Endpunkt erreichte knapp das Signifikanzniveau (LL: 1,32 vs. 0,94 mm, $p=0,05$), die RR (sekundärer Endpunkt) allerdings nicht (Tabelle 1).

GAMMA-1

Ziel dieser Studie war die Prüfung des klinischen Verlaufs über 9 Monate, sekundärer Endpunkt war u. a. die RR nach 6 Monaten in koronaren Nativgefäßen (42). Die IVUS-gestützte Dosimetrie entspricht SCRIPPS-2, nach Umrechnung ergab sich eine mittlere Dosis von $13,5 \pm 2,2$ Gy in 2 mm Abstand von der Strahlenquelle. Auch in dieser Studie wurde der primäre Endpunkt erreicht (Tabelle 1).

WRIST

Primärer Endpunkt war MACE nach 6 Monaten, sekundäre Endpunkte RR, LL und LLI (late loss index) im gleichen Zeitraum (94). Die Aufnahme von Patienten mit venösen Bypass-in-Stent-Restenosen war gestattet (23%). IVUS diente diesmal zur Beurteilung des Bestrahlungserfolges – nicht aber zur Dosimetrie. Der primäre und alle sekundären Endpunkte wurden erreicht (Tabelle 1).

LONG-WRIST

Die Endpunkte dieser Studie für diffuse in-Stent-Restenosen waren mit WRIST identisch (93). Sowohl der primäre Endpunkt als auch der sekundäre Endpunkt RR wurden erreicht (Tabelle 1).

SVG-WRIST

Nach den Erfahrungen mit der Brachytherapie von Bypassgefäßen in Registern und kleinen Untergruppen, wurde diese erste randomisierte Studie ausschließlich für venöse Bypassgefäße geplant (92). Die Endpunkte waren mit WRIST identisch und wurden alle erreicht (Tabelle 1).

START

Diese in den USA, Kanada und Europa durchgeführte Studie war der Durchbruch für die Therapie der in-

Stent-Restenose mit Beta-Strahlen (64). Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war die TVR und primärer Endpunkt für die Sicherheit MACE. Sekundäre Endpunkte für die Wirksamkeit waren angiographische Parameter (RR, in Stent-MLD und LL), sekundärer Endpunkt für die Sicherheit die Entstehung von Koronaraneurysmen. Alle Endpunkte wurden erreicht, Koronaraneurysmen traten nicht auf (Tabelle 1).

INHIBIT

Diese in den USA, Europa, Asien und Australien durchgeführte Studie bestätigte START und bekräftigte die Wirksamkeit von Beta-Strahlen bei in-Stent-Restenose (91). Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war RR und MACE nach 9 Monaten, sekundäre Endpunkte in-Stent-MLD und LL zum gleichen Zeitpunkt. Alle Endpunkte wurden erreicht (Tabelle 1).

De-novo-Stenose

BETA-CATH

Die in den USA, Kanada und Europa durchgeführte BETA-CATH-Studie ist die größte Brachytherapiestudie und die einzige randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie zum intrakoronaren Afterloading bei de-novo-Stenosen (39). Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war TVR und primärer Endpunkt der Sicherheit MACE. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit waren MLD, RR und LL nach 8 Monaten, sekundärer Endpunkt der Sicherheit war die Entwicklung von Koronaraneurysmen. Erreicht wurde lediglich der sekundäre Endpunkt der Wirksamkeit RR am Ort des MLD (Tabelle 1) und der sekundäre Endpunkt der Sicherheit (keine Koronaraneurysmen). Die primären Endpunkte wurden entweder nicht erreicht oder aufgrund des Randeffektes – vor allem in der Untergruppe mit neu implantierten Stents – sogar verschlechtert (Tabelle 1).

■ Limitationen der Brachytherapie

Neben der erschwerten Verfügbarkeit (Zulassungsprozess, Vorhandensein und zeitliche Abstimmung mit Strahlentherapeuten und Medizinphysikern) ist als klinisch relevante Limitation der Randeffect und das mögliche Auftreten später Stentthrombosen zu nennen.

Randeffect

Der Randeffect kommt im Wesentlichen durch die Kombination der PTCA-induzierten Gefäßverletzung (insbesondere bei Stentimplantation) mit unterdosierter Bestrahlung zustande (83). Da jede Bestrahlungsquelle an den beiden Enden einen Dosisabfall aufweist (34), muss die Strahlenquelle ausreichend

Tab. 1 Kontrollierte Studien zur intrakoronaren Brachytherapie, die entweder eine in-Stent- oder de-novo-Stenose als Einschlusskriterium aufwiesen. Erklärung der Abkürzungen siehe Text. (* = p<0,05)

Studie	Zen- tren	Pat. Kon- trolle	Pat. Brachy- therapie	Firma	Strahlen	Dosis	Ort der Dosisabgabe	Stenose: Ein- schluss- länge (mm)	Gefäß- größe: Ein- schluss- durch- messer (mm)	Nach- beobach- tung (Monate)	angiogr. RR MLD (%) Kontrolle	angiogr. RR LAS (%) Kontrolle	angiogr. RR LAS (%) Kontrolle	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) Brachy- therapie	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) Brachy- therapie
In-Stent-Restenoze:																	
SCRIPPS-2	1	52	48	Cordis/BJJ	Ir-192, γ	8–30 Gy	LEE	<65	3,0–5,5	6/9	61,7	43,9	68,8	61,5	41,7*	63,5	41,7*
GAMMA-1	12	121	131	Cordis/BJJ	Ir-192, γ	8–30 Gy	LEE	<45	2,75–4,0	6/9	50,5	21,6*	55,3	46,3	31,3*	43,8	28,7*
WRIST	1	65	65	Cordis/BJJ	Ir-192, γ	15 Gy	2 mm (2,4 mm Gef.) bei >4 mm Gef.) von Oberfläche der Strahlenquelle	<47	3,0–5,0	6	58	19*	60	67,6	26,1*	67,6	29,2*
LONG WRIST	2	60	60	Cordis/BJJ	Ir-192, γ	14–15 Gy	2 mm (2,4 mm Gef.) von Oberfläche der Strahlenquelle	38–80	3,0–5,0	6	71	32*	78	60,7	33,3*	61,7	38,3*
SVG-WRIST	3	60	60	Cordis/BJJ	Ir-192, γ	14–15 Gy $\geq 2,5$ – 4,0 mm 18 Gy >4,0 mm	2 mm von Ober- fläche der Strahlen- quelle	<47	2,5–5,0	6	43	15*	45	53,3	18,3*	55	20*
START	50	232	244	Novoste	Sr/Y-90, β	18,4 Gy $\geq 2,7$ 23 Gy >3,3 $\leq 4,0$ mm	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	mit 20 mm Ballon be- handelbar	2,7–4,0	8	41,2	14,2*	45,2	24,1	16,0*	25,9	18,0*
INHIBIT	27	166	166	Guidant	P-32, β	20 Gy	1 mm Gefäßwand	<47	2,4–3,7	9	48	16*	52	31	20*	33	22*
De-novo-Stenose:																	
BETA-CATH	59	711	744	Novoste	Sr/Y-90, β	16,1 Gy $\geq 2,7$ $\leq 3,3$ mm 20,7 Gy $> 3,3$ $\leq 4,0$ mm	2 mm vom Zentrum der Strahlenquelle	max. Stent- länge 22 mm	2,7–4,0	8	Ballon: 34,3 Stent: 31,5	Ballon: 21,4* Stent: 22,4*	Ballon: 36,0 Stent: 34,1	Ballon: 17,0 Stent: 14,7	Ballon: 12,3 Stent: 22,6*	Ballon: 20,4 Stent: 17,4	Ballon: 14,2 Stent: 27,9*

