

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln

Klinik III für Innere Medizin

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. E. Erdmann

Verlaufskontrolle diffuser Instent-Stenosen nach intrakoronarer Brachytherapie mit
Rhenium-188

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Susanne Theresa Breuer

aus **Würselen**

Promoviert am: 22.09.2010

Dekan: Universitätsprofessor Dr. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. M. Baer
2. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. J. Brunkwall

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. med. F. M. Baer
Dr. med. T. Schneider

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, den 17.10.09

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden von mir aus den Patientendokumentationen des Zentrums für Innere Medizin der Universität zu Köln Klinik III für Innere Medizin entnommen.

Die Untersuchungen und Auswertungen der Koronarangiographie erfolgte im Herzkatheterlabor der Klinik III für Innere Medizin der Universität zu Köln (Direktor: Universitätsprofessor Dr. E. Erdmann).

Die Auswertung des Datenmaterials wurde vom mir unter Anleitung von Professor Dr. F. M. Baer durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit Hilfe der Programme SPSS und Excel erstellt.

Gedruckt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität
zu Köln 2010

Print Point
Berrenrather Str. 210
50937 Köln

Für Mama, Papa, Xenia, Philipp und Ümit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	6
1.1 Koronare Herzerkrankung	6
1.2 Koronare Revaskularisationsmaßnahmen	7
1.3 Restenose	9
1.3.1 Definition	9
1.3.2 Pathophysiologie der Restenose	9
1.4 Instent-Stenose	13
1.5 Therapieansätze	15
1.5.1 Medikamentöse Therapie	15
1.5.2 Mechanische Therapie	15
1.5.3 Gefäßstützen (Stents)	16
1.5.4 Medikamentenbeschichtete Stents	17
1.5.5 Vaskuläre Brachytherapie	18
1.5.5.1 Wirkungsmechanismus	20
1.5.5.2 Isotope und Strahlenart	20
1.5.5.3 Applikationssysteme	21
1.6 Zielsetzung der Arbeit	24
2. Patienten und Untersuchungsmethoden	25
2.1 Patienten	25
2.1.1 Einschlusskriterien	26
2.1.2 Ausschlusskriterien	28
2.1.3 Diagnostik	29
2.2 Methoden	30
2.2.1 Durchführung	30
2.2.2 Intravasale Bestrahlung	32
2.2.2.1 Rhenium	32
2.2.2.2 Gewinnung von Rhenium	34
2.2.2.3 Bestrahlungsplan	37
2.2.3 Quantitative Koronaranalyse (QCA)	38
2.2.4 Behandlungserfolg	40
2.3 Strahlenschutz	41
3. Ergebnisse	42

3.1 Statistische Ergebnisse	42
3.1.1 Patientencharakteristik	43
3.1.2 Risikoprofil	44
3.1.3 Charakteristika der Instent-Stenose	46
3.1.4 Stenoselokalisierung	47
3.1.5 Quantitative Koronaranalyse	53
3.2 Vergleich des Brachytherapiekollektivs und Kontrollkollektivs	56
3.2.1 Zielgefäßrevaskularisation (TVR)	56
3.2.2 Restenosehäufigkeit	56
3.3 Restenosehäufigkeit in Abhängigkeit von klinischen Parametern	59
3.4 Restenosehäufigkeit in Abhängigkeit von morphologischen Parametern	62
4. Diskussion	64
4.1 Unerwünschte Wirkungen der Brachytherapie	67
4.1.1 Kanteneffekte	67
4.1.2 Späte Stentthrombose	68
4.2 Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich zur allgemeinen Studienlage	70
4.2.1 Brachytherapiestudien mit unterschiedlichen Isotopen	71
4.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit Rhenium 188 Studien	73
4.3 Einflussfaktoren auf die Restenoserate	74
4.3.1 Patientenbezogene und interventionsbezogene Faktoren	74
4.3.2 Morphologische Einflussfaktoren	76
4.4 Therapie der Instent-Stenose	77
4.4.1 Medikamente freisetzende Stents (Drug Eluting Stents)	77
4.4.2 Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu der Brachytherapie	78
4.5 Limitationen	81
4.6 Ausblick	82
5. Zusammenfassung	83
6. Literaturverzeichnis	85
7. Anhang	96
7.1 CCS-Klassifikation der Angina-Pectoris nach AHA/ACC	96
8. Lebenslauf	97

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
Atm	Atmosphäre
AP	Angina Pectoris
BERT	Beta Energy Restenosis Trial
BOAT	Balloon versus Optimal Atherectomy Trial
Bq	Bequerell
Beta-cath	Studien mit dem Beta-Cath-System
Beta-WRIST	WRIST-Folgestudie mit Betastrahlenquelle
CAVEAT	Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DES	Drug-Eluting-Stents
DRD	Distal Reference Diameter
DNA	Desoxyribunukleinsäure
Et al	et altera (und andere)
ECRIS II	EndoCoronary-Rhenium-Irradiation- Study
Fr	French
Gy	Gray
IST-Registry	Intrakoronare StrahlenTherapie-Register
INHIBIT	Beta Radiation to INHIBIT Recurrence of Instent-restenosis
ISR	Instent-Restenose
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
ISAR- DESIRE	The Intracoronary Stenting or Angioplasty for restenosis Reduction-Drug-eluting Stents for In-Stent Restenosis trial
i. v	intravenös

IE	Internationale Einheiten
KM	Kontrastmittel
Kev	Kiloelektronenvolt
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	linke Koronararterie
LONG-WRIST	WRIST-Folgestudie bei längeren Stenosen
LONG-WRIST HD	WRIST-Folgestudie bei längeren Stenosen mit höherer Dosis
MLD	Minimal Lumen Diameter
MACE	Major Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
Nacl	Natriumchlorid
NK	Nachkontrolle
P-23	Phosphor 23
QCA	Quantitative Koronaranalyse
RAVEL	Randomized Study with the Sirolimus eluting Verocity Balloon-Expandable Stent
Re	Rhenium
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus (der linken Koronararterie)
SRIPPS	Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting
RENO	European surveillance REgistry with the Novoste Beta-Cath™ system
SD	Standardabweichung
START	Stents And Radiation Therapy
SVG	Saphenous-Vein Bypass Graft
Sr	Strontium
TROPICAL-Studie	A multicenter, non-randomised Study of the Cypher Sirolimus-Eluting Stent in the Treatment of Patients with an Instent Restenotic Native Coronary Artery Lesion

TVR	Target Vessel Revascularisation
TLR	Target Lesion Revascularisation
VBT	Vaskuläre Brachytherapie
W	Wolfram
WRIST	Washington Radiation for Instent Restenosis Trial
WRIST 12	WRIST-Folgestudie mit prolongierter Thrombozytenaggregationshemmung

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

In den zivilisierten Ländern stellt die koronare Herzerkrankung die häufigste Todesursache dar.

Im Jahre 2002 sind laut statistischem Bundesamt 46,8% der Todesfälle auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführen, wobei die KHK den größten Anteil ausmachte. Sie führten bei mehr als 94.000 Menschen zum Tod, von denen 8,2% einem Herzinfarkt erlagen.

Die koronare Herzerkrankung stellt die Manifestationsform der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen dar. Es kommt zu einer fortschreitenden Stenosierung des Gefäßlumens, die zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal führen kann. Die KHK tritt in verschiedenen Formen in Erscheinung. Diese reichen von einem asymptomatischen Verlauf, so genannte stumme Ischämien, wie sie bei älteren Patienten und Diabetikern auftreten können bis hin zu symptomatischen Verlaufsformen, mit dem Bild des akuten Koronarsyndroms (14;30).

Der komplette Verschluss des Gefäßes bildet das morphologische Korrelat des Herzinfarkts. Die wichtigsten Risikofaktoren stellen die arterielle Hypertonie, Lipidstoffwechselstörung, Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie familiäre Disposition dar. Pathophysiologisch liegt der Koronarstenose initial eine Endothelläsion zu Grunde. Mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen haften Makrophagen und T-Lymphozyten an der Gefäßwand an und wandern in die Intima. Aus der Endothelläsion entsteht die arteriosklerotische Frühläsion, die aus durch Aufnahme von Lipiden zu Schaumzellen umgewandelten Makrophagen, glatten Muskelzellen und T-Lymphozyten besteht. Aus diesem intimalen Komplex, den so genannten „fatty streaks“ entwickelt sich unter Einwanderung von weiteren Zellen die Intermediärläsion, eine fibrösfettige Plaque, bestehend aus einer durch proliferierte Muskelzellen gebildeten fibrösen Matrix mit Kollagen und Proteoglykanen. Als Zeichen der fortgeschrittenen arteriosklerotischen Veränderung kommt es unter weiterer Proliferation und Migration glatter Muskelzellen zur Bildung einer fibromuskulären Plaque. Dieser auch als Spätläsion gekennzeichnete Komplex birgt

die Gefahr in sich, aufzubrechen und damit den Boden für eine das Gefäß komplett verschließende Thrombosierung zu ebnet.

1.2 Koronare Revaskularisationsmaßnahmen

Eine Revaskularisation ist chirurgisch, durch die Bypassoperation und auf interventionellen Weg durch Katheterverfahren möglich (92).

Bei der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) wird das verengte Gefäß durch einen Ballon, der über einen Führungsdraht eingebracht und entfaltet wird, aufgedehnt. Das Ziel der PTCA ist die Wiederherstellung eines suffizienten Blutflusses im Koronargefäß. Durch sich ständig verbessernde Techniken und antiaggregatorischer Therapie ist die PTCA erfolgreicher und komplikationsärmer geworden. Die Rate schwerer Komplikationen wie akute Thrombembolien und Gefäßrupturen konnte unter 1% gesenkt werden (15;16). Die Akuterfolgsrate liegt bei über 90%. Allerdings geht diese Methode je nach Stenosekriterium und Kontrollzeitpunkt mit einer Restenosehäufigkeit von bis zu 80 % einher (8;50).

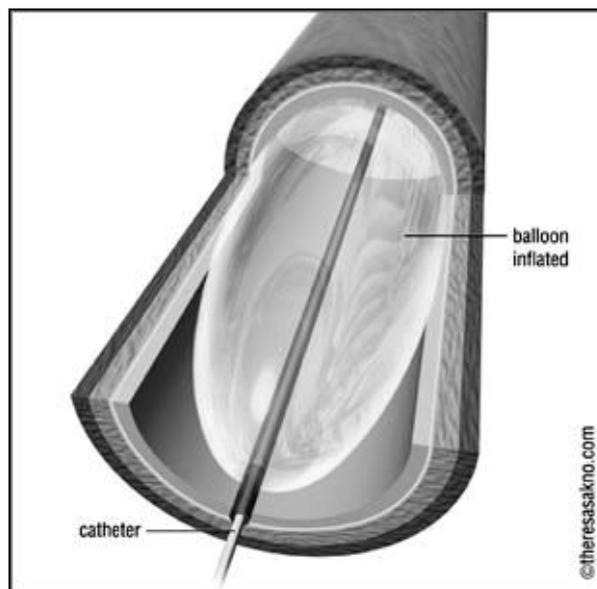


Abb.1: Darstellung eines Angioplastieballons in einer Stenose eines Herzkranzgefäßes
(Copyright: Theresa Sakno, B.Sc.BMC I Medical Illustrator)

1.3 Restenose

1.3.1 Definition

Als Restenose bezeichnet man eine Wiedereinengung eines zuvor dilatierten Gefäßes über 50 Prozent, die am häufigsten innerhalb des ersten halben Jahres nach erfolgreicher PTCA entsteht.

1.3.2 Pathophysiologie der Restenose

Die Ursachen der Restenoseentwicklung in einem zuvor dilatierten Gefäßsegment liegen neben der Progression der arteriosklerotischen Plaque in den Folgen der Ballonangioplastie. Durch die PTCA wird die Gefäßwand verletzt, wodurch überschießende Reparaturvorgänge in der Gefäßwand initiiert werden, die letztlich in einer Intimahyperplasie mit erneuter Lumeneinengung resultieren.

Die Restenose unterscheidet sich histologisch von der ursprünglichen Läsion. Bestandteil der arteriosklerotischen Plaques stellen hauptsächlich Makrophagen bzw. Schaumzellen sowie Lipide und nekrotische Areale dar, während die restenotische Läsion durch Formation glatter Gefäßmuskelzellen und Extrazellulärmatrix gebildet wird (13).

Die durch die Ballonangioplastie hervorgerufenen Restenosemechanismen, sind im Einzelnen: der elastische Recoilmechanismus (elastic recoil), das konstriktive Remodeling sowie die Intimahyperplasie.

Unter dem elastischen Recoilmechanismus versteht man die elastischen Rückstellkräfte, die innerhalb von Stunden nach erfolgter PTCA den initial erreichten Lumengewinn verringern und somit zu einer Frühstenose führen (55).

Remodeling meint eine Änderung des Gefäßwandumfanges. Vasculäres Remodeling wurde erstmals von Glagov et al untersucht, der beobachtete, dass Arterien durch arteriosklerotische Plaques ihren Diameter vergrößerten. Durch dieses so genannte positive Remodeling wurde der Lumenverlust kompensiert (25). Negatives Remodeling, wie es nach Ballondilatation vorkommt, hingegen beschreibt eine Verkleinerung des Gefäßumfanges. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Es wird eine perivaskuläre Fibrose, an der adventitielle Myofibroblasten beteiligt sind, apoptotische Vorgänge sowie Veränderung des

Vasomotorentonus diskutiert (77;84). Das Phänomen des negativen Remodelings wird in erster Linie für den späten Lumenverlust, d.h die Wiederverengung des Gefäßes mehr als 30 Tage nach PTCA verantwortlich gemacht (39). Der dritte zur Restenose führende Mechanismus ist die intimale Hyperplasie bzw. intimale Proliferation. Sie entsteht durch den Prozess, der durch Differenzierung, Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in die Intima sowie extrazelluläre Matrixbildung charakterisiert und als Antwort des Gefäßsystems auf das durch die Ballondilatation hervorgerufene Gefäßwandtrauma, zu verstehen ist (2). Sie kann in die Stadien der Thrombose, Heilung sowie Proliferation eingeteilt werden. Eingeleitet wird der Prozess durch die Ballondilatation, die eine Kompression sklerotischer Plaques in die Gefäßwand sowie Verletzung der verschiedenen Wandschichten mit Freilegung von thrombogenen Strukturen bewirkt. Durch die darauf folgende Plättchenaggregation kommt es zur Bildung eines wandständigen Thrombus, der zu einer erneuten Lumeneinengung führt (6).

Die Gefäßverletzungen reichen von oberflächlichen Läsionen bis hin zu tiefen Rissen in die Media und Adventitia (94). Im Fall eines tiefen Einrisses kann sich das dabei entstehende Dissektat zu einem das Gefäß vollständig okkludierenden Thrombus entwickeln. Auf die Phase der Thrombusbildung, die in der Regel nach 24 Stunden abgeschlossen ist, folgt die Phase der Heilung, in der es zur Reendothelialisierung und Leukozyteninfiltration kommt. Aus dem wandständigen Thrombus werden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die mitogen und vasokonstriktorisch wirken. Es handelt sich dabei im Einzelnen um Thromboxan, Serotonin, Angiotensin II, Interleukin 1 und die Wachstumsfaktoren PDGF (platelet-derived growth faktor), FGF (fibroblast growth factor) und TGF (transforming growth factor). Durch die Ausschüttung der chemotaktischen Faktoren kommt es zur Einwanderung von Makrophagen und Lymphozyten, die durch Freisetzung fibrinolytischer Enzyme einerseits den Thrombus abbauen und andererseits zusammen mit den Thrombozyten durch Freisetzung weiterer Wachstumsfaktoren, die dritte Phase der Intimaproliferation einleiten. Diese beinhaltet die Proliferation und Migration von Myofibroblasten bzw. glatten Gefäßmuskelzellen, die innerhalb der ersten drei Tage mit Vermehrung der Zellen in der Media beginnt und sich in einer Migration durch die Lamina elastica interna in die Intima ab der ersten Woche fortsetzt. Die glatten Gefäßmuskelzellen machen dabei eine phänotypische Transformation von ihrem eigentlichen kontraktilen Status zu einem proliferativ

synthetischen Status durch, in welchem sie in der Intima vermehrt Extrazellulärmatrix bilden (10). Glatte Gefäßmuskelzellen sowie Extrazellulärmatrix bilden die Hauptbestandteile der Neointima, was nach Wochen zu einer erneuten Lumenreduktion führt. Zusätzlich zu dem Prozess der Intimaproliferation wird die Restenosebildung begünstigt durch die Tatsache, dass das Endothel innerhalb der Stenose funktionell inkompetent ist und daher weniger vasodilatierende und thrombozyteninhibierende Substanzen, wie Prostazyklin (PGI₂, EDRF (endothelium derived relaxing factor) sowie NO (Stickoxid) freisetzt werden (13;72).