lang gewählt werden, um einen „Sicherheitsabstand“ von 2,5–5 mm an jedem Ende zu garantieren. Da diese Grundregel anfangs nicht bekannt war, führte dieser „geographic miss“ zu den enttäuschenden Ergebnissen der kontrollierten BETA-CATH-Studie (s.o.) und des BRIE-Registers (72). Wird der „geographic miss“ berücksichtigt, können durchaus bessere Ergebnisse erzielt werden (62, 69) – erfreulicherweise auch bei de-novo-Stenosen (31).

Bei in-Stent-Restenosen scheint der Randeffect nicht so stark im Vordergrund zu stehen wie bei de-novo-Stenosen (40) – sonst wären auch nicht alle randomisierten Studien positiv ausgefallen. Vielleicht basiert auch der Trend zu besseren Ergebnissen bei Verwendung des Cutting-Ballons in der Brachytherapie von in-Stent-Restenosen auf einer möglichen Reduktion des „geographic miss“ wegen der dem Cutting-Ballon inhärenten erhöhten Rutschfestigkeit (13, 68). Bei genauer Analyse der Studien fällt auf, dass auch in den Placebogruppen ein gewisser Randeffect auftrat. Aus der Differenz zwischen RR-LAS und RR-MLD lässt sich sowohl für die Placebo- als auch die Therapiegruppen das wahre Ausmaß des Randeffectes berechnen, aus deren Differenz sich dann der „wahre“ Randeffect ergibt: dieser war z. B. in WRIST praktisch vernachlässigbar (1%), während er in der BETA-CATH-Stentgruppe 19,3% ausmachte (Tabelle 2).

Stentthrombosen

In der heutigen Zeit sind Stentthrombosen ein seltenes Ereignis (8), können aber bei genauer Analyse auch ohne Brachytherapie verspätet auftreten (25, 28, 35). In den ersten Brachytherapiestudien waren späte Stentthrombosen mit 4–15% inakzeptabel hoch (45, 89). Bald wurde klar, dass eine verlängerte Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel unabdingbar ist (88). 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, ist aufgrund erster Ergebnisse des IST-Registers eine grundsätzliche 12-monatige Gabe von Clopidogrel vorzuziehen (63). Die erst kürzlich vorgetragene WRIST-12-Studie (87) bestätigte die Ergebnisse des IST-Registers. Immerhin 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.

Antiproliferativ beschichtete Stents

■ Grundlagen antiproliferativ beschichteter Stents

In Analogie zu den radioaktiven Stents beruht das Konzept der antiproliferativ beschichteten Stents auf der simultanen Bekämpfung aller drei für eine Restenose verantwortlichen Mechanismen (s.o.). Nachdem bei den radioaktiven Stents auch in den neuesten Varianten mit „heißen“ und „kalten“ Enden das Problem des Randeffectes nicht gelöst werden konnte – und wohl auch nicht gelöst werden kann (83), scheint der Randeffect bei den antiproliferativ beschichteten Stents keine Rolle zu spielen: weder in SCORE noch in RAVEL oder TAXUS-I wurden Randeffecte auch bei zusätzlicher IVUS-Analyse beobachtet (19, 41, 52).

Vorteil antiproliferativ beschichteter Stents ist das Konzept der gleichzeitig mechanischen und pharmakologischen Therapie, d.h. die lokale Einbringung

Tab. 2 Ausmaß des Randeffectes in den Placebo- bzw. Brachytherapiegruppen berechnet aus der jeweiligen Differenz von angiographischer Restenoserate im LAS und MLD aus Tabelle 1. Die Differenz der Werte für Randeffect Brachytherapie minus Randeffect Placebo ergibt den „wahren Randeffect“

Studie	Randeffect Placebo (%)	Randeffect Brachytherapie (%)	wahrer Randeffect der Brachytherapie (%)
In-Stent-Restenose:			
Gamma-Strahlen:			
SCRIPPS-2	7,1	9,6	2,5
GAMMA-1	4,8	10,8	6,0
WRIST	2,0	3,0	1,0
LONG WRIST	7,0	14,0	7,0
SVG-WRIST	2,0	6,0	4,0
Beta-Strahlen:			
START	4,0	14,6	10,6
INHIBIT	4,0	10,0	6,0
de-novo-Stenose:			
Beta-Strahlen:			
BETA-CATH	Ballon: 1,7 Stent: 2,6	Ballon: 9,6 Stent: 21,9	Ballon: 7,9 Stent: 19,3

eines Medikamentes am exakten Ort und zum exakten Zeitpunkt, zu dem es benötigt wird. Die Technik der Stentimplantation ist PCI-Standard, zusätzliche Maßnahmen sind nicht erforderlich. Die Wirksamkeit solcher Stents hängt von 3 Faktoren ab: dem eigentlichen Stentdesign (29, 71) (welches eine möglichst gute Anpassung an die Gefäßwand und eine möglichst homogene Dosisverteilung ermöglichen soll), den chemischen Eigenschaften bzw. biologischen Wirkungen der Trägersubstanz, sowie der Pharmakologie der Wirksubstanz (20).

Ähnlich wie die Strahlentherapie wirken die auf die Stents aufgetragenen Medikamente proliferationshemmend. Im Gegensatz zur Strahlentherapie, die bei gleicher Dosis am gleichen Ort gleiche Wirkung erzielt, haben die verschiedenen Medikamente unterschiedliche zelluläre Ansatzpunkte. So hemmt z. B. das Actinomycin-D als „unspezifisches“ Zytostatikum alle Stadien des Mitrosezyklus, das in seiner Strukturformel dem Sirolimus ähnliche Tacrolimus (FK506) den Zellzyklus nur partiell. Die Beschreibung der Wirkmechanismen anderer Substanzen zur Stentbeschichtung wie Everolimus, Methothreoxat, Angiopeptin, Vincristin, Mitomycin und Cyclosporin würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Während die ersten Ergebnisse mit Batimastat, einem Matrix-Metalloproteinaseinhibitor in BRILLIANT-1 (BiodivYsio-Stent, Biocompatibles) enttäuschend waren, führten die Ergebnisse des mit Dexamethason beschichteten Dextra-Stents in der unkontrollierten STRIDE-Studie (Restenoserate: 13,3%) zu einer Weiterentwicklung dieses Konzeptes. Für den Terumo-Statin-Stent gibt es noch keine klinischen Daten. Klinische Ergebnisse in randomisierten, kontrollierten Studien liegen zum jetzigen Zeitpunkt für Rapamycin, Paclitaxel und 7-Hexanoyltaxol vor:

Rapamycin (Sirolimus)

Sirolimus ist ein natürlich vorkommendes makrozyklisches Antibiotikum und ein weit verbreitetes Immunsuppressivum, welches vor allem in der Transplantationschirurgie erfolgreich eingesetzt wird (15). Seine antiproliferative Wirkung beruht auf der Bindung an das intrazelluläre Rezeptorprotein (FKBP₁₂) und führt über eine Reduktion der Protein RB-Phosphorylierung zu einer in den T-Zellen spezifischen Hemmung der späten G₁-Phase (78). Auf dem „Cypher“-Stent (BX-Velocity bzw. Sonic) befinden sich 1,4 µg/mm² Rapamycin, also ca. 3–5% (150–180 µg) einer systemisch verabreichten immunsuppressiven Dosis.

Paclitaxel (Taxol)

Taxol ist ursprünglich ein Naturprodukt (Diterpenoid), welches aus der Eibe (*Taxus brevifolia*) gewonnen wurde (66). Das heute synthetisch herge-

stellte Paclitaxel ist eine onkologische Standardmedikation. Paclitaxel wirkt am Übergang der G₀/G₁- und G₂/M-Phasen im Wesentlichen durch Verhinderung der erforderlichen Microtubuli-Strukturänderung mit konsekutiver Hemmung der Zellmigration und Proliferation im Rahmen des Restenoseprozesses (2, 7, 11, 24, 26, 27, 33, 54, 56, 61, 75, 95). Der in TAXUS-1 verwendete „NIRx“-Stent ist ein NIR-Conformer-Stent von 15 mm Länge (7 Zellen), mit einem inerten Polymer und 85 µg Paclitaxel/Stent (1 µg/mm², slow release, SR) (53, 66). Somit lag die in TAXUS-1 verwendete Gesamtdosis mit ca. 1,22 µg/kg KG unter 0,5 Promille der systemischen Dosen, die beim Ovarialkarzinom (ca. 3280 µg/kgKG) oder beim Mammakarzinom (ca. 4250 µg/kgKG) üblich sind.

7-Hexanoyltaxol (QP2)

Ziel der Entwicklung dieser Substanz war es, ein Paclitaxelderivat zu synthetisieren, welches länger im Gewebe verweilt. 7-Hexanoyltaxol (auch „Taxen“ genannt) ist lipophiler als Paclitaxel und mit ca. 0,5 µg/ml nur halb so wasserlöslich (38). Somit sind im Vergleich zu Paclitaxel unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften zu erwarten. Der QuaDS-QP2-Stent ist der beschichtete QueST-Stent der Fa. Quanam (jetzt Boston-Scientific). Im Gegensatz zu allen anderen Polymer-Stents ist hier das Acrylat-Polymer nicht auf den Stentstreben, sondern als in gleichmäßigen Abständen auf den Stent aufgetragene Ringe befestigt: so hat der 13 mm lange Stent 4 und der 17 mm lange Stent 5 Polymer-Ringe (65). Bei einer Dosis von 800 µg pro Ring enthält der 13-mm-Stent 3200 µg und der 17-mm-Stent 4000 µg 7-Hexanoyltaxol.

Trägersubstanz: Umstritten ist die Frage, ob antiproliferativ beschichtete Stents eine spezielle Trägersubstanz („Carrier“, ein Polymer) benötigen oder nicht: einerseits stellt das Polymer ein Medikamentenreservoir zur gezielten, kontrollierten Freigabe dar, andererseits kann das Polymer an sich eine unerwünschte, d. h. die Zellproliferation stimulierende Wirkung aufweisen (82). In RAVEL wurde ein Gemisch aus 2 Polymeren (eine Schicht ohne und eine mit Rapamycin), in SCORE und TAXUS-1 jeweils ein Polymer verwendet, in ASPECT und ELUTES aber auf ein Polymer verzichtet (Tabelle 3). Neuere Stents verwenden als Trägersubstanz ein Keramikmaterial.

■ Wirksamkeit antiproliferativ beschichteter Stents

De-novo-Stenose

SCORE

Nach den ersten, in einer offenen Singlecenterstudie sehr guten Resultaten für den QP2-Stent mit einer

Tab. 3 Kontrollierte Studien mit antiproliferativ beschichteten Stents bei koronaren de-novo-Stenosen. Erklärung der Abkürzungen siehe Text. (* = p < 0,05)

Studie	Zentren	Pat. Kontrolle	Pat. APS	Firma	Stent	Träger-system	Wirk-substanz	Dosis-dichte (µg/mm ²)	Stenose-Einschluss-länge (mm)	Gefäßgröße: Einschluss-durchmesser (mm)	Nach-beobach-tung (Monate)	angiogr. RR MLD (%) Kontrolle	angiogr. RR MLD (%) APS	TVR (%) Kontrolle	TVR (%) APS	MACE (%) Kontrolle	MACE (%) APS
RAVEL	19	120	118	Cordis/J&J	BX Velocity	2 Poly-mere	Rapamycin	1,4	<18	2,5-3,5	6	26	0*	22,9	0,8*	27,1	3,3*
TAXUS-I	3	30	31	Boston-Scientific	NIR Conformer	1 Poly-mer	Paclitaxel	1,0	<12	3,0-3,5	6	10	0*	7	0*	7	0*
ASPECT	3	59	58/60	Cook	Supra G	keines	Paclitaxel	1,3/3,1	<15	2,25-3,5	6	27	12*/4*	Clop: 4,1 Cil: 0	Clop: 4,1 Cil: 4,7/2,1	Clop: 4,1 Cil: 10	Clop: 5/4 Cil: 13/33,3*
ELUTES	9	38	37/39/ 39/37	Cook	V Flex Plus	keines	Paclitaxel	0,2/0,7/ 1,4/2,7	<15	3,0-3,5	6	20,6	20,0/ 11,8/ 13,5/3,1*	7,9	6,7/33,3* 5,4/2,6/ 2,6/2,7	11	5/5/ 3/11

Restenoserate von 0% (17, 32) sollte die SCORE-Studie diese Daten in einer kontrollierten (aber nicht doppelblinden) Multicenterstudie (13 und 17 mm lange Stents mit 3,0 und 3,5 mm Durchmesser) bestätigen (65). Primärer Endpunkt war TVR, sekundäre Endpunkte RR und MACE nach 6 Monaten. Leider musste diese für 400 Patienten geplante Studie nach 266 Patienten (17 Zentren) im Mai 2001 wegen ernster Komplikationen vorzeitig abgebrochen werden (siehe unten). In den komplikationsfreien Patienten wurde allerdings das Konzept der Hemmung einer Neointimahyperplasie bestätigt: die IVUS-bestimmte Neointimafläche wurde durch den QP2-Stent signifikant von 4,0 auf 1,5 mm² und der Neointima-Volumenindex von 3,02 auf 1,08 mm³/mm reduziert (16, 41).