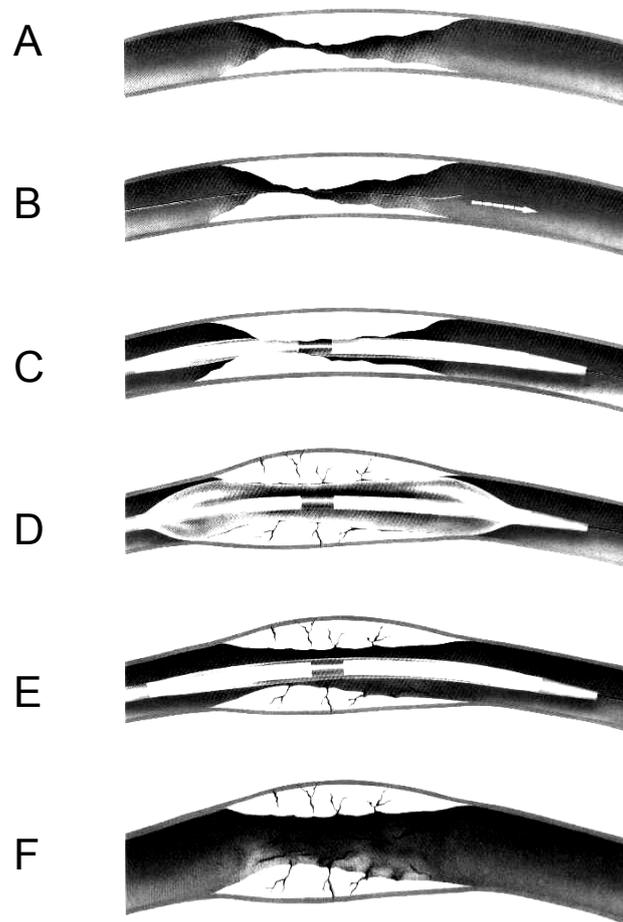


Abb.2: Gefäßwandverletzungsmechanismen nach Angioplastie A: Stenose, B-C: Einführen des Ballonkatheters, D: Plaquekompression durch Entfaltung des Ballonkatheters, E: Plaquebruch mit Fraktur, F: erweitertes Lumen nach Ballondilatation
(Copyright: Schweizer Herzstiftung e.V.)

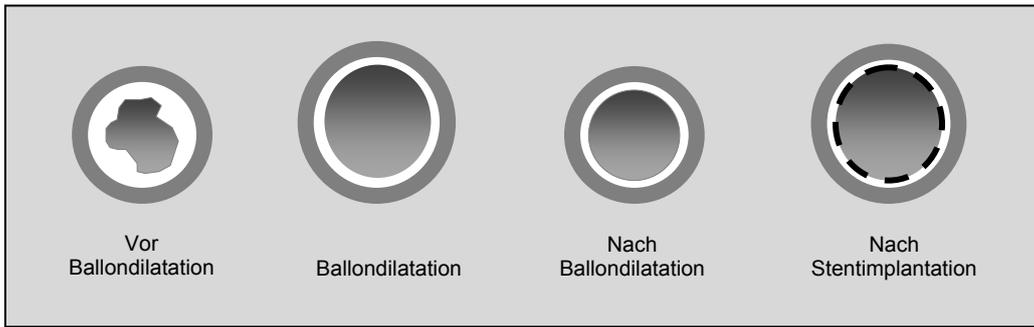


Abb.3: Elastischer Rückstellmechanismus nach alleiniger Dilatation.
Durch Stentimplantation wird der Mechanismus verhindert.

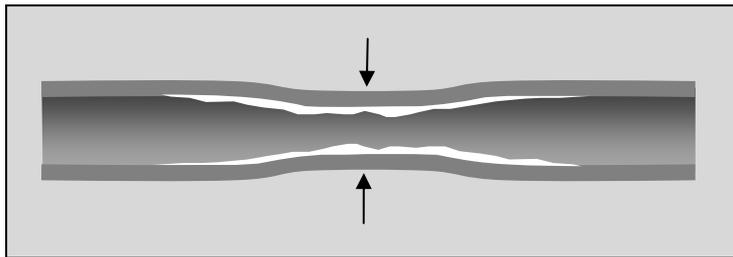


Abb.4: negatives Remodeling

1.4 In-stent-Stenose

Mit der Einführung des Stents in die interventionelle Kardiologie konnten zwar die Restenoseraten im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation gesenkt werden. Allerdings stellt sich auch bei dieser Methode das Problem einer Wiederverengung des Gefäßlumens, die innerhalb des gestenteten Bereiches auftritt. Für die In-stent-Stenose ist im Gegensatz zur Restenose allein die Intimahyperplasie verantwortlich, da frühes elastisches Recoil und negatives Remodeling durch die Wirkung des Stents ausgeschaltet sind (31;33). Das Ausmaß der mit einem Stenteinbau verbundenen Intimaproliferation ist jedoch größer als nach alleiniger Ballondilatation (36). Ferner steht bei der In-stent-Stenose anfänglich eine stärkere Entzündungsreaktion sowie spätere extrazelluläre Matrixbildung, anstatt Zellproliferation im Vordergrund der Pathophysiologie (66). Des Weiteren sind die bei beiden Formen vorkommenden apoptotischen Vorgänge bei Stentimplantation stärker ausgeprägt (42). Auslöser der Entzündungskaskade stellt hier, wie auch bei der Restenose, das durch die Stentimplantation hervorgerufene Gefäßwandtrauma dar.

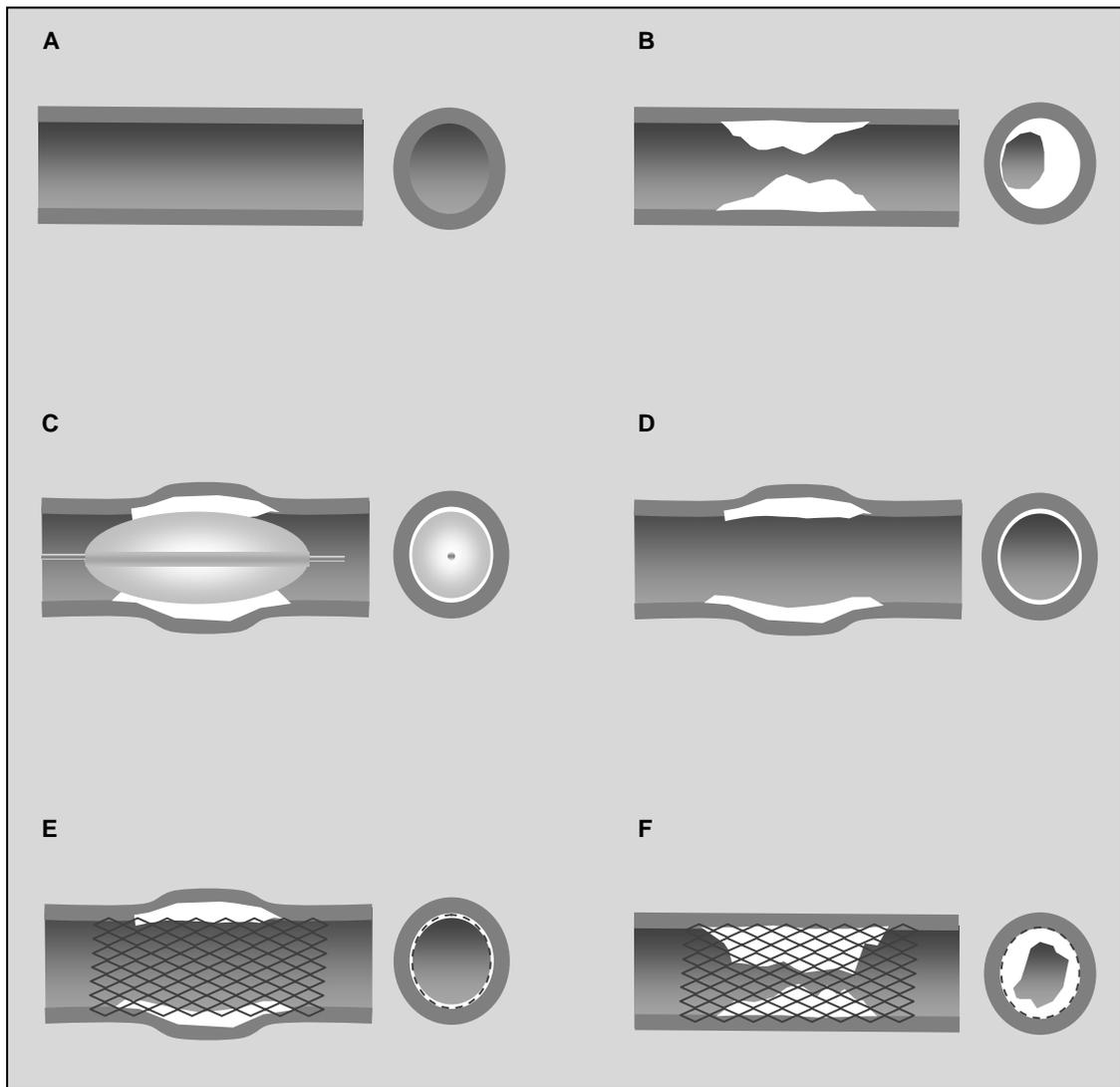


Abb.5: Bildliche Darstellung einer Instent-Stenoseentwicklung. A = gesundes Gefäß, B = Stenose, C = Ballondilatation, D = Zustand nach Dilatation, E = Stentimplantation, F = Intimahyperplasie führt zur Instent-Stenose

1.5 Therapieansätze

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Durch das Wissen über die pathophysiologischen Zusammenhänge wurde auf pharmakologischem Wege versucht, das Problem der Restenose zu lösen. Ziel war mit systemischer Gabe von Medikamenten die überschießende Zellproliferation sowie Thrombosebildung zu verhindern.

Jedoch führten die Versuche sowohl mit antithrombozytären als auch antikoagulatorischen Substanzen, wie Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Thromboxan, A2-Rezeptorblocker, Prostacyclin, Ticlopidin, Omega-3 Fettsäuren, fraktioniertem bzw. unfraktioniertem Heparin und Warfarin zu keiner Reduzierung der Restenoserate. Auch der Einsatz von Kortison und dem Zytokininhibitor Tranilast, beides entzündungshemmende Substanzen sowie ACE Hemmer, Calciumantagonisten und antiproliferative Substanzen führten zu keinem Erfolg (10;66).

1.5.2 Mechanische Therapie

Neben der klassischen Re-PTCA wurden in den letzten Jahren alternative Methoden zur Restenoseprophylaxe entwickelt. Die auf mechanischen Ansätzen beruhenden Verfahren sind die direktionale Atherektomie, Laser- und die Rotationsangioplastie. Bei der direktionalen Atherektomie, die 1985 von Simpson eingeführt wurde, wird mechanisch Plaquematerial mit Hilfe eines rotierenden Messers abgetragen. Durch die bis jetzt gewonnenen Studienergebnisse lässt sich keine generelle Empfehlung aussprechen. Wurden zwar sowohl in der BOAT als auch in der CAVEAT Studie im Vergleich zur PTCA geringere Restenosen gefunden, so ging die Methode in der CAVEAT Studie jedoch mit sowohl höheren Komplikationsrate als auch höhere Kosten einher (4;90). Bei der Laserangioplastie wird durch Dissoziation bestimmter Moleküle Laserenergie im ultravioletten Bereich freigesetzt und Stenosen verkleinert. Die Ergebnisse der AMRO Studie zeigten jedoch in der Lasergruppe höhere Restenoseraten (3). Stark geschlängelte, fibrotische sowie verkalkte Stenosen, die mit einem Ballonkatheter nicht passierbar bzw. dilatierbar sind stellen Indikationen für die Rotationangioplastie dar (18;19). Mit einem über einen Führungskatheter ins Gefäßlumen eingebrachten Bohrkopf werden die arteriosklerotischen Plaques

abgetragen. Die gesetzte Gefäßverletzung führt jedoch zu einem hohen Restenoserisiko (46). Für die Behandlung der Instent-Stenose lieferten die neueren Behandlungsmethoden wie Laser, - Rotationsangioplastie und direktionale Atherektomie keine eindeutigen überzeugenden Ergebnisse (66). Weiterhin limitieren das erhöhte Risiko einer Gefäßperforation bei der Lasermethode sowie die hohen Kosten der direkten Atherektomie den Einsatz dieser Verfahren für die Behandlung der Instent-Stenose (96).

1.5.3 Gefäßstützen (Stents)

Trotz der hohen Erfolgsrate der PTCA, birgt die Ballonangioplastie die Gefahr des akuten bzw. späten Gefäßverschlusses durch Dissektion, Spasmus, Thrombus und Embolisation. 1978 führte Sigwart das Verfahren der Stentimplantation in die Kardiologie ein, nachdem zuvor schon von Dotter diese Methode in Tierversuchen erprobt wurde (20;78). Der aus rostfreiem Stahl bestehende Stent wird mit einem Ballonkatheter in das Gefäß gebracht und durch Dilatation in dem zuvor stenosierten Gefäßabschnitt expandiert. Mit dem Verfahren der Stentimplantation zeigte sich, dass akute Dissektionen, die die Ursache von akuten Gefäßverschlüssen nach Ballonangioplastie darstellen, effektiv gesichert (32;65) und die Restenoserate im Vergleich zur Angioplastie signifikant gesenkt werden können (24;73). Durch den Einsatz antiaggregatorischer Therapie (ASS und Clopidogrel) konnte die Anzahl der früher häufig zu beobachtenden subakuten Thrombosen bis auf 1 bis 1,5 Prozent gesenkt werden (11;71). Die positiven Resultate führten dazu, dass heutzutage in bis zu 80% der Koronarstenosen ein Stent implantiert wird, während die alleinige Ballondilatation rückläufig ist. Im Zuge dessen kristallisierte sich jedoch auch bei dieser Methode das Problem der Wiedereinengung des Gefäßes, die Instent-Stenose, heraus. Studien verzeichnen Restenoseraten von bis zu 80% (8;50).

1.5.4 Medikamentenbeschichtete Stents

Im Rahmen des ständig zunehmenden Einsatzes des Stents in der interventionellen Kardiologie und dem Problem der auch nach Stenteinbau vorkommenden Restenose wurden in den letzten Jahren medikamentenbeschichtete Stents entwickelt. Zu den etablierten DES gehören der Sirolimus-beschichtete Cypherstent sowie der Paclitaxel-beschichtete Taxusstent, die beide ihre sowohl antiproliferativ als auch antiinflammatorisch wirkenden Medikamente in den ersten 30-45 Tagen abgeben. Dem Medikament Sirolimus liegt der Wirkstoff Rapamycin ein Immunsuppressivum zu Grunde, das durch Rezeptorbindung in den Zellzyklus eingreift und somit seine Wirkung entfaltet. Paclitaxel stellt ein Medikament aus der Ovarial- und Tumortherapie dar und wirkt über Bindung und Stabilisierung der Mikrotubuli zytostatisch (49). Der Paclitaxelstent sowie Sirolimusstent führte im Vergleich zum reinen Metallstent zu geringeren Restenoseraten (27;52).

1.5.5 Vaskuläre Brachytherapie

Brachytherapie- von griech. : brachy (nah, kurz)-, stellt ein Strahlentherapieverfahren aus der Radiologie dar, bei dem sich die Strahlenquelle im oder direkt am Körper des Patienten befindet.

Die Idee, Gefäße radioaktiv zu bestrahlen entstand durch den seit Anfang des 20 Jahrhunderts begonnenen Einsatz radioaktiver Strahlung zur Behandlung proliferativer Prozesse in der Tumorthherapie (7). Freud setzte erstmalig 1896 ionisierende Strahlung gegen überschießendes Gewebewachstum ein. Seitdem werden maligne sowie benigne Gewebswucherungen wie Keloide effektiv durch Bestrahlung behandelt.

Die Tatsache, dass die Pathophysiologie der Restenose sowie Instent-Stenose ebenfalls aus einer überschießenden Gewebsproliferation besteht, ließ vermuten, dass Restenosen präventiv durch den antiproliferativen Effekt intravasaler Bestrahlung verhindert werden könnten.

1992 konnte im Tiermodell erstmals eine signifikante Reduktion von Intimaproliferation durch eine γ Bestrahlung gezeigt werden (103). Die Wirksamkeit der Methode bestätigte sich 1995 durch die erstmalig am Menschen durchgeführte intrakoronare Brachytherapie mit einem γ Strahler (12). Auch Betastrahlung zeigte nach koronarer Ballonangioplastie im Schweinemodell eine signifikante, dosisabhängige Hemmung der Neointimahyperplasie sowie eine erniedrigte Myofibroblastentätigkeit in der Adventitia (104).

Nachdem sich die Brachytherapie in Tiermodellen als sicher, effizient und praktikabel erwies, erfolgte durch eine Studie von Condado et al 1995 die erste Anwendung intrakoronarer Brachytherapie nach Ballonangioplastie auf den Menschen. Condado untersuchte den Effekt intrakoronarer Bestrahlung mit Ir-192 in Dosen von 18-25 Gy in 1,5 mm Abstand von der Strahlenquelle an 21 Patienten zur Behandlung von größtenteils de Novo Stenosen (12). Dabei waren positive Akutergebnisse mit einer erfolgreichen Angioplastie in 86,4 % der Fälle und der Abwesenheit von kardialen Ereignissen, d.h. Myokardinfarkt, Bypassoperation sowie Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation des Gefäßes während des Krankenhausaufenthaltes zu verzeichnen. Nach 8 Monaten wiesen 27,3% der Gefäße eine erneute Stenose auf. Die 12-monatige Gefäßrevaskularisationsrate von 19,1% war niedrig. Durch die

teilweise sehr hohen applizierten Bestrahlungsdosen, die durch fehlende Zentrierung der Strahlenquelle bedingt waren, traten bei zwei Patienten Pseudoaneurysmata, bei zwei weiteren Patienten echte Aneurysmata auf. Durch ungenaue Schätzung der Gefäßgröße kam es dazu, dass die tatsächlich applizierten Dosen an der Gefäßwand konstant höher als die verschriebenen waren. Weiterhin verursachte die fehlende Zentrierung der Strahlenquelle eine inhomogene Bestrahlung der Gefäßwand, was dazu führte, dass einige Gefäßbereiche noch höheren Strahlungsdosen ausgesetzt waren.