RAVEL

Nachdem in offenen Pilotstudien (52, 76, 77) das Auftreten einer Restenose nahezu vollständig gehemmt wurde, folgte im September 2001 die Vorstellung der ersten placebokontrollierten, randomisierten Studie mit dem Rapamycin-Stent (60): primärer Endpunkt der RAVEL-Studie war der in-Stent-LL nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren MACE, TVR, RR, in-stent-MLD, „LAS-MLD“ sowie IVUS-Parameter nach 6 Monaten. Der primäre Endpunkt wurde mit einem LL von 0,80 mm vs. -0,01 mm erreicht. Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 3.

TAXUS-I

TAXUS-I ist die erste klinische Anwendung des mit Paclitaxel beschichteten NIR-Stents (19, 66). Primärer Endpunkt dieser Studie war MACE nach 30 Tagen, sekundäre Endpunkte waren MACE sowie QCA- und IVUS-Parameter nach 6 Monaten. 30-Tage-MACE war in beiden Gruppen 0%. Die 6-Monatsdaten sind Tabelle 3 zu entnehmen. Wie in RAVEL war auch in dieser Studie der LL mit 0,71 vs. 0,36 mm signifikant reduziert.

ASPECT

In der ASPECT-Studie (49) wurden 2 unterschiedliche Dosierungen von Paclitaxel untersucht (Tabelle 3). Primärer Endpunkt der Wirksamkeit war die prozentuale Durchmesser-Stenose (DS) sowie der LL nach 6 Monaten, primärer Endpunkt der Sicherheit MACE nach 1 und 6 Monaten. Der primäre Endpunkt wurde sowohl mit der niedrigen Dosis (39 vs. 23% DS) als auch mit der hohen Dosis (39 vs. 14% DS) erreicht. Für die Differenz der beiden Dosisgruppen untereinander (23 vs. 14% DS) fand sich allerdings keine Signifikanz. Gleiches gilt auch für den LL (1,04, 0,57, 0,29 mm). Weitere Ergebnisse siehe Tabelle 3.

ELUTES

In der ELUTES-Studie (14) wurden 4 unterschiedliche Dosierungen von Paclitaxel untersucht (Tabelle 3). Die höchste Dosisdichte von $2,7 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel entspricht mit ihrer Gesamtdosis von $60 \mu\text{g}$ /Stent etwa der Paclitaxel-Dosierung in TAXUS-I. Primäre Endpunkte waren DS, LL und MACE nach 6 Monaten. Mit der höchsten Dosisdichte wurde der primäre Endpunkt für die DS (34 vs. 14%) und für den LL (0,73 vs. 0,10 mm) erreicht, während sich in den niedrigeren Dosisdichten sowohl für die DS (33, 26, 23%) als auch für den LL (0,72, 0,47, 0,47 mm) kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe ergab.

In-Stent-Restenose

Kontrollierte, randomisierte Studien mit antiproliferativ beschichteten Stents bei in-Stent-Restenosen liegen bislang noch nicht vor. Die aus SCORE übriggebliebenen QuaDS-QP2-Stents wurden in 15 Pat. mit in-Stent-Restenose implantiert, die Re-Restenoserate betrug nach 6 Monaten 13,3% und stieg nach 12 Monaten auf 61,5% an (A. Colombo, persönliche Mitteilung). Somit war auch trotz der ca. 47-fach höheren Dosis die Restenoserate nicht 0%. In einer erst kürzlich vorgestellten offenen Untersuchung an 21 Pat. mit dem Paclitaxel-beschichteten V-Flex Plus Stent betrug die Re-Restenoserate 14,3% (9). Für den NIR-Paclitaxel-Stent zeigte sich in TAXUS-III (29 Pat., offenes Register) ein MACE nach 6 Monaten von 17,2%. Für Sirolimus ergab sich in einfachen in-Stent-Restenosen eine Restenoserate von 10%, in komplexeren Fällen kam es jedoch zu einer Reihe von Problemen (P. Serruys, persönliche Mitteilung).

■ Limitationen antiproliferativ beschichteter Stents

Späte Stentthrombosen: ähnlich wie in der Brachytherapie war der Beginn der antiproliferativ beschichteten Stents durch eine inakzeptabel hohe Rate an Gefäßverschlüssen bzw. späten Stentthrombosen gekennzeichnet: in SCORE kam es – trotz eines Referenzgefäßes von 3,57 mm – in der beschichteten Gruppe bei 8/127 Pat. (6,3%) zu einer späten Stentthrombose, in der Kontrollgruppe (Referenzgefäß = 3,51 mm) dagegen bei keinem der 139 Patienten (18, 44, 65). Für die signifikante Erhöhung der 30-Tage-MACE von 0,7 auf 10,2% sind z.T. auch die durch die Polymer-Ringe verursachten Seitenastverschlüsse verantwortlich. Für die 5 Todesfälle in der beschichteten vs. 1 Todesfall in der unbeschichteten Gruppe errechnete sich keine statistische Signifikanz. Insgesamt fand sich kein singulärer Grund für die erhöhte Komplikationsrate, die auch nicht zur

Dauer der für 6 Monate zusätzlich zu ASS vorgeschriebenen Clopidogrelgabe in Beziehung gesetzt werden konnte. Zur Sicherheit wurde empfohlen, die Clopidogrelgabe auf 1 Jahr zu verlängern. Offensichtlich war die Dosierung des 7-Hexanoyltaxols in SCORE mit $4000 \mu\text{g}$ zu hoch, verglichen mit der Paclitaxel-Gesamtdosis von $86 \mu\text{g}$ in TAXUS-I.

Auch in ASPECT waren Stentthrombosen die häufigste Komplikation: wichtig ist zu erwähnen, dass nur 139 der 177 Patienten die Kombination ASS und Clopidogrel bzw. Ticlopidin erhielten, bei 37 Patienten wurde statt des Clopidogrels bzw. Ticlopidins zur Thrombozytenaggregation das Cilostazol (Einnahmedauer jeweils 3 Monate) verwendet. Während unter der Kombination ASS und Clopidogrel/Ticlopidin (Clop in Tabelle 3) keine einzige Stentthrombose auftrat, kam es in der Kombination von ASS und Cilostazol (Cil in Tabelle 3) in der niedrigeren Dosisgruppe (Referenzgefäß 2,93 mm) zu einem, in der höheren Dosisgruppe (Referenzgefäß 2,94 mm) zu drei subakuten Stentthrombosen ($3/12 = 25\%$). In der Kontrollgruppe wurde in beiden Antiaggregationsgruppen keine einzige subakute Stentthrombose beobachtet.

Erfreulicherweise kam es sowohl in TAXUS-I (Referenzgefäß = 2,99 mm, Clopidogrel für 6 Monate) als auch in RAVEL (Referenzgefäß = 2,60 mm, Clopidogrel für nur 2 Monate) zu keinen Stentthrombosen.