Condado zeigte damit, dass die Brachytherapie mit einem Gammastrahler am Menschen sicher und mit einer akzeptablen Rate an Komplikationen durchführbar ist. Die ersten Erfahrungen mit intrakoronarer Brachytherapie mit β Strahlung wurde in einer Dosisfindungstudie von Verin et al vorgelegt, in der 181 Patienten mit de novo Läsionen in Dosen von 9-18 Gy in 1mm Gefäßwandtiefe bestrahlt wurden. Die Betastrahlung zeigte eine signifikante, dosisabhängige Reduktion der Restenoserate nach 6 Monaten. Die Bestrahlung mit 18 Gy verhinderte nicht nur die Lumeneinengung sondern führte zu einer echten Gefäßerweiterung (93). Trotz der anfänglichen positiven Ergebnisse konnte im weiteren Verlauf die Brachytherapie zur primären Verhinderung einer Restenose bei de Novo Läsionen weniger überzeugen. Die BETA CATH Studie, die größte randomisiert kontrollierte Doppelblindstudie für de Novo Stenosen mit 1455 eingeschlossenen Patienten, zeigte nur einen geringen angiographischen und klinischen Benefit der Brachytherapie nach alleiniger Ballonangioplastie.

1.5.5.1 Wirkungsmechanismus

Die Verminderung der Restenoserate sowie die Effekte der Strahlentherapie in der Tumorthherapie gehen auf die Hemmung von Gewebsproliferation zurück. Durch die freiwerdende Energie der radioaktiven Isotope werden die für die Neointimahyperplasie verantwortlichen glatten Gefäßmuskelzellen in der Media durch DNA Strangbruch an ihrer Mitose gehindert. Dadurch werden die Prozesse der Proliferation, Migration, und Matrixbildung der glatten Muskelzellen gehemmt, was schließlich zu einer verminderten Neointimaprolieration führt (104). Die antiproliferative Wirkung der Strahlung ist dabei abhängig von der absorbierten Dosis, DNA Gehalt der Zelle und der Zellzyklusphase. (6) In Vitro Untersuchungen zeigten, dass besonders Zellen in der G2/M Zellteilungsphase strahlensensibel sind (23). Darüber hinaus wird durch die Strahlenwirkung auf die Adventitia, das für den späten Lumenverlust verantwortliche negative Remodeling (Gefäßschrumpfung) verhindert und eine echte Gefäßerweiterung im Sinne eines positiven Remodeling provoziert (77). Dem liegt die proliferationshemmende Wirkung der Strahlung auf die Myofibroblasten zugrunde (106).

In dem Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus werden weiterhin apoptotische Vorgänge diskutiert. Die Apoptose stellt einen physiologischen, energieverbrauchenden Vorgang einer Zelle dar, der durch verschiedene Faktoren wie ionisierende Strahlen, UV-Licht oder chemische Noxen induziert werden kann.

1.5.5.2 Isotope und Strahlenart

In der intrakoronaren Brachytherapie können zwei unterschiedliche Strahlungsarten unterschieden werden: Beta- und Gammastrahlung (80).

Bei der Betastrahlung handelt es sich um negative Elektronen, die mit hoher Geschwindigkeit aus dem Atomkern eines sich gerade durch radioaktiven Zerfall (Betazerfall) verändernden Atoms ausgestoßen werden. Zu den Betastrahlung aussendenden Quellen gehören die Radiosotope Phosphor (^{23}P), Strontium, Yttrium (^{90}Y), Strontium/Yttrium ($^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$) und Rhenium (^{188}Re , ^{186}Re).

Gammastrahlung besteht aus Photonen und entsteht durch radioaktive Kernumwandlung von Iridium 192.

Grundsätzlich gilt, dass sich zwischen den verschiedenen Strahlungsarten kein Unterschied in der biologische Wirksamkeit zeigt, wenn gleiche Dosen am gleichen

Ort verwendet werden (80). Betrachtet man jedoch den Strahlenschutzaspekt sowie die Frage nach der Anwendbarkeit, ergeben sich folgende Unterschiede: Im Gegensatz zur Gammastrahlung dringt die Betastrahlung, aufgrund ihres hohen Dosisabfalls weniger tief ins Gewebe ein. Daraus folgt eine geringere Strahlungsbelastung umliegender Gewebsabschnitte im Patienten. Auch ist die Strahlungsexposition des Personals geringer als bei der Gammabestrahlung. Demzufolge sind die Schutzmaßnahmen, die bei der Brachytherapie getroffen werden müssen bei Verwendung von Betastrahlern weniger aufwendig (104). Ein weiterer, die Durchführbarkeit betreffender Unterschied, liegt in der unterschiedlich langen Bestrahlungszeit. Durch die höhere Energie der Betastrahlung, kann die Bestrahlungszeit auf wenige Minuten beschränkt werden. Um eine vergleichbar große Dosis zu verabreichen, wäre bei Verwendung eines Gammastrahlers eine weitaus längere Bestrahlungszeit nötig (77). Aufgrund der aufgeführten Unterschiede wird in Deutschland in erster Linie die intrakoronare Brachytherapie unter Verwendung der Betastrahlung durchgeführt (80).

1.5.5.3 Applikationssysteme

Grundsätzlich muss zwischen 3 Applikationssystemen unterschieden werden: Dem klassischen Afterloadingsystem, dem radioaktiven Ballonkatheter und den radioaktiven Stents. Weiterhin werden die in der Brachytherapie verwendeten Systeme in zentrierte und nicht zentrierte Systeme eingeteilt. Der geschlängelte Verlauf der Gefäße und die inhomogene Verteilung der Plaques in den Gefäßen führen dazu, dass es beim Einbringen einer Strahlenquelle zu unterschiedlichen großen Abständen zwischen Strahlenquelle und Gefäßwand kommt. Die unterschiedliche Abstände wiederum und der mit der Entfernung von der Strahlenquelle einhergehende Dosisabfall, bedingen eine ungleiche Dosisverteilung in der Gefäßwand. Diese Inhomogenität tritt bei β -Strahlen aufgrund ihres steileren Dosisabfall noch stärker auf als bei γ -Strahlen (55). Zentrierung der Strahlenquelle, d.h. eine Fixierung derselben in das Zentrum des Gefäßlumens mit Hilfe eines Zentrierungsballons soll eine weitgehende homogene Verteilung der Dosis sicherstellen (97). Allerdings wird auch bei zentrierten Systemen, die gleichmäßige Bestrahlung der Gefäßwand durch exzentrische Plaqueanordnung eingeschränkt.

Bei dem klassischen Afterloadverfahren (afterload=nachladen) wird zuerst ein Applikationskatheter in die aufdilatierte Stenose, darauf die Strahlenquelle ins Gefäß eingebracht. Die in der Brachytherapie verwendeten radioaktiven Quellen sind in Form von Drähten (P-32 Draht von Guidant) und verbundenen oder losen Zylindern (Novoste Beta-Cath System/Best Cordis) vorhanden. Zwei nach dem Afterloadsystem funktionierende Systeme stellen das unzentrierte aus Sr-90 Zylindern bestehende Beta-Cath Novostesystem und das aus einem Phosphor-32 Draht bestehende zentrierte Guidant Galileo System dar. Während man durch die Auswahl unterschiedlicher Stückmengen der Zylinder beim Beta-Cath System die Bestrahlungslänge variieren kann, behandelt man längere Stenosen mit dem Guidant System durch „Stepping“, d.h., Bestrahlung in mehreren Stufen.

Weiterhin gibt es unter den Afterloadingsystemen ein mit γ -Strahlung arbeitendes System von Best/Cordis. Aufgrund der im vorigen Abschnitt aufgeführten Vorteile der Strahlung, finden in Deutschland in erster Linie die Betastrahlungssystem Anwendung.

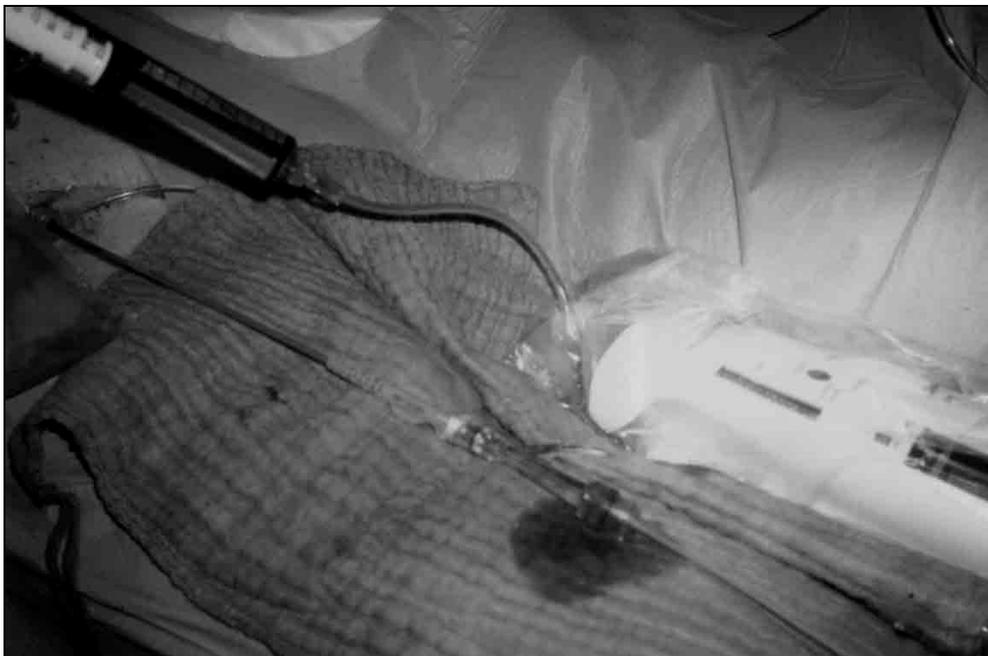


Abb.6: Darstellung des Novoste TMBeta-Cath System (79)

Alternativ zum klassischen Afterloadverfahren, besteht die Möglichkeit, die Gefäße mit radioaktiven Ballonkathetern zu bestrahlen. Dabei kommen entweder die mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllten (Rhenium-186/-188) oder eine radioaktive Membran (Phosphor-32) enthaltenden Ballonkatheter zum Einsatz. Der Ballon hat einerseits den Vorteil der automatischen Selbstzentrierung der Strahlenquelle, andererseits kommt es während der Bestrahlungszeit zur Behinderung des Blutflusses, so dass die Bestrahlung immer wieder unterbrochen werden muss. Bei den klassischen Afterloadsystemen, sowie den radioaktiven Ballonkathetern ist zu berücksichtigen, dass die effektive Bestrahlungslänge stets kürzer als die eigenlichte Länge der radioaktiven Quelle ist. Dies hat folgenden Grund:

Dadurch, dass es an den Enden der Strahlungsquelle (Zylinder, Draht, Ballon oder Stent) zu einem unweigerlichen Dosisabfall kommt, werden die dortigen Gefäßabschnitte im subtherapeutischen Dosisbereich bestrahlt. Gleichzeitig stellen diese Areale jedoch einen durch die Vordilatation verletzten Bereich dar. Die Verletzung und die unterdosierte Bestrahlung führen zu einer paradoxen Neointimaproliferation (edge effect = Kanteneffekt). Um diese Stenoseentstehung zu verhindern, bestrahlt man stets um einen gewissen Sicherheitsabstand über die eigentliche Stenosenlänge hinaus.

Neben den bereits erwähnten Applikationsformen besteht die Möglichkeit, Stents, die Betastrahlung emittieren (radioaktive Stents) zu verwenden (9). Als Strahlenquelle werden Phosphor 32 Ionen benutzt, die mit einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen die Gefäße effektiv für 45 Tage bestrahlen. Die theoretischen Überlegungen, ein Verfahren anzuwenden, mit dem durch die gleichzeitige Stent- und Strahlenwirkung die für die Restenose verantwortlichen Prozesse der Gefäßschrumpfung und Intimahyperplasie verhindert werden können, konnten in der Praxis nicht bestätigt werden. Während sich zwar anfangs in Tiermodellen eine dosisabhängige Hemmung der Intimaproliferation zeigte, führte die Implantation der radioaktiven Stents in späteren Studien zu hohen Restenoseraten. An den Enden der Stents kam es zu sogenannten Candy-Wrapper-Stenosen, die auf den Kanteneffekt zurückgeführt wurden (76). Der Einbau eines radioaktiven Stents gilt heute als obsolet.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

1. Primärer klinischer Endpunkt dieser Studie bildet die Restenoserate, d.h die Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachkontrolle einen Restenosierungsgrad von $\geq 50\%$ vorwiesen sowie die Zielgefäßrevaskularisation, d.h die Anzahl der Patienten, bei denen im Zielgefäß eine erneute Reintervention nötig war.

2. Sekundärer Endpunkt der quantitativen Koronaranalyse (QCA) stellte der späte Lumenverlust dar, definiert als Differenz aus dem Durchmesser nach Intervention und zum Nachkontrollzeitpunkt. Die Brachytherapie- und Kontrollgruppe wurden hinsichtlich der oben genannten Parameter verglichen.

3. Es wurde die Korrelation von klinischen sowie morphologischen Parametern mit der Restenoserate sowie Zielgefäßrevaskularisation untersucht.

2. Patienten und Untersuchungsmethoden

2.1 Patienten

Das aus insgesamt 140 Patienten bestehende Kollektiv der vorliegenden Arbeit, setzt sich aus der Untersuchungsgruppe (112 Patienten) und einer Kontrollgruppe (28 Patienten) zusammen. Die Patienten der Untersuchungsgruppe wurden im Zeitraum vom 23.03.2001 bis einschliesslich 16.11.2004 aufgrund einer Instent-Stenose mittels Ballondilatation und einer sich anschließenden Brachytherapie behandelt und nach einem Jahre (12 ± 3 Monate) invasiv nachuntersucht.

Der Behandlungszeitraum des retrospektiv erfassten Kontrollkollektivs reicht vom 28.06.2000 bis zum 23.11.2004, in welchem sich die Patienten einer Instent-Stenosebehandlung durch alleinige Ballondilatation unterzogen.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Untersuchung aufgenommen wurden Patienten mit Instent-Stenosen, die dem Untersuchungsprotokoll zugestimmt hatten.

Tabelle 1 Einschlusskriterien der vorliegenden Studie

Allgemeine Einschlusskriterien	Spezielle Einschlusskriterien
-Patienten mit Indikation zu PTCA und Brachytherapie einer Instent-Stenose	-klinische Symptomatik mit AP und/oder positiven Ischämienachweis
-Alter über 18 Jahre	-langstreckige diffuse Stenose >10mm
-unterschriebene Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie	-Stenosedurchmesser >70%

PTCA = perkutane Coronarangioplastie, AP = Angina Pectoris

Die Patienten erfüllten weiterhin das Einschlusskriterium einer Ein- oder Mehr-Gefäßerkrankung mit mindestens einer hochgradigen interventionsbedürftigen Stenose über 70%, die die Kriterien einer diffusen langstreckigen Instent-Restenose erfüllt. Definitionsgemäß werden hiermit Klassen II, III und IV-Stenosen der Meheran-Klassifikation der Instent-Restenosen (ISR) bezeichnet.

Klassifikation der Instent- Restenosen

- Klasse I: Fokale Instent-Restenosen. Die Läsionen sind ≤ 10 mm Länge und positioniert im Stentbereich, der proximalen oder distalen Grenze oder stellen eine Kombination dessen dar (multifokale Instent-Restenosen).
- Klasse II: Diffuse Instent-Restenosen. Die Läsionen sind >10 mm Länge und sind angrenzend an das Stentende ohne dies zu überschreiten.
- Klasse III: Diffuse proliferative Instent-Restenosen. Die Läsionen sind >10 mm Länge und erstrecken sich über die Grenzen des Stents.
- Klasse IV: Instent-Restenosen mit totaler Okklusion.

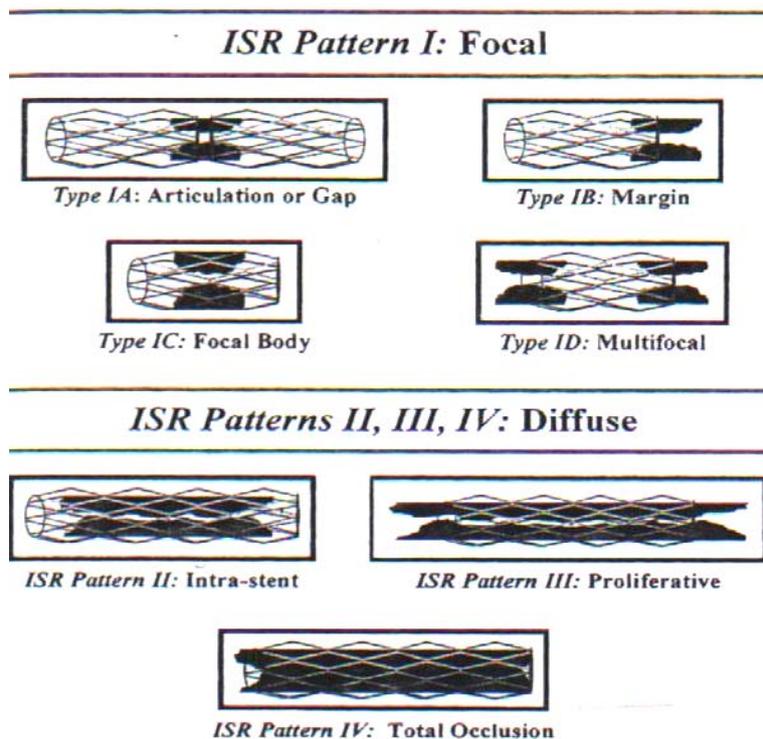


Abb.6: Klassifikation der Instent-Restenosen (50)

2.1.2 Ausschlusskriterien

Tabelle 2 Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie

Allgemeine Ausschlusskriterien	Spezielle Ausschlusskriterien
-Teilnahme an anderen Medikamenten- oder Therapiestudien	-vorausgegangene Intervention innerhalb -der letzten 2 Monate
-Patienten mit Blutgerinnungsstörungen	-angiographisch sichtbare Dissektion im Gefäßsegment
-gebärfähige oder stillende Frauen	-Nachweis eines frischen Thrombus

Als Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie galten die Teilnahme der Patienten an anderen Medikamenten- oder Therapiestudien in diesem Zeitraum. Darüber hinaus waren Patienten mit starken Blutgerinnungsstörungen sowie gebärfähige oder stillende Frauen von der Studie ausgeschlossen. Eine Neuimplantation eines Stents innerhalb der letzten 2 Monate führte ebenfalls zum Ausschluss.