Praktische Schlussfolgerungen

Brachytherapie: Das klassische intrakoronare Afterloading ist das erste und bislang einzige interventionelle Verfahren, welches eine signifikante und klinisch relevante Reduktion in der in-Stent-Restenose bewiesen hat. Somit ist die intrakoronare Brachytherapie der in-Stent-Restenose als „evidenzbasierte Medizin“ anzusehen. Auch über mehrere Nachbeobachtungsjahre bleibt der Unterschied zwischen Placebo und Bestrahlung signifikant (5, 80). Bei de-novo-Läsionen hat sich die Brachytherapie aufgrund damals fehlender Kenntnisse über die Bedeutung der Länge einer Strahlenquelle nicht bewährt. Trotz neuer, positiver und ermutigender Ergebnisse bei de-novo-Stenosen dürfte die baldige CE-Zulassung antiproliferativ beschichteter Stents die Brachytherapie von de-novo-Stenosen aus heutiger Sicht erübrigen. Der zukünftige Stellenwert der Brachytherapie bei in-Stent-Restenosen hängt von den Ergebnissen randomisierter Studien mit antiproliferativ beschichteten Stents bei in-Stent-Restenosen ab. Aufgrund erster Daten ist bei den antiproliferativ beschichteten Stents von einer Re-Restenoserate auszugehen, die halb so groß ist wie die in START und INHIBIT. Die

GS-60-Studie soll klären, ob es gelingt, durch höhere Strahlendosen die Re-Restenoserate der Brachytherapie in die Größenordnung der antiproliferativ beschichteten Stents zu bringen.

Antiproliferativ beschichtete Stents: Die Ergebnisse der in Tabelle 3 aufgeführten randomisierten Studien bei de-novo-Stenosen sind überraschend ermutigend – das potentielle Risiko später Stentthrombosen darf dennoch nicht außer Acht gelassen werden. Die Ergebnisse von SCORE und ASPECT zeigen, dass sowohl die Dosis der antiproliferativ beschichteten Substanz als auch die Art der Thrombozytenaggregation eine entscheidende Rolle spielen: wie bei der Brachytherapie ist auch bei antiproliferativ beschichteten Stents eine verstärkte und verlängerte Antiaggregation unabdingbar. Dies könnte unter Alltagsbedingungen zum Problem werden, wenn höhere Dosen appliziert werden (z. B. überlappende Stents) und/oder z. B. eine Clopidogrelallergie auftritt. Bei der heute für antiproliferativ beschichtete Stents praktizierten Dauer der Clopidogrelgabe von 2–6 Monaten ist eine längere Nachbeobachtungsdauer erforderlich. Für Paclitaxel scheint eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu bestehen, offensichtlich sind mindestens 60–80 µg/Stent erforderlich. Ob auch für das Actinomycin-D eine relevante Dosis-Wirkungsbeziehung besteht, wird aus den Ergebnissen der noch in Europa, Brasilien, Australien und Neuseeland laufenden ACTION-Studie mit dem beschichteten Multilink-Tetra-D-Stent (360 Patienten, kontrollierter Vergleich von 2,5 µg/cm² vs. 10 µg/cm²) ersichtlich sein. Die erste Zwischenauswertung war allerdings hinsichtlich des Gesamtergebnisses enttäuschend. Für Rapamycin fehlen noch klinische Studien zur Dosis-Wirkungsbeziehung. Zunächst müssen die bislang vorliegenden Studien in größeren randomisierten Multicenterstudien bestätigt werden (SIRIUS für Rapamycin, 1101 Pat., gleiche Dosis wie in RAVEL, E-SIRIUS mit komplexeren Stenosen; TAXUS-II für Paclitaxel, 537 Pat. mit zwei Freisetzungskinetiken: Teil 1 wie TAXUS-I, Teil 2 mit „moderate release“; TAXUS-IV bis VII: über 2000 Pat. mit de-novo- und in-Stent-Restenosen mit dem Paclitaxel-Express-Stent). Des Weiteren sollten die Ergebnisse von DELIVER (Penta-Achieve-Stent), FREEDOM (Siroliimus bei Diabetes), PRESENT bzw. EVIDENT (Tacrolimus), EMPEROR bzw. DESCEND (Dexamethason), EASTER (17-β-Östradiol) sowie AVAIL (c-myc Antisense-Oligonukleotid) abgewartet werden.

Der Vergleich von RAVEL bzw. TAXUS-I mit ASPECT und ELUTES zeigt, dass der Trägersubstanz wohl eine wichtige Bedeutung zukommt: der Verzicht auf ein Polymer könnte sich in einer erhöhten Restenoserate widerspiegeln.

Da – wie bei der Brachytherapie – die Dosis entscheidend ist und die Breite des therapeutischen

Fensters bislang noch nicht feststeht, muss bei der Implantation mehrerer antiproliferativ beschichteter Stents (lange Stenosen, Bifurkationsstenosen) auf eine sehr exakte Platzierung geachtet werden, um einerseits Medikamentenlücken, andererseits lokale Überdosierungen zu vermeiden. Aus diesem Grunde ist gerade bei den antiproliferativ beschichteten Stents eine verbesserte Sichtbarkeit wünschenswert. Grundsätzlich wäre hierzu ein Goldstent geeignet: nach den ernüchternden angiographischen und klinischen Ergebnissen der InFlow-Gold-Studie (36) war in der NUGGET-Studie die Restenoserate in der NIROYAL-Gruppe zwar ebenfalls erhöht – für den klinischen Verlauf aber unbedeutend (70). Vielleicht gelingt es durch eine weitere Verbesserung des Herstellungsprozesses (3, 12) den Gold-Stent zumindest so inert zu machen, dass er für antiproliferative Beschichtungen geeignet ist (NIRFLEX royal).

Für alle antiproliferativ beschichteten Stents gilt es, folgende Fragen zu beantworten: Wird die Restenose trotz der sehr guten 1-Jahresdaten in RAVEL und 2-Jahresdaten in FIM nur verzögert? Gibt es evtl. Probleme durch die lokale Immunsuppression („Stentocarditis“)? Gibt es vielleicht bisher unbekannte unerwünschte Wirkungen durch etwaige systemische Medikamenteneffekte? Kann die Restenose nicht auch durch Implantation eines unbeschichteten Stents bei gleichzeitiger kurzer systemischer Medikation reduziert werden? Welche klinische Bedeutung besitzt das positive Remodeling mit der (in Analogie zur Brachytherapie) beim Rapamycin-Stent bereits beobachteten Stent-Malapposition (4% in der Kontroll-, 20% in der Rapamycingruppe)? Sind in diesem Zusammenhang selbstexpandierende antiproliferativ beschichtete Stents von Vorteil? Welche Restenoseraten ergeben sich unter „Alltagsbedingungen“ bei erhöhtem Restenoserisiko, wie z. B. in kleinen Gefäßen, langen Stenosen, Bifurkations- und anderen ostialen Stenosen, Hauptstammstenosen, Bypassgefäßen, chronischen Gefäßverschlüssen, in-Stent-Restenosen, insbes. bei Pat. mit Diabetes mellitus und/oder Mehrgefäßerkrankungen? Falls sich auch bei diesen Stenosearten eine „einstellige“ Restenoserate (ohne späte Stentthrombosen!) bestätigen sollte, kann man davon ausgehen, dass sich das praktische Vorgehen in der koronaren Revaskularisation drastisch verändern wird (4, 81) und weniger Patienten einer koronaren Bypassoperation zugeführt werden.

Finanzierung: Die derzeitigen Materialkosten für eine Brachytherapie liegen bei ca. € 2500,-, die Kosten für die antiproliferativ beschichteten Stents sollen evtl. ca. € 2300,- pro Stent betragen. Weder für die Kosten der Brachytherapie noch für die der antiproliferativ beschichteten Stents gibt es derzeit Sonderentgelte. Ob diese Innovationen in die geplanten DRGs aufgenommen werden, ist fraglich. Beim Kos-

tenvergleich beider Methoden ist zu berücksichtigen, dass die Brachytherapie nur bei revaskularisationsbedürftigen in-Stent-Restenosen eingesetzt wird, während die antiproliferativ beschichteten Stents aber grundsätzlich alle Stentimplantationen ersetzen könnten. Eine Beschränkung auf Stenosen mit erhöhtem Restenoserisiko kann aufgrund der jetzigen Studienlage nicht begründet werden und wird auch in Anbetracht des zu erwartenden Patientendruckes nicht möglich sein. Somit ergibt sich für Deutschland folgende Kalkulation: Bei jährlich ca. 25000 revaskularisationsbedürftigen in-Stent-Restenosen (siehe oben) errechnen sich für die Brachytherapie ca. € 62,5 Mio/Jahr. Bei ca. 200 000 PCIs/Jahr und einer

für die antiproliferativ beschichteten Stents anzunehmende gesteigerte Stenstrate von 90% und ca. 1,2 Stents/Patient ergeben sich 216 000 Stents, entsprechend ca. € 500 Mio/Jahr. Nicht einbezogen in diese Kalkulation ist der zu erwartende Anstieg von PCIs bei Patienten mit komplexen Stenosen und Mehrgefäßerkrankungen, die heute noch vorzugsweise operiert werden. Den Fachgesellschaften und Berufsverbänden obliegt es, die Krankenkassen von der Bedeutung dieser Innovationen – in Anbetracht des sich aus der Reduktion von Reinterventionen und Bypassoperationen ergebenden Einsparpotentials – zu überzeugen.

Literatur

- Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, Albiero R, Moussa I, Moses JW (2001) 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* 38:672–679
- Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Köveker G, Karsch KR (1997) Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 96:636–645
- Bayes-Genis A, Camrud AR, Jorgenson M, Donovan J, Shogren KL, Holmes DR, Schwartz RS (2001) Pressure Rinsing of Coronary Stents Immediately Before Implantation Reduces Inflammation and Neointimal Hyperplasia. *JACC* 38:562–568
- Beyar R, Roguin A (2001) The sirolimus coated stent: will the Achilles heel of interventional cardiology finally be cured? *Eur Heart J* 22:2054–2057
- Condado JA, Lansky AJ, Saucedo J, Caldera C, Fadoul M, Gurdiel O, Waksman R (2000) Five Year Clinical and Angiographic Follow-Up after Intracoronary 192-Iridium Radiation Therapy. *Circulation* 102:II–750
- Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF (1997) Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 96:727–732
- Creel CJ, Lovich MA, Edelman ER (2000) Arterial Paclitaxel Distribution and Deposition. *Circ Res* 86:879–884
- Cutlip DE, Baim DS, Ho KKL, Popma JJ, Lansky AJ, Cohen DJ, Carrozza JP, Chauhan MS, Rodriguez O, Kuntz RE (2001) Stent Thrombosis in the Modern Era. A Pooled Analysis of Multicenter Coronary Stent Clinical Trials. *Circulation* 103:1967–1971
- De Scheerder I, Huang Y, Dens J, Wang L, Desmet W (2001) Treatment of In-Stent Restenosis Using Paclitaxel Eluting Stents: A Single Centre Pilot Trial. *Circulation* 104:II–742
- Dietz R, Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Tebbe U (2001) Positionspapier zur Intrakoronaren Brachytherapie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung, bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie. *Z Kardiol* 90:875–880
- Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, Groothuis AR, Bornstein DA, Kamath KR, Palasis M, Yang D, Nott SH, Rogers C (2000) Neointimal Thickening After Stent Delivery of Paclitaxel: Change in Composition and Arrest of Growth Over Six Months. *J Am Coll Cardiol* 36:2325–2332
- Edelman ER, Seifert P, Groothuis A, Morss A, Bornstein D, Rogers C (2001) Gold-Coated NIR Stents in Porcine Coronary Arteries. *Circulation* 103:429–434
- Eeckhout E, Roguelov C, De Benedetti E, Coucke P, Silber S, Colombo A, Heuer H, Kuck KH, Schofer J, Bonan R (2001) Treatment of in-stent-restenosis by combining cutting balloon angioplasty and vascular brachytherapy: a report from the RENO registry. *Eur Heart J* 22:390
- 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 (2001) Local Drug Delivery to Inhibit Coronary Artery Restenosis. Data from the ELUTES (EvaLUation of pacliTaxel Eluting Stent) Clinical Trial. *Circulation* 104:II–416
- Gregory CR, Huie P, Billingham ME, Morris RE (1993) Rapamycin inhibits arterial intimal thickening caused by both alloimmune and mechanical injury. Its effect on cellular, growth factor, and cytokine response in injured vessels. *Transplantation* 55:1409–1418
- Grube E, Lansky AJ, Reifart N, Fajadet J, DiSciascio G, DiMario C, Hauptmann K, Colombo A, Bach R, Silber S (2002) SCORE 6 mo Angiographic Results: Improved Restenosis In Patients Receiving the QUADDS-QP2 Drug-Eluting Stent Compared with the Control, Bare Stents. *JACC* 39: Nr. 5, 59A
- Grube E, Gerckens U, Rowold S, Müller R, Selbach G, Stamm J, Staberock M (2001) Inhibition of In-Stent Restenosis by the Quanam Drug Eluting Polymer Stent; Two Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 37:74A