2.1.3 Diagnostik

Im Rahmen der Durchführung der Intervention wurden folgende Patientencharakteristika in der Diagnostik erfasst:

Risikofaktoren: Neben den kardialen Risikofaktoren, die ein Bestandteil der statistisch ausgewerteten Merkmale waren, wurden innerhalb der präinterventionellen Diagnostik auch extrakardiale Faktoren berücksichtigt. Zu denen gehört neben Nierenfunktionsstörungen, die eine Einschränkung der Kontrastmittelverträglichkeit zur Folge hätten, eine Lungenfunktionsstörung, die perinterventiell den Patienten gefährden könnte.

Stenoseeinteilung: In der Stenoseeinteilung von Mehran (50) wird die angiographische Erscheinungsform, wie Stenosenlänge, Stenosemorphologie, Lokalisation, und Beziehung zum Stent berücksichtigt.

Einteilung der Beschwerdesymptomatik nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) und des Krankheitsverlauf einschliesslich bereits erfolgter Interventionen.

Alle durchgeführten Koronarangiographien wurden digital aufgezeichnet und zu einem späteren Zeitpunkt zur Stenosevermessung durch das computergestützte QCA System der Firma Pie Medical herangezogen. Die Patienten des Brachytherapiekollektivs unterzogen sich einer invasiven Nachkontrolle 12 Monate nach der Intervention. Bei Verdacht auf eine Restenose, beziehungsweise Ischämienachweis, wurde die Abschlussuntersuchung vorgezogen. Die Nachkontrolle des Kontrollkollektivs erfolgte nach 6 Monaten.

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung

Die Patienten wurden in der Regel 1 Tag vor der Intervention stationär aufgenommen und mit 100 mg ASS bzw. bei nicht vorbehandelten Patienten mit 300mg ASS am Vortag bzw. am Untersuchungstag prämediziert. Zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse wurde den Patienten perinterventionell gewichtsdaptiert Heparin verabreicht. Postinterventionell wurde gemäß dem deutschen IST Register den Patienten die 12 monatige Einnahme von Clopidogrel und ASS empfohlen (82).

Der Interventionsablauf lässt sich in 2 Abschnitte gliedern:

1. Darstellung des Gefäßes
2. Intervention (Ballondilatation mit anschließender Brachytherapie)

Die Untersuchung bzw. Intervention wurde in Lokalanästhesie nach der Seldinger Technik durchgeführt. Dabei wurde über subkutane Punktion der rechten Femoralarterie eine 8 Fr bzw. 6 Fr Führungsschleuse in die Arterie gelegt. Daraufhin wurde ein Führungsdraht, über den nachfolgend der Katheter bis in das zu behandelnde Gefäß vorgeschoben werden konnte, eingebracht. Um ein sicheres und gezieltes Vorschieben des Katheters zu garantieren wurde der Vorgang unter Durchleuchtung durchgeführt. Nach der Gabe von 8ml eines jodhaltigen Kontrastmittels erfolgte die Darstellung des Gefäßes in mindestens 2 orthogonalen Projektionen. Die beiden vergrößerten optimalen Projektionen, die das zu behandelnde Gefäß ohne Verkürzungen und Überlagerungen darstellten und möglichst senkrecht zueinander stehen sollten, dienten als Referenzprojektionen für die nachfolgenden Darstellungen der Gefäße im Rahmen der Studie. Der Ausgangsbefund des zu behandelnden Gefäßes wurde in den beiden Referenzprojektionen dokumentiert. Der Angiographiekatheter als Referenzgröße für die spätere Stenosevermessung diente als Filmpunkt. Die QCA erfolgte jeweils in der Enddiastole. Nachdem durch das Einbringen des KM unter Durchleuchtung die Lumeneinengung mit ihrer Ausbreitung und Lokalisation im Gefäß identifiziert wurde, wurde die Instent-Stenose mittels Ballondilatation aufgedehnt. Nun wurde in dem

vorbehandelten Gefäßbereich nach Entfernen des Angioplastieballons, der Brachytherapieballon platziert. Je nach Größe der Stenose und Länge des Verletzungsbereiches wurde ein Brachytherapieballon mit bestimmtem Durchmesser und Länge ausgewählt. Die Überlappungszone an beiden Enden der Verletzungszone von je 10mm diente der Prophylaxe des so genannten „edge effects“. Nach korrektem Platzieren des Brachytherapieballons wurde dieser mit Rhenium 188 aus einer Plexiglasspritze über einen 3 Wegehahn gefüllt und bei einem Druck von 8 ATM insuffliert. Die Bestrahlungszeit lag im Mittel bei 6,1 Minuten und errechnet sich bei vorgegebener Dosis (30 Gy) aus der spezifischen Aktivität des Rheniums und dem Ballondurchmesser. In einigen Fällen wurde die Bestrahlung aufgrund von Beschwerden des Patienten nicht kontinuierlich sondern mit Unterbrechung durchgeführt. Nach erfolgter Bestrahlung wurde der Ballon wieder deflatiert, das Rhenium abgesaugt und der Katheter entfernt.

2.2.2 Intravasale Bestrahlung

2.2.2.1 Rhenium

Die in der vorliegenden Studie verwendete Strahlenquelle war das in flüssiger Form vorliegende Radioisotop Rhenium 188. Rhenium ist ein Betastrahler mit den für Betastrahler typischen Kennzeichen einer relativ kurzen Halbwertszeit von 16,98 Stunden und hoher maximalen Energie. Er weist eine mittlere Betaenergie von 785 keV und eine Gammalinie von 155 keV mit einer Intensität von 15% auf. Die Durchführung der Brachytherapie durch mit flüssigem Rhenium gefüllten Ballonsystemen hat verschiedene Vorteile. Zum einen wird im Gegensatz zu festen Strahlenquellen durch die Selbstzentrierung eine homogenere Dosisverteilung in der Gefäßwand erreicht.

Des Weiteren stellt Rhenium durch seine einfache Gewinnung mittels Eluierung eines Generators eine kostengünstige Alternative zu anderen Betastrahlern wie Rhenium 186 oder Holmium 166 dar, bei denen die Herstellung und der Transport mit mehr Aufwand und damit auch mehr Kosten verbunden wären. Im unwahrscheinlichen Fall einer Brachytherapieballonruptur, geschätzte 1 zu 10.000 mit Ausbreitung von radioaktiver Materie im Körper entfaltet Rhenium keine toxische Wirkung (44). Die Aufnahme kann in die Schilddrüse und Magenschleimhaut durch Perchloratgabe geblockt und damit die Gesamtkörperbestrahlung reduziert werden. Weiterhin weist Rhenium im Gegensatz zu Yttrium und Phosphor keine Anreicherung im Knochen auf und wird schnell über die Niere eliminiert, weshalb man in solch einem Fall den Patienten durch eine forcierte Diurese behandeln würde (22;43;103).

Die Gefahr der Ballonruptur und damit verbundene zusätzlich Strahlenbelastung kann gegenüber dem Risiko einer Restenose vernachlässigt werden (44). Durch Rhenium wird eine ausreichend hohe Dosis an der Gefäßwand in vertretbarer Bestrahlungszeit erlangt. Als weitere besondere Eigenschaft konnte für Rhenium 188 eine schnelle Dosisabnahme, mit zunehmendem Abstand von der Strahlenquelle dokumentiert werden. So reduziert sich im Abstand von 0,5 mm die Dosis um die Hälfte und beträgt innerhalb von 2,5 mm nur noch 1/10 der Oberflächendosis. Dadurch wird eine genaue Bestrahlung der Gefäßwand unter Schonung des umliegenden Gewebes ermöglicht (41).

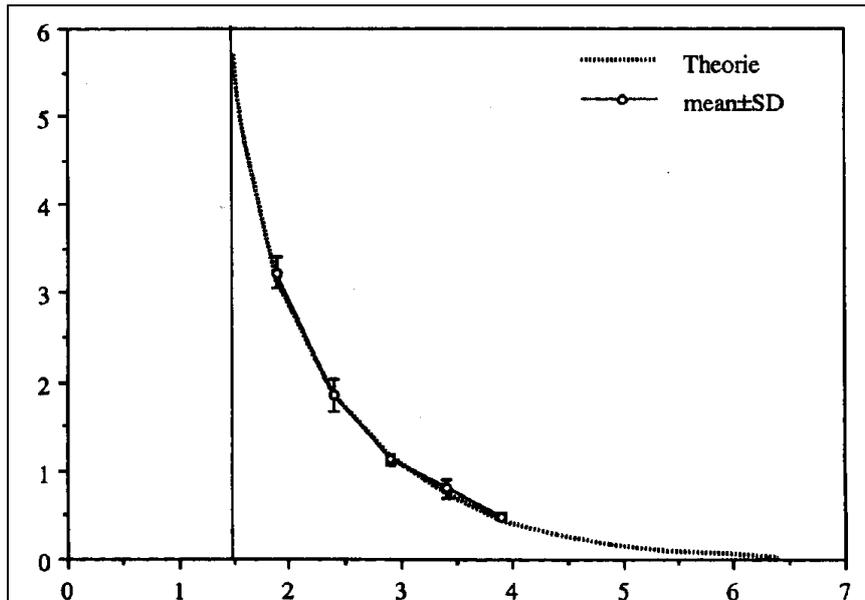


Abb.7:Dosisabfall des Rhenium 188 Ballonkatheters. Darstellung des errechneten und gemessenen Dosisabfalls mit zunehmender Entfernung von der Strahlenquelle. Die gemessenen Werte wurden als Mittelwert mit SD-Abweichung dargestellt (44).

2.2.2.2 Gewinnung von Rhenium

Zu Beginn der Gewinnung von Rhenium 188 steht die Bildung seiner Muttersubstanz Wolfram 188, welches durch Reaktorprozesse aus angereichertem Wolfram 186 Targets hergestellt wird. Zur Entwicklung dieser Targets wird Wolfram 186 mit NaCl in Lösung gebracht. Nach Ansäuerung der Lösung auf einen pH von 2-3 wird sie in dem W-188/Re-188 Generator auf eine Aluminium-Oxidsäule aufgebracht und von einem Bleimantel umschlossen.

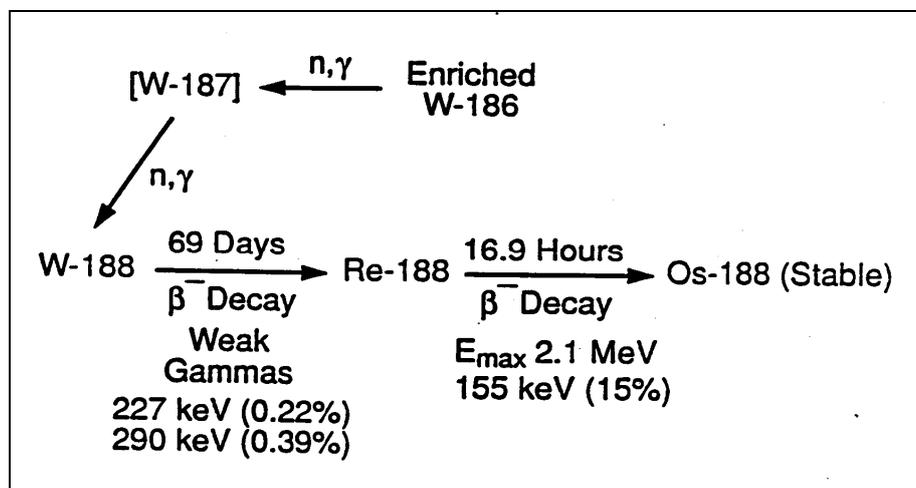


Abb.8: Produktions- und Zerfallsschema für Wolfram-188 und Rhenium-188. Rhenium bildet sich durch Zerfall des Reaktorproduktes Wolfram-188 (29).

Der W-188/Re188 Generator basiert auf einem chromatographischen System, einem Verfahren zur Trennung chemisch verwandter Stoffe. Das Wolfram 188 bindet fest an die adsorbierende Substanz der Chromatographiesäule und zerfällt kontinuierlich radioaktiv in das Tochternuklid Rhenium 188.

Mit NaCl kann nun das Rhenium-Perrhenat von der Aluminium-oxid-Säule gespült werden. Anschliessend wird das Eluat durch ein Kationen-Anionenaustauschersystem geleitet. Dies dient zum einen dazu, mit ausgewaschenem Wolfram 188 bzw. Aluminiumpartikel zurückzuhalten, zum anderen die Konzentration des eluierten Volumens zu erhöhen.

Die Aufkonzentrierung ist aus folgendem Grund nötig: Durch die relative kleine spezifische Aktivität (Radioaktivität pro Masse) des Wolfram 188 ($0.15-0.19\text{ GBq/mg}$) wird eine relativ große Menge an adsorbierender Substanz (>9 g Aluminium) benötigt. Dadurch wird ein großes Volumen (>15ml NaCl) zur Elution der Tochtersubstanz benötigt. Die radioaktive Aktivität des in Lösung befindlichen Rhenium Perrhenat ist folglich gering und muss durch Aufkonzentration erhöht werden (29).

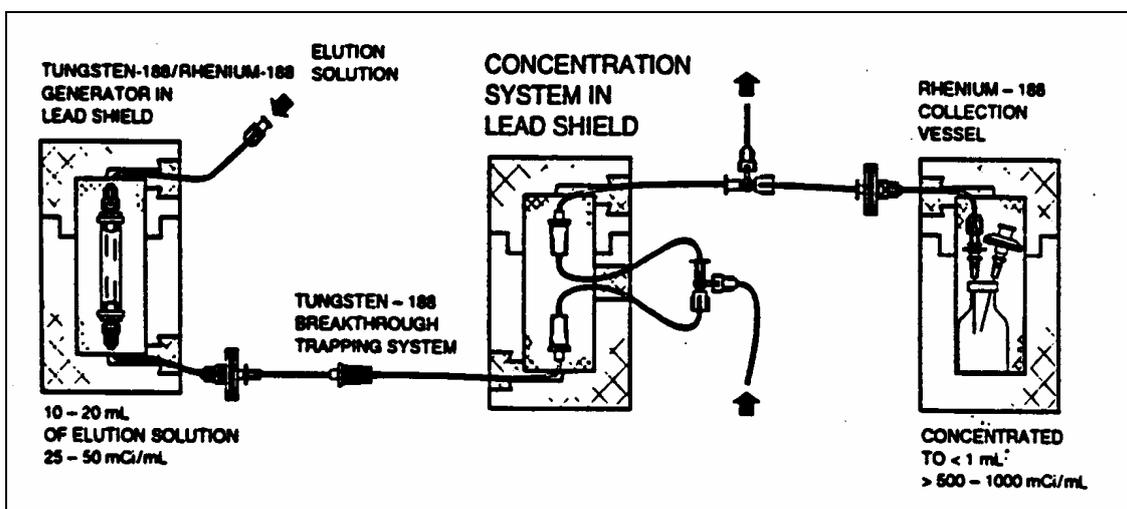


Abb.9: Aufbereitung des flüssigen Rhenium-188 anhand einer schematischen Darstellung des Wolfram-188/Rhenium-188 Generators (29).

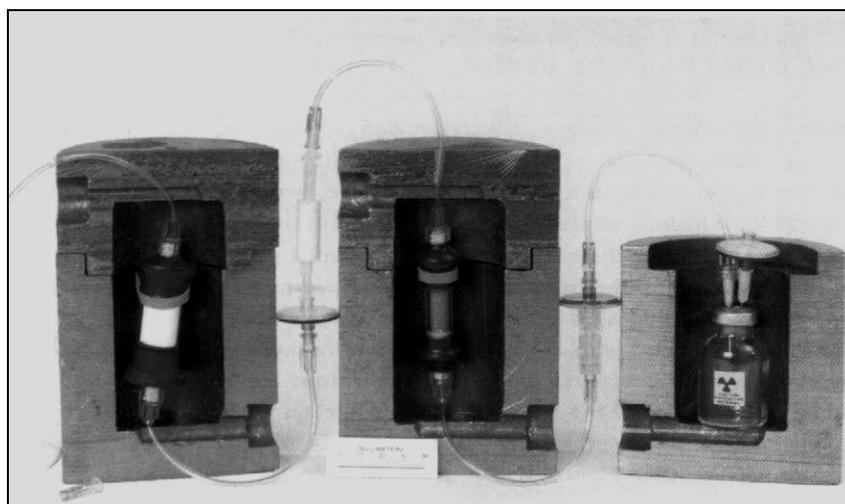


Abb.5: Wolfram-188/Rhenium-188 Generator (97).

Der W-188/Re-188- Generator stellt ein kostengünstiges und in der Handhabung leichtes System dar. Die Kosten belaufen sich auf die Anschaffung des Generators, aus dem für mehrere Patienten das benötigte Rhenium über mehrere Monate täglich eluiert werden kann. Da er sofort vor Ort zum Einsatz kommen kann, ist mit der Verwendung dieses Radioisotops kein logistischer Aufwand verbunden.