18. Grube E, Hauptmann K, Colombo A, DiSciascio G, Silber S, Bach R, DiMario C, Reifart N, Fajadet J (2002) SCORE Trial Interim Safety Results: Despite Efficacy, Late Stent Thrombosis with the QuaddS-QP2 Stent. *JACC* 39: Nr. 5, 38A
19. Grube E, Silber S, Hauptmann KE (2001) TAXUS I: Prospective, Randomized, Double-Blind Comparison of NIRx™ Stents Coated with Paclitaxel in a Polymer Carrier in De Novo Coronary Lesions Compared with Uncoated Controls, *Circulation* 104:II-463
20. Gunn J, Cumberland D (1999) Stent coatings and local drug delivery. *Eur Heart J* 20:1693-1700
21. 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 (2001) The STING Study Final Results. *Circulation* 104:II-703
22. Hamm CW (2001) A Multicenter, Randomized Trial Comparing Silicon Carbide Coated Stents with Stainless Steel Stents in Acute Coronary Syndrome (TRUST Study). *Circulation* 104:II-464
23. Hehrlein C, Kollum M, Arab A, Kamencic H, Metz J (1999) Increased Apoptotic Cell Death in the Neointima after Stent-Based Vascular Irradiation: Role of Radiation-Induced Apoptosis for Restenosis Reduction. *J Intervent Cardiol* 12:299-304
24. Heldman AW, Cheng L, Jenkins M, Heller PF, Kim DW, Ware Jr M, Nater C, Hruban RH, Rezai B, Abella BS, Bunge KE, Kinsella JL, Sollott SJ, Lakkata EG, Brinker JA, Hunter WL, Froehlich JP (2001) Paclitaxel Stent Coating Inhibits Neointimal Hyperplasia at 4 Weeks in a Porcine Model of Coronary Restenosis. *Circulation* 103:2289-2295
25. Heller LI, Shemwell KC, Hug K (2001) Late Stent Thrombosis in the Absence of Prior Intracoronary Brachytherapy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 53:23-28
26. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schröder S, Heinle H, Karsch KR (2000) Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol* 35:1969-1976
27. Herdeg C, Oberhoff M, Karsch KR (1998) Antiproliferative stent coatings: Taxol and related compounds. *Semin Intervent Cardiol* 3:197-199
28. Ho KKL, Cutlip DE, Cohen DJ, Chaudhan MS, Lanoue AS, Rizzitano CM, Schmidt JM, Ho SK, Kuntz RE (2000) The Incidence of Late Stent Thrombosis Without the Use of Brachytherapy. *J Am Coll Cardiol* 35:77A
29. Hoffmann R, Jansen C, König A, Haager PK, Kerckhoff G, vom Dahl J, Klaus V, Hanrath P, Mudra H (2001) Stent design related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries. *Eur Heart J* 22:2007-2014
30. Hoffmann R, Mintz GS (2000) Coronary in-stent restenosis predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 21:1739-1749
31. Höher M, Kotzerke J, Wöhrle J, Wohlfrom M, Grebe O, Hanke H, Kochs M (2001) 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* 22:Suppl 5
32. Honda Y, Grube E, de la Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ (2001) Novel Drug-Delivery Stent. Intravascular Ultrasound Observations From the First Human Experience With the QP2-Eluting Polymer Stent System. *Circulation* 104:380-383
33. Hou D, Rogers PI, Toleikis PM, Hunter W, March KL (2000) Intrapericardial Paclitaxel Delivery Inhibits Neointimal Proliferation and Promotes Arterial Enlargement After Porcine Coronary Overstretch. *Circulation* 102:1575-1581
34. Ikeno F, Carter AJ (2001) Will There Always Be an Edge to Radiation for the Prevention of Restenosis? *Cathet Cardiovasc Intervent* 54:49-50
35. Kalaria VG, Ling FS (2001) Late Stent Thrombosis Without Antecedent Brachytherapy: Confirmation and Treatment With Rheolytic Thrombectomy. *Cathet Cardiovasc Intervent* 53:243-247
36. Kastrati A, Schömig A, Dirschinger J, Mehilli J, von Welsch N, Pache J, Schühlen H, Schilling T, Schmitt C, Neumann FD (2000) 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* 101:2478-2483
37. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F-J (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 30:1428-1436
38. Kingston DGI (1991) QP2. *Pharmac Ther* 52:1-34
39. Kuntz RE, Speiser B, Joyal M, Bonan R, Arseneault A, Neiss G, Cox D, Kirsch M, Laskey W, Suntharalingam M, Wilmer C, Brown C, Schwaibold F, Silber S, von Rottkay P, Fischman D, Savage M, Pocock S, Abdalla M for the Beta-Cath™ System Trial Investigators (2000) 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
40. 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 (2000) 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* 102:II-669
41. Lansky AJ, Reifart N, Fajadet J, DiSciascio G, DiMario C, Hauptmann K, Colombo A, Bach R, Silber S, Grube E (2002) Effects of the QUADDS-QP2 Drug-Eluting Stent Extend Beyond the Targeted Area into Adjacent Non-Stented Zones: Results of the SCORE Trial, *JACC* 39: Nr. 5, 26A
42. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong C, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE (2001) Localized Intracoronary Gamma-Radiation Therapy to Inhibit the Recurrence of Restenosis after Stenting. *N Engl J Med* 344:250-256
43. Li A, Wang R, Yu C, Suntharalingam M (2000) Beta Versus Gamma for Catheter-Based Intravascular Brachytherapy: Dosimetric Perspectives in the Presence of Metallic Stents and Calcified Plaques. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 46:1043-1049
44. Liistro F, Colombo A (2001) Late acute thrombosis after paclitaxel eluting stent implantation. *Heart* 86:262-264
45. Linnemeier TJ (2001) Radiation and Late Thrombosis: Issues, Facts, and Solutions. *Cathet Cardiovasc Intervent* 54:219-220
46. Mannebach H, Hamm Ch, Horstkotte D (2001) 17. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Z Kardiol* 90:665-667
47. Miyamoto T, Araki T, Hiroe M, Marumo F, Niwa A, Yokoyama K (2001) 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* 54:301-308