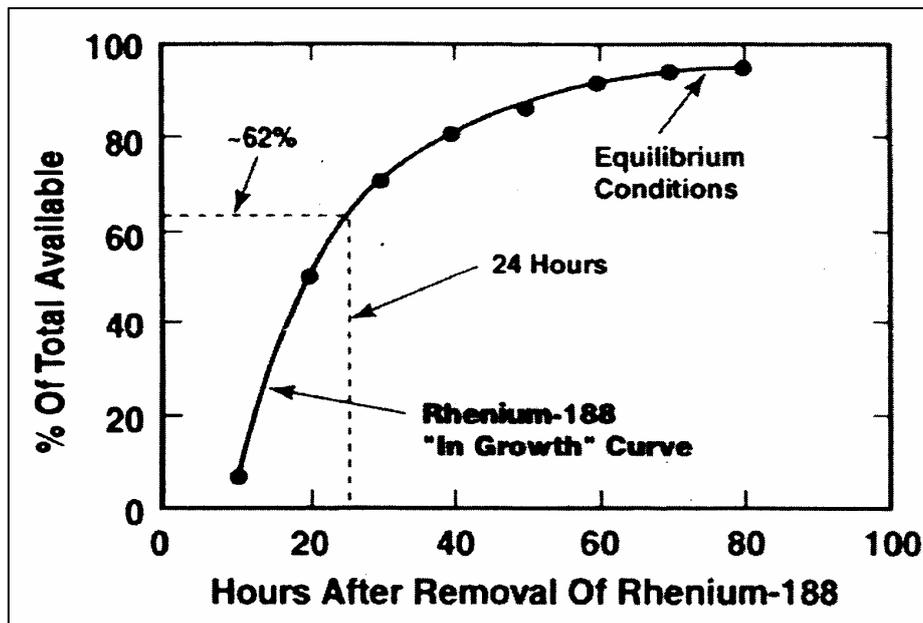


Abb.10: Darstellung des Zerfalls von Rhenium-188 nach Bereitstellung durch den W-188-Generator (29)

2.2.2.3 Bestrahlungsplan

Die Gefäße wurden mit einer Dosis von 30 Gy in 0,5 mm Gefäßwandtiefe bestrahlt. Die Bestrahlungszeit ist im Wesentlichen von der radioaktiven Aktivität (in Bequerel) und dem Durchmesser des Gefäßes abhängig. Ein größerer Durchmesser geht mit einer größeren Kontaktfläche einher, was eine geringere Bestrahlungszeit erforderlich macht. Abhängig von Aktivität des Rheniums, der Gefäßwand, Patientensituation und physiologischen Parametern kann die Bestrahlung fraktioniert erfolgen. Es wurden bis zu vier Fraktionierungen dokumentiert.

2.2.3 Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Zur Stenosebeurteilung wurde mit Hilfe der Software der Firma Pie Medical[®] Philips die quantitative Daten computergestützt erhoben. Dabei wurden bei jedem Patienten drei vergleichbare Projektionseinstellungen, die jeweils zum Zeitpunkt vor und nach Intervention sowie in der Kontrolluntersuchung aufgezeichnet wurden, betrachtet. Der mittlere prozentuale Restenosegrad des Gefäßbereichs wurde aus dem minimalen Lumendurchmesser der Gefäßregion und einem Referenzdurchmesser des nicht stenosierte Gefäßbereichs 5mm vor und hinter der betreffenden Stenose errechnet.

Als Verlaufparameter wurden dabei folgende Parameter gemessen:

Definitionen:

1. Stenose

Als Instent-Stenose wird ein angiographisch dargestellte Verengung des Lumens von $\geq 50\%$ im Vergleich zum Referenzlumen eines nicht erkrankten, sich anschließenden Segments, definiert. Eine 50% Verengung eines Gefäßes kann schon regionale Perfusionsstörungen verursachen. Diese aber können kompensiert werden durch Ausschöpfung der Koronarreserve, d.h der Differenz zwischen Koronardurchblutung in Ruhe und maximal möglicher Koronardurchblutung. Bei einer 70%igen Stenose reichen Kompensationsmaßnahmen nicht mehr aus, was zu einer Abnahme des poststenotischen Perfusionsdruckes führt. Eine 70%ige Stenose wird somit als hämodynamisch relevant angesehen.

2. Stentlänge

Die Stentlänge ist die aus den Herzkatheterprotokollen ersichtliche Längenangabe beziehungsweise die gemessene Länge der bei der Koronarangiographie in der Leeraufnahme sichtbaren Stentstrukturen.

3. Minimaler Lumendiameter (MLD)

MLD meint den minimalen noch verbleibenden Gefäßdurchmesser im Bereich der Stenose.

4. Proximaler Referenzdiameter (PRD)

Der PRD stellt den proximal an der relevanten Stenose liegenden Referenzdurchmesser.

5. Distaler Referenzdiameter (DRD)

Der DRD stellt den distal an der relevanten Stenose liegenden Referenzdurchmesser dar.

6. Stenosegrad

Der Stenosegrad ist die maximale Stenosierung des Gefäßes im Vergleich zum gemittelten proximalen und distalen Referenzlumen in Prozent.

7. Akuter Lumengewinn (acute gain)

Akuter Lumengewinn meint den nach der Intervention hinzugewonnenen Gefäßdurchmesser. Er wird als Differenz aus dem MLD nach Intervention und MLD vor Intervention errechnet.

8. Nettolumengewinn (net gain)

Der Nettolumengewinn beschreibt den Lumengewinn, der noch bei der Kontrolluntersuchung zu verzeichnen ist. Er stellt die Differenz zwischen MLD in der Kontrolluntersuchung und dem MLD vor der Primärintervention dar.

9. Später Lumenverlust (late lumen loss)

Bezeichnung der Differenz zwischen dem MLD nach Primärintervention und dem MLD in der Kontrolluntersuchung .

2.2.4 Behandlungserfolg

Zur Bewertung des Behandlungserfolges wurde unterschieden in Primär- und Langzeiterfolg.

Primärerfolg

Zur Beurteilung des Primärerfolges wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. MACE (Major cardiac events): diese sind definiert als Abwesenheit schwerwiegender Komplikationen wie Myokardinfarkt, aorto- koronare Bypass-operation oder Tod während der initialen Hospitalisierung.

Langzeiterfolg

1. Der Langzeiterfolg war definiert als Ausbleiben einer Restenose der behandelten Gefäßsegmente von über 50% sowie
2. das Ausbleiben einer erneuten Reintervention am Zielgefäß.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden jeweils die Werte nach Intervention mit den Werten der Kontrolluntersuchung verglichen. Ferner wurden Ergebnisse der Untersuchungsgruppe mit denen des Kontrollkollektivs verglichen.

2.3 Strahlenschutz

Prinzipiell sind die Schutzmaßnahmen, die bei der vaskulären Brachytherapie mit Betastrahlern im Gegensatz zu Gammabestrahlung weniger aufwendig. Durch ihren raschen Dosisabfall hat die Betastrahlung eine geringe Reichweite im Körpergewebe (43).

Allerdings wurde durch Untersuchung der beruflichen Exposition beim Umgang mit Betastrahlern belegt, dass neben Problemen sehr hoher Aktivitäten bei sehr kleinen Abständen zwischen Quelle und Haut ein großes Kontaminationsrisiko besteht. Die Fingerspitzen stellen die am stärksten exponierten Körperteile dar und wiesen Dosiswerte auf, die den Jahresgrenzwert für die Organdosis (Haut) überschritten. Daher ist darauf zu achten, dass der direkte Kontakt zwischen Händen und Behältnissen, die radioaktive Lösungen enthalten, wie z. B. Glasröhrchen mit Fertiglösungen, Injektionsspritzen, Nadeln oder Dreiwegehähnen weitgehend zu vermeiden ist. Durch den Einsatz von Plexiglas- Abschirmungen für die Behältnisse mit radioaktiven Substanzen oder distanzhaltenden Manipulatoren wie z.B. Zangen und lange Pinzetten kann die Exposition deutlich verringert werden. (maximale Reichweite der β Strahlung in Plexiglas von Rhenium 8,5mm).

Weiterhin ist zu beachten, dass das Aufziehen von Einzelaktivitäten in Spritzen hinter einer Bleiglasabschirmung vorgenommen werden muss. Die Spritzenabschirmungen sollten aus Plexiglas mit einer der Betaenergie angepassten Wanddicke sein. Bei allen Manipulationen sollte wegen der Kontaminationsgefahr geeignete Schutzkleidung (Bleischürzen) getragen werden, insbesondere durch die höchste Exposition an den Fingern sind Handschuhe (z.B. Nitrilhandschuhe) zu verwenden. Im Fall einer Kontamination des Patienten, durch eine Perforation des Ballonkatheters, wird der Patient unverzüglich auf die Abklingstation der Nuklearmedizin überwiesen. Die Weiterbehandlung besteht in der forcierten Diurese und Einsatz eines Blasenkatheters, um die Strahlenbelastung für die Blase so gering wie möglich zu halten. Neben dem eigentlichen Vorgang der Injektion des flüssigen Betastrahlers, der Zeit der Bestrahlung sowie dem Entleeren des Ballonkatheters, alles einhergehend mit besonders hoher Strahlenexposition, erfordern auch die Entsorgung und Reinigung des Generators und des System zur Aufkonzentrierung konsequente Einhaltung der Schutzmaßnahmen.

3. Ergebnisse

3.1 Statistische Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 112 Patienten analysiert. Die Patienten unterzogen sich im Zeitraum vom 23.03.01 bis 16.11.04 einer PTCA mit anschließender Brachytherapie und einer Nachkontrolle nach durchschnittlich $12,43 \pm 3,99$ Monaten. 3 Patienten verstarben vor dem Kontrolltermin an nichtkardialer Ursache, 9 Patienten lehnten die invasive Nachkontrolle wegen Beschwerdefreiheit ab. Das retrospektiv erfasste Kontrollkollektiv umfasste 28 Patienten, die sich im Zeitraum vom 28.06.2000 bis 23.11.2004 aufgrund einer diffusen Insten-Stenose einer alleinigen PTCA unterzogen.

3.1.1 Patientencharakteristik

Folgende Tabelle zeigt die Merkmalsverteilung der Patientencharakteristik. Zu dieser zählt neben der Alters- und Geschlechtsverteilung der klinische Befund. Dieser stellt die Beschwerdesymptomatik dar, welche die Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme vor Durchführung der Brachytherapie zeigten.

Tabelle 1 Patientencharakteristika

		Brachytherapie (n=112)		Kontrolle (n=28)		p
		Anzahl	%	Anzahl	%	
Alter (Jahre±SD)		62,0±29,36		63,46±12,04		0,51
Geschlecht	Weiblich	31	27,7	4	14,3	0,14
	Männlich	81	72,3	24	85,7	
Klinischer Befund	Stabile Angina Pectoris	72	64,3	12	42,9	0,12
	Instabile Angina Pectoris	25	22,3	12	42,9	
	Atypische Angina Pectoris	3	2,7	1	3,6	
	beschwerdefrei	12	10,7	3	10,7	

SD = Standardabweichung, % = Prozent

3.1.2 Risikoprofil

Im Rahmen der Untersuchung wurden die kardialen Risikofaktoren der Patienten abgefragt. Zu diesen zählt neben Nikotinkonsum, Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus und arterieller Hypertonie die familiäre Disposition. Diese ist definiert als das Vorkommen einer KHK bzw. eines Herzinfarktes bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 60 Lj. (m) bzw. 65 Lj. (w).

Tabelle 2 Risikoprofil

		Brachytherapie (n=112)		Kontrolle (n=28)		p
		Anzahl	%	Anzahl	%	
Nikotinkonsum	Raucher	30	26,8	10	35,7	0,34
	Nichtraucher	47	42	13	46,4	
	Exraucher	35	31,3	5	17,9	
Hyperlipoproteinämie	Ja	109	97,3	27	96,4	1,00
	Nein	3	2,7	1	3,6	
Arterielle Hypertonie	Ja	102	91,1	26	92,9	1,00
	Nein	10	8,9	2	7,1	
Familiäre Disposition	Ja	55	49,1	10	35,7	0,20
	Nein	57	50,9	18	64,3	
Diabetes Mellitus	Ja	35	31,3	8	28,6	0,78
	Nein	77	68,8	20	71,4	

% = Prozent

Das Risikoprofil ergab, dass die Hyperlipoproteinämie gefolgt von der arteriellen Hypertonie beim Großteil der Patienten vorlag. Der dritthäufigste Risikofaktor stellt mit einem Vorkommen bei ca. der Hälfte des Brachytherapiekollektivs die familiäre Disposition dar. Jeder dritte Patient war Diabetiker. Raucher bzw. Exraucher zu sein, bejahten ca. 40% der Patienten. Insgesamt weist das Patientenkollektiv einen hohen Anteil an kardialen Risikofaktoren auf, was zu einer Erhöhung des Restenoserisikos führt. Im Mittel wiesen die Patienten ca. drei Risikofaktoren auf. 41,1% der Patienten wiesen 3, 20,5% der Patienten vier Risikofaktoren auf.

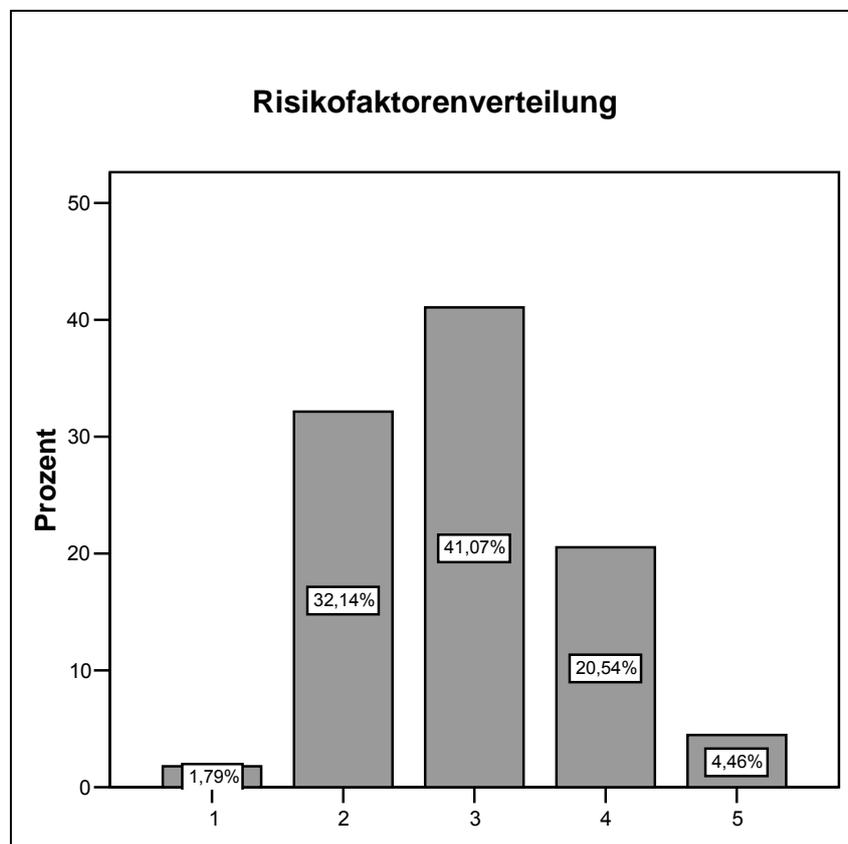


Abb.11: Verteilung der Risikofaktorenanzahl
Y-Achse: Patientenanzahl in %
X-Achse: Anzahl der Risikofaktoren

3.1.3 Charakteristika der Instent-Stenose

Bei der Betrachtung der Instent-Stenosen wurden unterschiedliche Parameter untersucht. Neben der Lokalisation der Instent-Stenose (Gefäßbeteiligung) wurde abgefragt, ob schon vor der Brachytherapie innerhalb des Stents dilatiert wurde (Vorinterventionen). Darüber hinaus beinhaltet das Kapitel die Darstellung des untersuchten morphologischen Aspekts der Instent-Stenose, bestehend aus Stenoseform in der Kontrolluntersuchung, Verletzungszone, Stentlänge, -durchmesser und Stenoselokalisierung innerhalb der Verletzungszone. Die Verletzungszone wurde definiert als die Brachytherapieballonlänge mit einem zusätzlichen Bereich von 5mm an dem proximalen sowie distalen Ende des Ballons. (siehe Zeichnung). Sie stellt bei der Betrachtung der Stenose den analysierten Bereich dar.

Tabelle 3 Charakteristika der Instent-Stenosen

		Brachytherapie (n=112)	
		Anzahl	%
Gefäßbeteiligung	RCA	41	36,6
	LAD	45	40,2
	RCX	20	17,9
	Bypass	6	5,4
Vorinterventionen	Ja	86	76,8
	Nein	26	23,2
Restenoseform nach Brachytherapie	Diffus	83	74,1
	Fokal	29	25,9
Stenosegrad vor Intervention	<= 89%	95	84,8
	90-99%	12	10,7
	100%	5	4,5
Stenosegrad vor Intervention (%)		79,00±9,87	
Verletzungszone (mm)		50,45±6,21	
Stentlänge (mm)		20,28±9,64	
Gefäßdurchmesser (mm)		2,4±0,40	
Ballonlänge(mm)		40,45±6,21	

% = Prozent, mm = Millimeter, RCA = rechte Koronararterie, LAD = linke Koronararterie, RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie; Angabe der Daten in Anzahl und Prozent bzw. Mittelwert±Standardabweichung

Das Patientenkollektiv weist einen hohen Stenosegrad vor PTCA und VBT auf. 45,5% der Patienten weisen vor Intervention einen Stenosierungsgrad von über 80% auf.

3.1.4 Stenoselokalisierung

Folgende Graphiken und Tabelle zeigen die Einteilung der Stenoselokalisierung im Bereich der Verletzungszone:

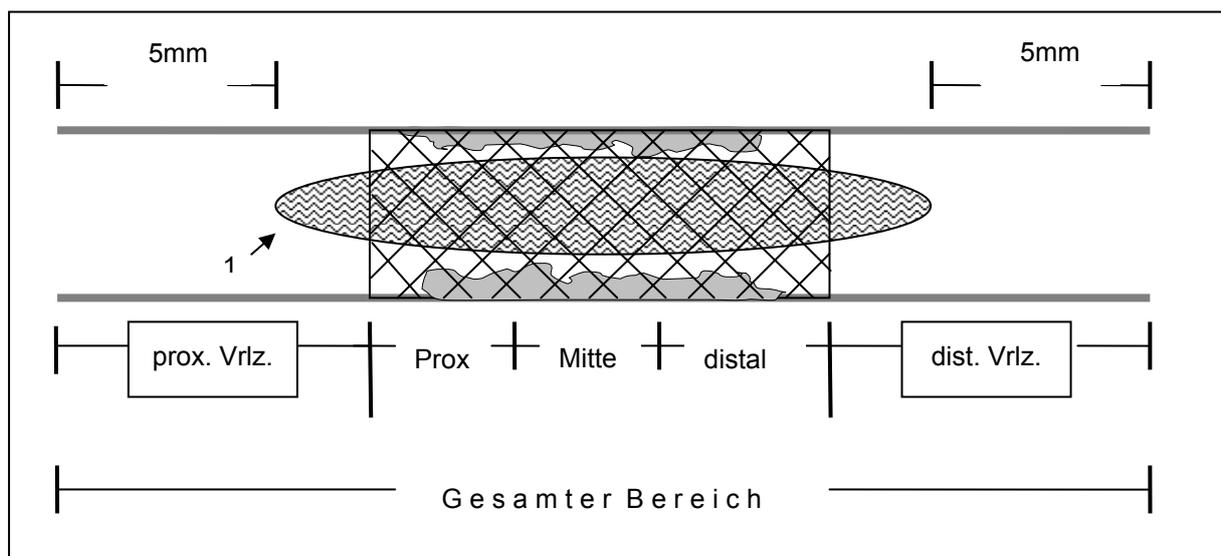


Abb.12: Darstellung des gesamten analysierten Bereiches. mm = Millimeter, prox. Vrlz. = proximale Verletzungszone, distl. Vrlz. = distale Verletzungszone, 1 = Brachytherapieballon.

Tabelle 4 Verteilung der Stenoselokalisierungen

	Brachytherapie (n=112)	
	Anzahl	%
Mitte	34	30,4
Proximaler Stentanteil	11	9,8
Distaler Stentanteil	4	3,6
Proximale Vrlz	0	0
Distale Vrlz	2	1,8
Gesamter Bereich	47	42
Proximaler Stentanteil + proximale Vrlz	2	1,8
Distaler Stentanteil + distale Vrlz	3	2,7
Stent ohne Vrlz	9	8

Vrlz = Verletzungszone

Wie auch bei den Patienten des Brachytherapiekollektivs wies der Großteil der Patienten der Kontrollgruppe mit 35,7% (10 Patienten) die Instent-Stenose in der LAD auf. Am zweithäufigsten war die RCA mit 28,57% (8 Patienten) betroffen. In 21,4% (6 Patienten) der Fälle befand sich der stenosierte Bereich im RCX, in 14,29% (4 Patienten) der Fälle in einem Bypassgefäß. Die Gefäßbeteiligung war in beiden Kollektiven gleich verteilt ($p=0,38$).

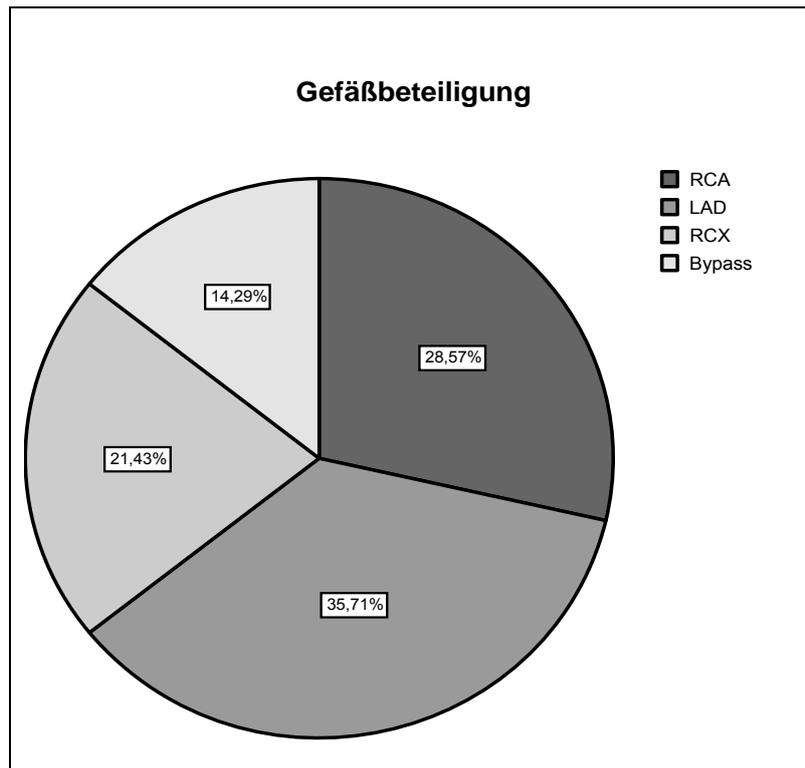


Abb.13: Gefäßbeteiligung. RCA = rechte Koronararterie, LAD = linke Koronararterie, RCX = Ramus circumflexus der linken Koronararterie

Im Kontrollkollektiv handelte es sich zum größten Teil um erste Interventionen an dem jeweiligen Gefäßabschnitt. Bei einem Patienten handelte es sich um eine Instent-Restenose, d.h. der Gefäßabschnitt wurde schon einmal vor der jetzigen PTCA dilatiert ($p=0,02$). Wie auch bei dem Brachytherapiekollektiv waren die Instent-Stenosen vor der durchgeführten PTCA der Kontrollgruppe in 100% der Fälle diffus. Alle Restenosen im Follow up nach durchschnittlich $8,97 \pm 5,45$ Monaten ließen sich ebenfalls als diffus klassifizieren.

Bei der Mehrzahl der Patienten zeigte sich mit 42,9% eine im gesamten Stentbereich vorkommende Stenose. 35,7% der Stenosen befanden sich in der Mitte des Stents und 21,4% im proximalen Anteil. Die Stentlänge betrug im Mittel $16,25 \pm 5,23$ mm und war damit statistisch kürzer als in der Brachytherapiegruppe ($p=0,004$). Der mittlere Gefäßdurchmesser betrug $2,64 \pm 0,54$ mm. Im Vergleich zum Brachytherapiekollektiv sind die Gefäße des Kontrollkollektivs im Durchmesser größer gewesen ($p=0,035$). 71,4 % der Patienten wiesen vor der Intervention einen Stenosegrad von ≥ 89 % auf. Eine Lumeneinengung von 90-99 hatten 28,6 % der Patienten. Im Gegensatz zum Brachytherapiekollektiv befand sich in dem Kontrollkollektiv kein Patient mit einem 100% igen Verschluss eines Gefäßes. Im Mittel lag der Stenosegrad vor der Intervention bei $84,72 \pm 8,41$ % ($p=0,005$).



Abb.14: Beispiel einer diffusen Instent-Stenose vor vaskulärer Brachytherapie (links).
Leeraufnahme mit Darstellung des Stents (rechts).



Abb.15: Darstellung der Läsionsbereiches nach Intervention.

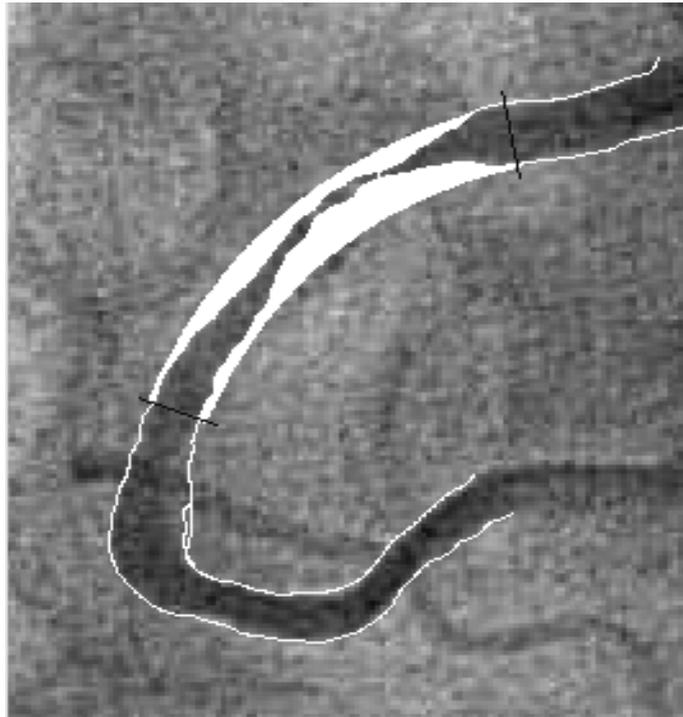


Abb.16 Beispiel einer Instent-Stenose in der Nachkontrolle.

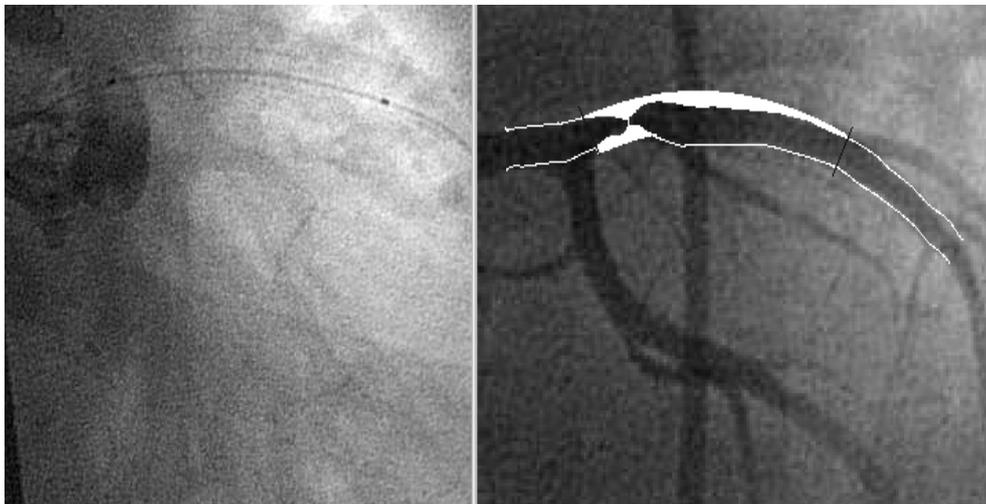


Abb.17: Beispiel einer fokalen Instent-Stenose in der Nachkontrolle (rechts).
Leeraufnahme mit Darstellung des Stents (links).

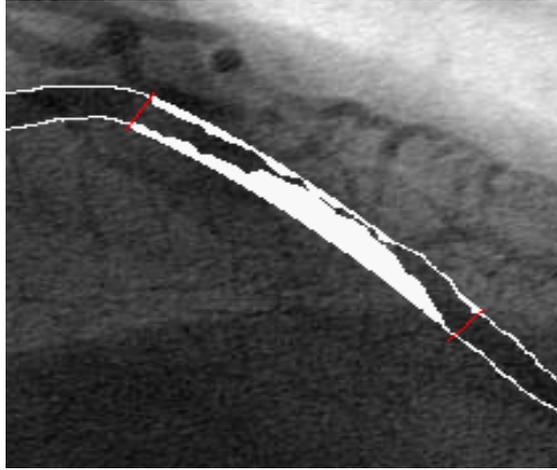


Abb.18: Beispiel einer hochgradigen diffusen In-stent-Stenose vor vaskulärer Brachytherapie.

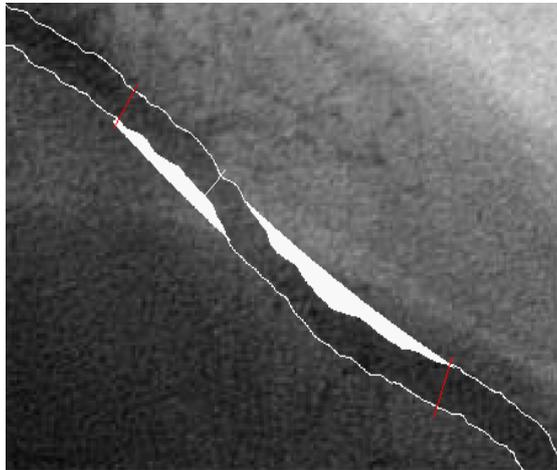


Abb.19: Darstellung des Läsionsbereiches direkt nach Intervention

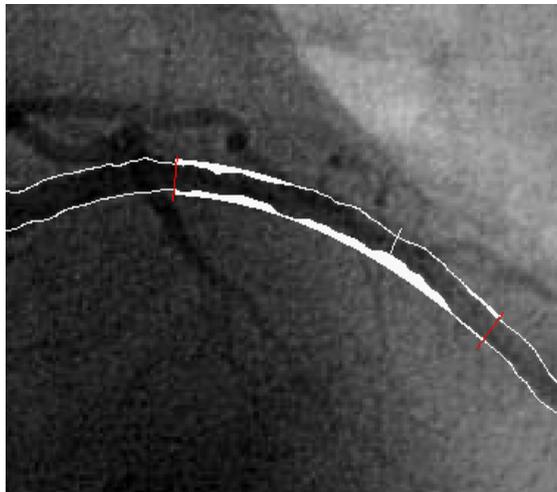


Abb.20: Darstellung des Gefäßes in der Nachkontrolle ohne Nachweis einer erneuten Stenose

3.1.5 Quantitative Koronaranalyse

Die quantitative Koronaranalyse (QCA programs® by Pie Medical) ergab folgende Werte für den mittleren Lumendiameter, proximalen Referenzdiameter und den distalen Referenzdiameter:

Tabelle 5 Verteilung der Lumendurchmesser des Brachytherapiekollektivs

	MLD (mm)	PRD (mm)	DRD (mm)
Prä	0,52±0,27	2,52±0,44	2,28±0,44
Post	1,85±0,37	2,63±0,43	2,38±0,41
Nachkontrolle	1,51±0,85	2,67±0,49	2,45±0,57

MLD = Minimaler Lumendiameter, PRD = proximaler Referenzdiameter, DRD = distal Referenzdiameter; Angaben in Mittelwert±Standartabweichung, mm = Millimeter

Gemessen wurden diese drei Größen jeweils zu drei verschiedenen Zeitpunkten:

- unmittelbar vor Durchführung der Brachytherapie (Prä)
- unmittelbar nach Durchführung der Brachytherapie (Post)
- in der Nachkontrolluntersuchung (NK)

Die quantitative Auswertung der 112 Fälle ergab im Mittel einen minimalen Lumendurchmesser (MLD) von 0,52mm vor und 1,85mm nach Intervention. Mit einem Wert von 1,51mm zeigte sich der MLD in der Nachkontrolle im Mittel um 0,99mm größer als vor der Intervention.

Aus den gemessenen minimalen Lumendurchmessern wurden des Weiteren folgende Parameter bestimmt:

- akuter Lumengewinn = MLD post – MLD prä
- später Lumeverlust = MLD post – MLD NK
- Nettogewinn = MLD NK – MLD prä

Tabelle 6 Verteilung der Lumenveränderungen des Brachytherapiekollektivs

	Mittelwert (mm)	Minimum (mm)	Maximum (mm)
Akuter Lumengewinn	1,33±0,37	0,49	2,31
Später Lumenverlust	0,34±0,81	-1,35	2,3
Nettogewinn	0,99±0,82	-0,72	2,92

Angaben in Mittelwert±Standardabweichung, mm = Millimeter

Die quantitative Koronaranalyse der Kontrollgruppe (n=28) ergab folgende Werte:

Tabelle 7 Verteilung der Lumendurchmesser

	MLD (mm)	PRD (mm)	DRD (mm)
Prä	0,43±0,23	2,67±0,58	2,61±0,62
Post	2,04±0,39	2,66±0,57	2,59±0,61
Nachkontrolle	0,77±0,55	2,55±0,70	2,54±0,62

MLD = Minimaler Lumendiameter, PRD = proximaler Referenzdiameter, DRD = distaler Referenzdiameter, mm = Millimeter; Angaben in Mittelwert±Standardabweichung

Aus den gemessenen minimalen Lumendurchmessern wurden des Weiteren folgende Parameter bestimmt:

Tabelle 8 Vergleich der Lumenveränderungen

	Brachytherapiegruppe (n=112)	Kontrollgruppe (n=28)	p
Akuter Lumengewinn	1,33±0,37	1,61±0,38	0,001
Später Lumenverlust	0,34±0,81	1,27±0,55	<0,001
Nettolumengewinn	0,99±0,82	0,34±0,42	<0,001

Der akute Lumengewinn war in der Kontrollgruppe signifikant größer ($p=0,001$). Der Späte Lumenverlust war mit $1,27\pm 0,38$ in der Brachytherapiegruppe signifikant niedriger ($p<0,001$). Einen signifikanten Unterschied ergab sich ebenfalls für den

Nettogewinn. Er war im Mittel für das Brachytherapiekollektiv signifikant höher ($p < 0,001$).