48. Murphy JG (2001) A monk's prayer: O Lord what is the answer to in-stent restenosis? Commentary on the TRAPIST Study. *Eur Heart J* 22:1847-1849
49. 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 (2001) The Clinical Effectiveness of Paclitaxel-Coated Coronary Stents for the Reduction of Restenosis in the ASPECT-Trial. *Circulation* 104:II-464
50. 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 (2000) Inhibition of restenosis with extramitochondrial radiotherapy; Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trail (PREVENT). *Circulation* 102:951-958
51. Reilly JP, Grise MA, Mehran R, Lansky AJ, Jani S, Casterella PJ, Popma JJ, Negoita M, Massullo V, Tripuraneni P, Teirstein PS (2001) SCRIPPS II: A Pilot Trial of Localized Radiation Therapy (Brachytherapy) to Inhibit Restenosis after Stenting. *Circulation* 104:II-546
52. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, van den Brand MJB, van der Giessen WJ, de Feijter PJ, Serruys PW (2001) Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent. First European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 22:2125-2130
53. Rogers C, Groothuis A, Toegel G, Stejskal E, Kamath KR, Seifert P, Hesselberg S, Delaney R, Edelman ER (2000) Paclitaxel Release from Inert Polymer Material-Coated Stents Curtails Coronary In-Stent Restenosis in Pigs. *Circulation* 102:II-566
54. Rowinsky EK, Donehower RC (1995) Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 332:1004-1014
55. Rubin P, Soni A, Williams JP (1999) The Molecular and Cellular Biologic Basis for the radiation treatment of benign proliferative diseases. *Semin Radiat Oncol* 9:203-214
56. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB (1979) Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol. *Nature* 277:665-667
57. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, Meier B, Turi ZG, Hess OM (2001) Decreased Rate of Coronary Restenosis after Lowering of Plasma Homocystein Levels. *NEJM* 345:1593-1600
58. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ (2001) 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* 22:1938-1947
59. Serruys PW, Kay IP (2000) I Like the Candy, I Hate the Wrapper. The 32P Radioactive Stent. *Circulation* 101:3-7
60. Serruys PW, Morice MC, Sousa JE, Fajadet J, Perin M, Ben Hyashi E, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Bode C (2001) 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. *EJH* 22:484 (abstr)
61. Signore PE, Machan LS, Jackson JK, Burt H, Bromley P, Wilson JE, McManus BM (2001) Complete Inhibition of Intimal Hyperplasia by Perivascular Delivery of Paclitaxel in Balloon-injured Rat Carotid Arteries. *J Vasc Interv Radiol* 12:79-88
62. 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 (2002) Improved Outcome with Longer Radiation Sources: Final Results of the RENO registry in 1098 Patients. *JACC* 39: Nr. 5, 14A
63. Silber S, Brockhoff C, Doerr R, Mügge A, Krischke I, v. Rottkay P (2001) Notwendigkeit für die einjährige Gabe von Clopidogrel zur Vermeidung später Stentthrombosen nach intrakoronarer Brachytherapie: Erste Ergebnisse des Deutschen IST-Registers. *Z Kardiologie* 90:34
64. Silber S, für die START-Studienteilnehmer: Die START-Studie. *Z Kardiologie* 89:185
65. Silber S, Grube G, Fitzgerald P (2002) The Quanam QUADDS-QP2 Stent. Buchkapitel in: *Handbook of Coronary Stents*, 4. Ausgabe. Herausgeber: Serruys PW und Rensing BJ; Martin Dunitz Publishers Ltd, London, 343-347
66. Silber S, Grube G (2002) The Boston Scientific antiproliferative, Paclitaxel eluting stents (TAXUS). Buchkapitel in: *Handbook of Coronary Stents*, 4. Ausgabe, Herausgeber: Serruys PW und Rensing BJ; Martin Dunitz Publishers Ltd, London, 311-319
67. Silber S, Krischke I, Schön N, Tourlakidou S, Seidel N (2001) Prevention of nickle release does not prevent in-stent restenosis. *Eur Heart J* 22:281 (Abstract suppl)
68. Silber S, Krischke I, Tourlakidou S, v. Rottkay P, Schneider A, Bauer A (2001) Kombinierte Anwendung von Brachytherapie und Cutting-Balloon zur Therapie rezidivierender In-Stent-Restenosen. *Z Kardiologie* 90:313
69. Silber S, Lansky A, Mehran R, Crocker I, Teirstein P, Bass TH, Bonan R (2001) Verbesserung des Ergebnisses einer intrakoronaren Strahlentherapie bei In-Stent-Restenose durch längere Strahlenquellen bei gleicher Läsionslänge: Vergleich von START-30 mit START-40. *Z Kardiologie* 90:218 (Suppl 2)
70. Silber S, Reifart N, Morice M-C, vom Dahl J, Benit E, Hauptmann KE, Sousa JE, Webb J, Kaul U, Chan C (2001) The NUGGET trial (NIR Ultimate Gold-Gilded Equivalency Trial): 6 months post-procedure safety and efficacy results. *Circulation* 104:II-623
71. Silber S, Seidel N, Schön N, Mühling H, Krischke I, Naser K (2000) Beeinflusst die Strebendicke das Ausmaß der in-Stent Restenose? *Z Kardiologie* 89: 295
72. Silber S, Serruys PW, Bonnier J, Urban P, Wijns W, Vandormael M, Dörr R, Sianos G, Burette B, Dries W (2001) Die Lernkurve bei intrakoronarer Brachytherapie und ihr Einfluß auf das angiographische 6 Monats-ergebnis: endgültige Ergebnisse der Europäischen BRIE (Beta Radiation In Europe)-Studie. *Z Kardiologie* 90:219 (Suppl 2)
73. Silber S, von Rottkay P, Gielow A, Schneider A, Bauer A, Schöfer H (1998) Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. *Herz* 23: 380-393
74. Silber S, von Rottkay P, Lössl L, Schneider A, Seidel N, Tourlakidou S, Krischke I, Gefler B, Naser K, Bauer A (2001) Sicherheit und Durchführbarkeit der intrakoronaren Brachytherapie mit dem Novoste-System im Rahmen von internationalen Multi-center-Studien. *Z Kardiologie* 89:323-329
75. Sollott SJ, Cheng L, Pauly RR, Jenkins GM, Monticone RE, Kuzuya M, Froehlich JP, Crow MT, Lakatta EG, Rowinsky EK, Kinsella JL (1995) Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J Clin Invest* 95:1869-1876
76. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AS, Feres F, Pinto IMF, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AGMR, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW (2001) Lack of Neointimal Proliferation After Implantation of Sirolimus-Coated Stents in Human Coronary Arteries. *Circulation* 103: 192-195

77. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AGMR, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW (2001) Sustained Suppression of Neointimal Proliferation by Sirolimus-Eluting Stents. One-Year Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow-Up. *Circulation* 104:2007–2011
78. Suzuki T, Kopia G, Hayashi SI, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, Klugherz BD, Papandreou G, Narayan P, Leon MB, Yeung AC, Tio F, Tsao PS, Falotico R, Carter AJ (2001) Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine Coronary Model. *Circulation* 104:1188–1193
79. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB (1997) Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 336:1697–1703
80. 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 (2000) Three-Year Clinical and Angiographic Follow-up After Intracoronary radiotherapy. Results of a Randomized Clinical Trial. *Circulation* 101:360–365
81. Teirstein PS (2001) Living the Dream of No Restenosis. *Circulation* 104:1996–1998
82. Van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR Jr, Ellis SG, Topol EJ (1996) Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 94:1690–1697
83. Van der Giessen WJ, Regar E, Harteveld 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 (2001) “Edge Effect” of 32P Radioactive Stents Is Caused by the Combination of Chronic Stent Injury and Radioactive Dose Falloff. *Circulation* 104:2236–2241
84. 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 (2001) Endoluminal Beta-Radiation Therapy For The Prevention Of Coronary Restenosis After Balloon Angioplasty. *N Engl J Med* 344:243–249
85. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, Rutishauser W (1997) Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 95:1138–1144
86. 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 (2000) 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* 35:83A
87. Waksman R, Ajani AE, Kim HS, Claus D, Taffe M, Deible R, Pinnow E, Wu H, Lindsay J (2001) 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* 104:II-577
88. 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 (2001) 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* 103:2332–2335
89. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB (2000) Late Total Occlusion After Intracoronary Brachytherapy for Patients With In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 36:65–68
90. Waksman R, Elsayyad S, Mehran R, White RL, Chan RC, Rosales O, Bhargava B, Deible R, Pursler A, Rosales O, Okubagzi P, Lansky AJ (2000) High Dose Intracoronary Gamma Radiation for Patients with Diffuse In-Stent Restenosis. *Circulation* 102:II-667
91. Waksman R, Raizner A, Lansky AJ, Yeung AC, Vandertie LJ, Teirstein PS (2000) Beta Radiation to Inhibit Recurrence of In-Stent Restenosis: Study Design, Device and Dosimetry Details of the Multicenter Randomized Double Blind Study. *Circulation* 102:II-667
92. Waksman R (2001) The SVG-WRIST trial, Symposiumreferat, 50. Jahrestagung des ACC, Orlando, FL
93. Waksman R (2000) The LONG-WRIST trial. Symposiumreferat, 49. Jahrestagung des ACC, Anaheim, CA
94. 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 (2000) Intracoronary γ -Radiation Therapy After Angioplasty Inhibits Recurrence in Patients With In-Stent Restenosis. *Circulation* 101:2165–2171
95. Wu K, Leighton JA (2001) Paclitaxel and Cell Division. *N Engl J Med* 344:815