Abb.21: Darstellung des späten Lumenverlustes, mm = Millimeter, Gamma 1 = Brachytherapiestudie mit Ir 92 an Instent-Stenosen

3.2 Vergleich des Brachytherapiekollektivs und Kontrollkollektivs

3.2.1 Zielgefäßrevaskularisation (TVR)

In den klinischen Kontrolluntersuchungen, die bei der Kontrollgruppe nach durchschnittlich $8,97 \pm 5,45$ Monaten und bei der Brachytherapiegruppe nach durchschnittlich $12,43 \pm 3,99$ Monaten durchgeführt wurden, wurde festgehalten, wie häufig es zu einer erneuten Reintervention an dem jeweiligen Gefäß gekommen ist. Durch den großen analysierten Gefäßbereich wurde nicht zwischen Target Vessel Revascularisation (TVR), d.h. Zielgefäßrevaskularisation und Target Lesion Revascularisation (TLR), d.h. Revaskularisationen innerhalb der Läsion unterschieden. Als Reinterventionsereignis wurde eine erneute PTCA oder Bypassoperationen nach der Brachytherapie bzw. der PTCA der Instent-Stenose in dem jeweiligen Gefäß gewertet (TVR). Die Notwendigkeit einer erneuten TVR war in der Kontrollgruppe tendenziell größer (24,1% vs. 39,3% $p = 1,06$).

3.2.2 Restenosehäufigkeit

Als Restenosekriterium wurde die prozentuale Durchmesserstenose in der angiographischen Kontrolle $\geq 50\%$ (=Restenose 50) verwendet. Weiterhin wurden die Gefäße betrachtet, die eine Restenose $\geq 70\%$ (= Restenose 70) aufwiesen. Sowohl in der Restenosehäufigkeit ($\geq 50\%$) als auch in der Restenosehäufigkeit ($\geq 70\%$) ist ein statistisch auffälliger Unterschied festzustellen. In der Kontrollgruppe erkrankten signifikant mehr Patienten an einem Instent-Stenoserezidiv. Der mittlere Restenosegrad war in der Brachytherapie signifikant geringer.

Tabelle 9 Vergleich der Restenoseraten und Gefäßrevaskularisationen

	Brachytherapie		Kontrolle		p
	(n=112)		(n=28)		
	Anzahl	%	Anzahl	%	
Lumeneinengung $\geq 50\%$	39	34,8	24	85,7	<0,001
Lumeneinengung $\geq 70\%$	27	24,1	16	57,1	0,001
TVR	27	24,1	11	39,3	0,106
Mittlerer Stenosegrad(%)	46,28% \pm 25,30		71,29% \pm 19,69		<0,001

TVR = Zielgefäßrevaskularisation,

Folgende Diagramme illustrieren den Vergleich zwischen Brachytherapiegruppe und Kontrolle hinsichtlich Restenoserate ($\geq 50\%$, $\geq 70\%$) und TVR:

Vergleich der Restenoseraten 50

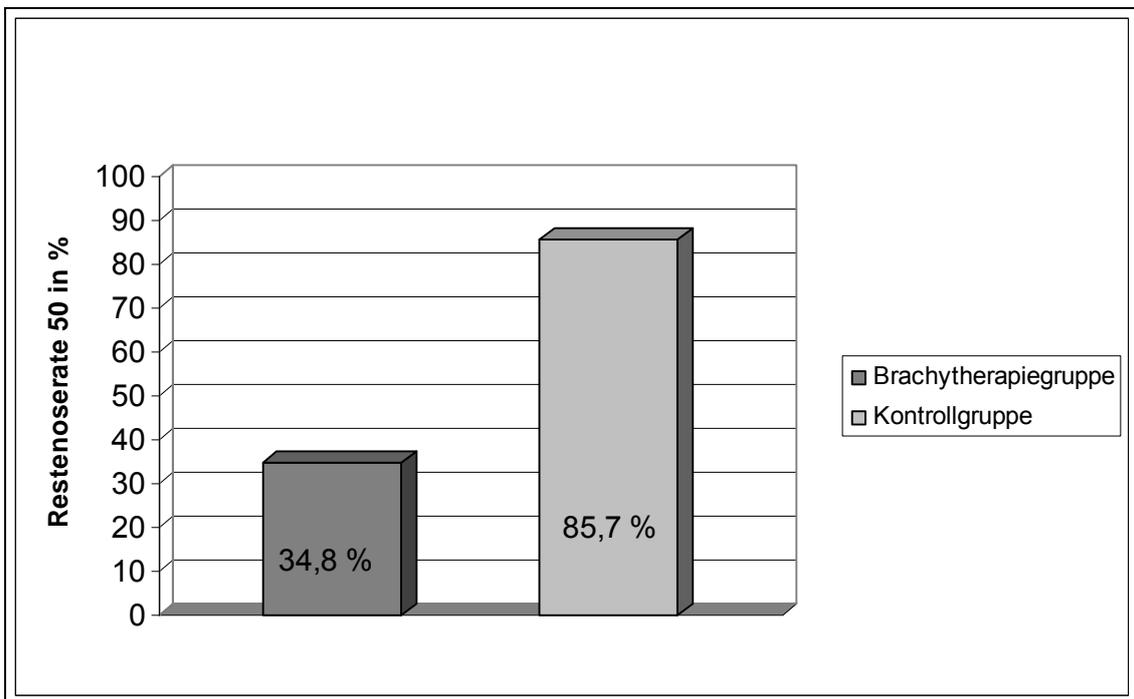


Abb.22: % = Prozent, Restenoserate 50 = Anteil der Patienten mit einer prozentualen Durchmesserstenose $\geq 50\%$ in der Nachkontrolle

Vergleich der Restenosenrate 70

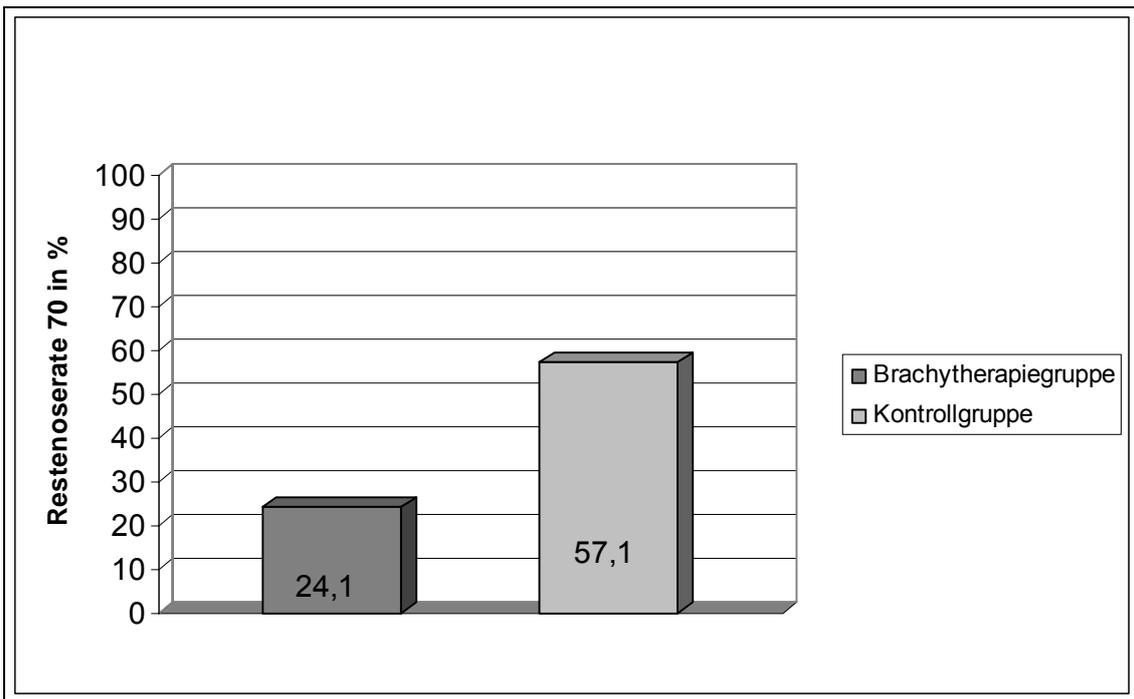


Abb.23: % = Prozent, Restenoserate 70 = Anteil der Patienten, mit einer prozentualen Durchmesserstenose von ≥ 70 in der Nachkontrolle

Vergleich der Zielgefäßrevaskularisationen

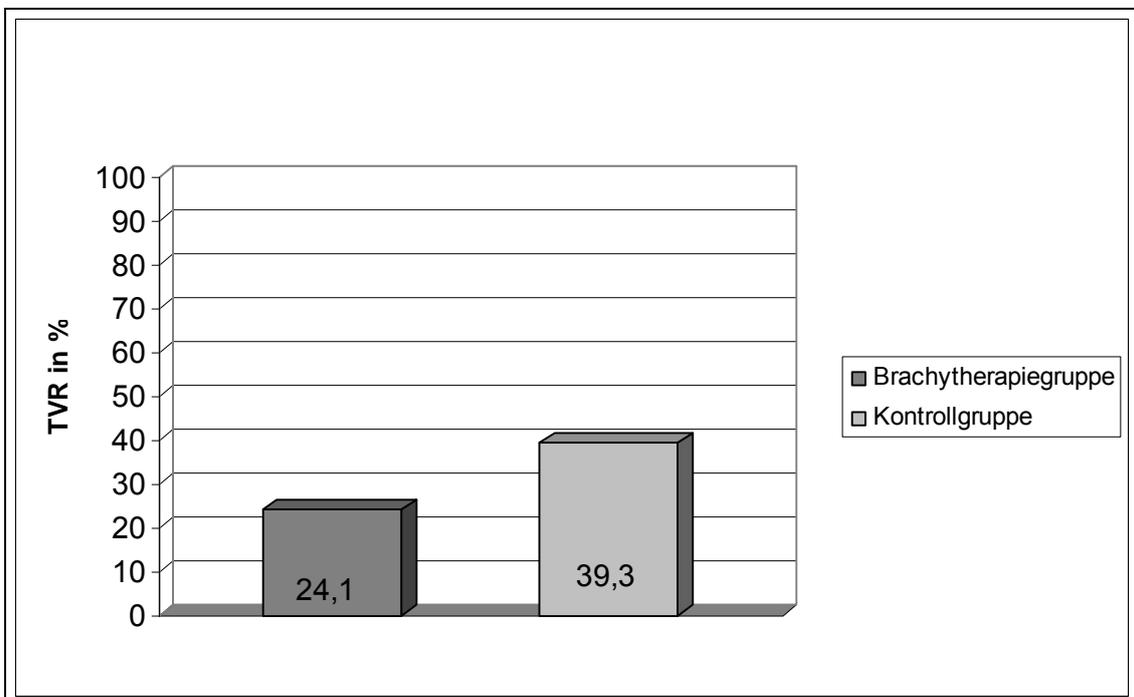


Abb.24: TVR = Zielgefäßrevaskularisationen, % = Prozent

3.3 Restenosehäufigkeit in Abhängigkeit von klinischen Parametern

Die Restenoserate wurde in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Variablen bestimmt mit der Fragestellung, ob ein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen einzelnen klinischen Parametern und der Restenosehäufigkeit besteht. In der folgenden Tabelle ist die Verteilung der einzelnen Merkmale wie Geschlecht, kardiale Risikofaktoren etc. auf das Merkmal Restenose ja/Restenose nein (mittlere Lumeneinengung < 50%/mittlere Lumeneinengung ≥ 50%) mit Anzahl und Prozentangaben dargestellt. Die Spalte „Gesamt“ gibt jeweils die Summe der das jeweilige Merkmal tragenden Patienten an. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der jeweiligen Merkmalsträger.

Tabelle 10 Vergleich der Parameter mit der Restenosehäufigkeit

		Lumeneinengung < 50%		Lumeneinengung ≥ 50%		Gesamt	p
		Anzahl	%	Anzahl	%		
Geschlecht	Weiblich	18	58,1	13	41,9	31	0,33
	Männlich	55	67,9	26	32,1		
Kardiale Risikofaktoren							
- Nikotinabusus	Raucher	20	66,7	10	33,3	30	0,23
	Nichtraucher	34	72,3	13	27,7		
	Exraucher	19	54,3	16	45,7		
- Hyperlipoproteinämie	Ja	71	65,1	38	34,9	109	1,0
	Nein	2	66,7	1	33,3		
- Arterielle Hypertonie	Ja	66	64,7	36	35,3	102	1,0
	Nein	7	70	3	30		
- Familiäre Disposition	Ja	38	69,1	17	30,9	55	0,39
	Nein	35	61,4	22	38,6		
- Diabetes Mellitus	Ja	23	65,7	12	34,3	35	0,94
	Nein	50	64,9	27	35,1		
- Klinischer Befund	Stabile AP	44	61,1	28	38,9	72	0,34
	Instabile AP	16	64	9	36		
	Atypische AP	3	100	0	0		
	Beschwerdefrei	10	83,3	2	16,7		
- Vorinterventionen	Ja	15	57,7	11	42,3	26	0,36
	Nein	58	67,4	28	32,6		

% = Prozent, AP = Angina pectoris

Es ergab sich weder für das Geschlecht, Gefäßbeteiligung und die Beschwerdesymptomatik noch für die kardialen Risikofaktoren eine statistische Signifikanz. Die Patienten, bei denen die Instent-Stenose in der RCA lokalisiert war, wiesen zu 22% eine Restenose auf. Die Restenose der LAD betrug 37,8 die des RCX 60%. Von den 6 Bypassgefäßen wies einer eine Instent-Restenose in der Kontrolluntersuchung auf. Ob eine der Brachytherapie vorausgegangene frühere Dilatation der Instent-Stenose, also eine Instent-Restenose vorlag, stand ebenfalls mit der Restenoserate in keinem statistisch auffälligen Zusammenhang. Da insbesondere Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine erneute Restenose gilt, wurden zusätzlich der mittlere Stenosegrad in der Kontrolle der Diabetiker ($46,48\% \pm 24,51$) mit dem der Nichtdiabetiker ($45,84\% \pm 27,31$) verglichen ($p=0,902$).

3.4 Restenosehäufigkeit in Abhängigkeit von morphologischen Parametern

Neben der Untersuchung einer Abhängigkeit der Restenosehäufigkeit von spezifischen klinischen Parametern, wurde die Restenoserate in Bezug auf die Parameter, welche sich auf die Instent-Stenose beziehen wie Stentlänge, Stentdurchmesser und die prozentuale Lumeneinengung vor Brachytherapie überprüft. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass sowohl lange Stents als auch Stents mit kleinem Durchmesser signifikant mit einer höheren Restenoserate in der Kontrolle einhergingen. Von den 15,2 % (17 Patienten) des gesamten Brachytherapiekollektivs, die einen Stent aufwiesen, der länger als 30 mm lang war, kam es in 58,8% der Fälle zu einer erneuten Restenosierung. Im Gegensatz dazu lag bei den Patienten mit kürzeren Stents in ca. 1/3 der Fälle eine Restenose vor. Der Stenosegrad lag bei den längeren Stents ebenfalls deutlich höher als bei den kürzeren Stents: $43,55 \pm 23,67$ % vs. $61,53 \pm 29,26$ % ($p=0,026$). Um eine eventuell bestehende Abhängigkeit des Stentdurchmessers mit der Restenoserate zu untersuchen, wurde das Kollektiv in zwei Stentdurchmesserklassen eingeteilt, wobei zwischen den Patienten, die einen Stentdurchmesser kleiner oder gleich 2,75 mm aufwiesen und denen, deren Stentdurchmesser über 2,75 mm lag, unterschieden wurde. Während die Patienten mit den dünneren Stents ein Restenoserisiko von 48,8 % zeigten und einem mittleren Stenosegrad von 53,87%, war das Risiko in der Gruppe der Patienten mit den größeren Stentdurchmessern mit 26,8% signifikant geringer. Sie wiesen in der Kontrolle eine erneute Lumeneinengung von im Mittel 41,89 auf ($p=0,015$). Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass sowohl die Stentlänge als auch der Stentdurchmesser ein entscheidender Faktor für die Restenosehäufigkeit nach Brachytherapie darstellt. Als dritter morphologischer Parameter wurde der Stenosegrad vor Dilatation in Abhängigkeit zum Restenoserisiko untersucht, wobei zwischen drei Stenosegradklassen unterschieden wurde. Dabei ist festzustellen, dass der Anteil an Restenosen bei den Patienten, die vor Brachytherapie eine höhergradige Stenose zeigten, größer war als bei denjenigen mit geringgradigeren Stenosen vor der Brachytherapie (33,7% vs. 40%), jedoch nicht signifikant.

Tabelle 11 Vergleich von Restenosehäufigkeit und morphologischen Parametern

		Lumeneinengung < 50%		Lumeneinengung ≥ 50%		Gesamt	p
		Anzahl	%	Anzahl	%		
Stentlänge(mm)	<30	66	69,5	29	30,5	95	0,02
	≥30	7	41,2	10	58,8	17	
Stentdurchmesser(mm)	≤2,75	21	51,2	20	48,8	41	0,02
	>2,75	52	73,2	19	26,8	71	
Stenosegrad(%)	≤89	63	66,3	32	33,7	95	0,84
	90-99	7	58,3	5	41,7	12	
	100	3	60	2	40	5	

mm = Millimeter, % = Prozent

Tabelle 12 Vergleich von Zielgefäßrevaskularisation und morphologischen Parametern

		TVR/nein		TVR/ja		Gesamt	p
		Anzahl	%	Anzahl	%		
Stentlänge(mm)	<30	72	75,8	23	24,2	95	1,00
	≥30	13	76,5	4	23,5	17	
Stentdurchmesser(mm)	≤2,75	31	75,6	10	24,4	41	1,00
	>2,75	54	76,1	17	23,9	71	
Stenosegrad(%)	≤89	72	75,8	23	24,2	95	1,00
	90-99	9	75	3	25	12	
	100	4	80	1	20	5	

TVR = Zielgefäßrevaskularisation, mm = Millimeter, % = Prozent,

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Brachytherapie mit Rhenium-188 eine effektive und sichere Behandlungsform von Instent-Stenosen darstellt. Das aus 112 Patienten bestehende Untersuchungskollektiv wurde hinsichtlich Restenoserate, Reinterventionsrate und spätem Lumenverlust mit einem Kontrollkollektiv, das 28 Patienten umfasste verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Restenoserate der brachytherapierten Patienten nach durchschnittlich 12 Monaten signifikant geringer war. Die Reinterventionsrate, d.h die Anzahl an Patienten, bei denen eine erneute Reintervention nötig war, war in dem Brachytherapiekollektiv tendentiell geringer. Weiterhin zeigte die Studie, dass der späte Lumenverlust durch die Brachytherapie reduziert werden konnte. Ferner wurden mögliche Risikofaktoren für eine Restenoseentwicklung sowie Notwendigkeit einer erneuten Reintervention untersucht. Dabei zeigten Instent-Stenosen mit längeren Stents sowie kleineren Stentdurchmesser eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit eine Restenose zu entwickeln.

Für die Instent-Stenosen stellt die Brachytherapy bis heute die einzige evidenzbasierte Behandlungsmethode dar. Auch in anderen randomisierten und kontrollierten Studien konnte eine signifikante Reduktion der Restenoserate und des Risikos einer erneuten Gefäßrevaskularisation durch die intrakoronare Bestrahlung gezeigt werden. (GAMMA; WRIST, LONG-WRIST, START, INHIBIT). In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird daher die Empfehlung ausgesprochen, Instent-Stenosen durch Bestrahlung zu behandeln. Diese Empfehlung gilt für Nativgefäße mit dem Evidenzgrad IA und für Bypassgefäße mit dem Evidenzgrad IB. (81).

Die erste placebokontrollierte intrakoronare Brachytherapiestudie stellt die SCRIPPS I Studie dar, in der 55 Patienten eingeschlossen und randomisiert mit Ir-192 in Dosen von 8-30 Gy bestrahlt wurden. Mit einer signifikanten Reduktion der Restenoserate und dem Vorkommen klinischer Ereignisse nach 3 bzw. 5 Jahren, zeigt sich die deutliche Überlegenheit der Brachytherapie gegenüber konventioneller Ballonangioplastie (64;89).

Im Unterschied zur SCRIPPS I-Studie, die sowohl Instent-Stenosen als auch De-Novo Stenosen einschloss, untersuchten die nun im Folgenden vorgestellten Studien ausschließlich die Bestrahlung von Instent-Stenosen.

Die WRIST-Studie konzentrierte sich in ihrer Untersuchung hauptsächlich auf die Wirkung intrakoronarer Brachytherapie bei diffusen ISR, d.h. Stenosen über 10 mm, denen bekanntlich ein noch höheres Risiko einer Restenose innewohnt (50). Das Kollektiv umfasste 130 Patienten, von denen 65 mit dem Afterloadersystem durch Ir 192 in Dosen von 15 Gy in 2 mm Abstand bestrahlt wurden. Es ergab sich eine signifikante Reduktion sowohl der MACE von 67,7% (Placebogruppe) auf 29,2% (Brachytherapiegruppe) als auch der Restenoserate von 58% auf 19% nach 6 Monaten. Der in der 6 Monatskontrolluntersuchung verzeichnete signifikante Unterschied der MACE blieb auch nach 12 Monaten bestehen (105). Dass sich die positiven Ergebnisse auch auf Instent-Stenosen von venösen Bypassgefäßen übertragen lassen, zeigte die SVG-WRIST-Studie, in der Restenoserate und Gefäßrevaskularisationen sich um mehr als die Hälfte reduzieren ließen (99). Da insbesondere längere Stenosen mit einem erhöhten Risiko einer Restenoseentwicklung einhergehen, verifizierte die WRIST-Arbeitsgruppe ihre Forschungsarbeit mit intrakoronarer Bestrahlung durch Ir 192, in dem sie 2 Jahre später die Sicherheit und Wirksamkeit der Bestrahlung an diffusen langstreckigen Instent-Stenosen mit einer mittleren Läsionslänge von 31,7mm in der Long WRIST-Studie untersuchte. Die trotz signifikantem (73% vs.45%) Unterschied noch immer hohen Restenoseraten der Long WRIST-Studie waren Ausgangspunkt der nachfolgenden Long WRIST High dose (HD), in der die Bestrahlung der langstreckigen Stenosen mit einer höheren Dosis (18 Gy) zu einer Verbesserung der angiographischen sowie klinischen Ergebnissen führte (101). Die Rate an kardialen Ereignissen (Tod, MI, TLR) nach einem Jahr konnte von anfangs 41% (Long WRIST mit 15 Gy) auf 22% (High dose 18 Gy) reduziert werden. Neben der Frage der Dosierung wurde in der Studie ferner die Wirkung längerer antiaggregatorischer Therapie untersucht, in dem in einem Zusatzprotokoll weitere 60 Patienten mit verlängerter, d.h. 6 monatiger im Gegensatz zu 1 monatiger Clopidogrelgabe aufgenommen wurden. Das Risiko von späten Stenthrombosen konnte damit auf Placeboniveau gesenkt werden.

Eine weitere kontrollierte, randomisierte Studie stellt die GAMMA I-Studie dar, die vergleichbare klinische Endpunkte wie WRIST, LONG WRIST und LONG WRIST HIGH DOSE definierte und eine Verringerung der TVR um 33% verzeichnete (47).

Als Meilenstein für die Therapie der In-stent-Stenose mit intrakoronarer Betabestrahlung gilt die 2001 veröffentlichte placebokontrollierte START-Studie, in der 244 Patienten mit einem Afterloading System mittels Sr 90 in Dosen von 18,4- 23 Gy (in 2 mm Abstand von der Quelle) randomisiert bestrahlt wurden. Die Revaskularisationsrate im Zielgefäß als primärer Endpunkt nach 8 Monaten lag signifikant um 34% in der bestrahlten Gruppe unter der Placebo Gruppe (26,8%vs.17%). Durch Kanteneffekte erhöhte sich die Restenoserate von 14 % innerhalb des Stents auf 28,8%, lag damit aber noch signifikant unter der Restenoserate der Placebogruppe (45%) (57). Ähnliche Ergebnisse wie in der START Studie erbrachte die randomisierte, kontrollierte INHIBIT Studie, in der im Gegensatz zu dem nicht zentrierten Sr 90 System aus START, eine zentrierte p23-Quelle verwendet wurde und 232 Patienten in Dosen von 20 Gy in 1mm Gewebetiefe bestrahlt wurden. Primäre und sekundäre Endpunkte, bestehend aus MACE- und Restenoserate wurden sämtlich erreicht. Ferner konnte gezeigt werden, dass insbesondere lange Läsionen von der Bestrahlung profitieren (102). Die Beta WRIST Studie, eine offene Studie, untersuchte die Wirkung von Brachytherapie durch Y 90 in Dosen von 20,6 Gy in 1mm Abstand der Strahlenquelle an 50 Patienten. Die angiographische Restenoserate betrug 22%. Verglichen mit dem Kontrollkollektiv der WRIST-Studie reduzierte sich die Zielgefäßrevaskularisationsrate um 53%. Sowohl in der WRIST als auch Beta WRIST-Studie zeigte sich auch noch nach 2 Jahren eine signifikant geringere Zielgefäßrevaskularisationsrate in den Brachytherapiegruppen (1).

Die europäische Register für intraluminale koronare Beta-Brachytherapie (RENO), in der außerhalb von klinischen Studien Daten von insgesamt 1098 Patienten erhoben wurden, zeigte, dass die positiven Ergebnisse aus den randomisierten, kontrollierten Studien in der Praxis reproduziert werden können. Die Gefäßrevaskularisation lag bei 15,6%, kombiniert mit Herzinfarkt und Todesrate ergab sich ein Anteil von 17,7%, zu einer Restenose kam es in 23,7% der Fälle (91).

4.1 Unerwünschte Wirkungen der Brachytherapie

4.1.1 Kanteneffekte

Dieser Begriff bezeichnet die Entwicklung neuer Stenosen, die nach Brachytherapie am proximalen sowie distalen Ende des bestrahlten Segmentes auftreten. Erstmals wurde dieses Phänomen nach Analyse der Daten der BERT Studie vermutet, die zeigte, dass der niedrigen Restenosehäufigkeit in der Zielläsion eine sehr hohe Stenoserate im gesamten Zielgefäß gegenüberstand (40). Der Erkenntnis dieses Problems muss bei der Analyse von Koronarläsionen Rechnung getragen werden, in dem man nicht nur die Restenoserate im eigentlichen Läsionssegment betrachtet, sondern den gesamten vom Bestrahlungsballon erfassten Gefäßabschnitt mit zusätzlichem proximalem und distalem Bereich, analysiert. Die Kanteneffekte machen ca. 50% der erneuten Restenosen nach Brachytherapie mit Afterloadingsystemen aus und sind durch Intimahyperplasie sowie negatives Remodeling gekennzeichnet. Dafür werden folgende zwei Faktoren verantwortlich gemacht:

1. Durch axialen Dosisabfall an den Enden der Strahlenquelle sowie longitudinale Fehlplatzierung der Strahlenquelle kommt es zu einer lokalen Unterdosierung, die statt einer Hemmung der Intimahyperplasie eine Proliferation bewirkt (9).
2. Die Gefäßverletzung durch Applikation eines Barotraumas oder Stenteinbau (36;94).

Durch Untersuchungen mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) konnte gezeigt werden, dass der axiale Dosisabfall und die Gefäßverletzung, schon für sich allein ein Edgeeffekt bedingen kann (45), die Kombination beider Faktoren daher das Vorkommen eines Kanteneffektes noch wahrscheinlicher macht. Dies wird als „geographical miss“ bezeichnet und entsteht, wenn der durch die Angioplastie verletzte Gefäßbereich durch eine zu kurze Bestrahlungsquelle unvollständig bestrahlt wird. Dadurch, dass sich das Problembewusstsein für den Kanteneffekt erst von Studie zu Studie entwickelte, weisen gerade die Anfangsstudien eine sehr hohe Prävalenz dieses Phänomens auf. Durch retrospektive Analysen konnte bei 68% aller Gefäße, die im Rahmen der BRIE Studie behandelt wurden, das Phänomen des „Geographical miss“ nachgewiesen werden. (76) Diese Gefäße hatten eine

signifikant erhöhte Restenoserate. Aber auch in den darauf folgenden großen klinischen Studien wie SRIPPS, GAMMA I, START, INHIBIT wurde das Kantenphänomen beobachtet und für den Unterschied in den Restenoseraten der Zielläsion und des Zielgefäßes verantwortlich gemacht. Trotz der unerwünschten Ereignisse blieb die vaskuläre Brachytherapie der Placebogruppen jedoch hinsichtlich der Restenoserate und Vorkommen unerwünschter klinischer Ereignisse überlegen. Ferner scheint zwar der Edgeeffekt durch axialen Dosisabfall, sowie das Barotrauma, das man dem Gefäß aussetzt, nicht völlig vermeidbar. Jedoch kann die schädliche Kombination, Verletzung eines Koronarsegmentes plus unterdosierte Bestrahlung desselben durch das Wählen ausreichend langer Bestrahlungsbalkens vermieden werden (60). Ein Beispiel dafür stellt die START 40 Studie dar, in der sich durch einen um 10mm längeren Bestrahlungsbereich, die Restenoseraten im Vergleich zu START verbessern ließen (87). Das besonders häufige Vorkommen des Kanteneffektes nach der Implantation der radioaktiven Stents, führte zum Verlassen dieser Methode (74).

In der vorliegenden Studie wurde die gesamte Verletzungszone mit einer Überlappungszone von je 10mm an den jeweiligen Enden bestrahlt um Kantenstenosen zu vermeiden.

4.1.2 Späte Stentthrombose

Ein weiteres Problem hinsichtlich der Langzeitprognose stellt das vermehrte Auftreten von späten Stenthrombosen nach Brachytherapie dar. Neben dem erwünschten Effekt der Bestrahlung, das Wachstum von glatten Muskelzellen und die Bildung Extrazellulärmatrix zu inhibieren, konnte in einer Studie von Salame et al gezeigt werden, dass durch die Brachytherapie die Reendothelialisierung des Gefäßes verzögert und eine verstärkte Plättchenaggregation mit konsekutiver Thrombusbildung bewirkt wird (63). Die gesamte Thrombuslast nimmt dabei dosisabhängig zu (95). Durch die gestörte Reendothelialisierung kommt es zu einer Störung der Gefäßmotorik, das Gefäß reagiert mit Vasokonstriktion (61).

Als aus klinischen Studien ermittelte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose gelten die zusätzliche Implantation eines Stents und die vorzeitige Beendigung einer antiaggregatorischen Therapie (57;70;91;100).

So zeigt sich in der WRIST und GAMMA-Studie eine deutliche Steigerung der Inzidenz später Stenthrombosen, wenn zum Zeitpunkt der Brachytherapie ein Stent eingebaut wurde. In der überwiegenden Zahl der Fälle kam es zu Stentthrombosen, wenn kein Schutz einer antiaggregatorischer Therapie bestand (47;105) Diese Erkenntnis führte zu der generellen Empfehlung Clopidogrel und ASS über 6 Monate und bei zusätzlichem Stenteinbau über 12 Monate zu verabreichen, wodurch die anfänglich hohen Thromboseraten von bis zu 10% auf Placeboniveau gesenkt werden konnten (100). Im Wissen der mit zusätzlichem Stenteinbau verbundenen gesteigerten Thromboserate, wurde nun in den folgenden Studien die Indikation für den zusätzlichen Stent bei Brachytherapie zurückhaltender getroffen, was ebenfalls zu geringerem Vorkommen von Stenthrombosen führte (91;101;102). Nachdem darauf folgende Untersuchungen des deutschen IST Registers ergaben, dass es trotz sechsmonatiger Einnahme von Clopidogrel und ohne zusätzlichem Stenteinbau zu späten Stentthrombosen gekommen war, sieht die aktuelle Leitlinienempfehlung nun die generelle 12 monatige Gabe von Clopidogrel vor (81). Dies wird auch durch die WRIST 12 Studie, die eine weitere Reduktion der Gefäßverschlussrate durch 12 monatige Gabe von Clopidogrel erkennen ließ, bestätigt. Zusätzlich zeigte sich die 12 monatige antiaggregatorischen Therapie hinsichtlich Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse sowie Revaskularisationsrate im Zielgefäß einer 6 monatigen Therapie überlegen (98).

4.2 Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich zur allgemeinen Studienlage

Das in dieser Studie eingeschlossene Patientenkollektiv zeichnete sich durch einen hohen Anteil an kardialen Risikofaktoren und einem hohen mittleren Stenosierungsgrad vor Intervention aus. Es handelte sich bei den Stenosen um diffuse, langstreckige Instent-Stenosen der Klasse II, III sowie IV nach Meheran, wobei ca. die Hälfte der untersuchten Stenosen den gesamten analysierten Bereich umfasste. Patienten mit Instent-Stenoserezidiv sind besonders gefährdet, eine erneute Restenose zu entwickeln (51). Gerade solche Patienten waren zum überwiegenden Teil in dieser Studie vertreten. Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit diesen Eigenschaften die Untersuchungsgruppe hinsichtlich der Restenosewahrscheinlichkeit als Risikokollektiv einzustufen ist.

Die Behandlung der Instent-Stenose, stellte bis heute für die Kardiologie eine große Herausforderung dar. Zahlreiche Versuche, das Problem mit kathetergestützten und systemischen Therapiestrategien zu lösen, versagten. Erst durch die Methode der intrakoronaren Brachytherapie konnten die hohen Restenoseraten der Instent-Stenose signifikant gesenkt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit diffuser Instent-Stenose effektiv behandelt können. (57;81;101;102;105). Die signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Parameter wie Mortalität, Morbidität und Zielgefäßrevaskularisation der Kurzzeitdaten blieben auch über einen längeren Beobachtungszeitraum bestehen (26;83), Insbesondere für Patienten mit einem hohen Instent-Stenoserrisiko, wie Diabetiker, Patienten mit langen Stenosen, Stenosen in Bypassgefäßen, sowie mit mehreren Instent-Stenoserezidiven, profitieren von der Bestrahlung. (5;54;68;85).

Die Vorliegende Studie untersuchte den Effekt intrakoronarer Brachytherapie an Instent-Stenosen von überwiegend Nativgefäßen mit dem flüssigen Betastrahler Rhenium 188. Es konnte demonstriert werden, dass diese Methode sicher und effektiv durchführbar ist. Die Behandlung erbrachte im Vergleich zur eigenen retrospektiven Placebogruppe eine signifikante Restenosereduktion. Die Notwendigkeit einer erneuten Gefäßrevaskularisation konnte ebenfalls verringert werden. Damit lassen sich die Ergebnisse mit denen großer randomisierter Studien in Einklang bringen.

4.2.1 Brachytherapiestudien mit unterschiedlichen Isotopen

Tabelle1 Brachytherapiestudien

	WRIST	L.WRIST	GAMMA	START	INHIBIT	E. D
Restenoserate(%)						
Brachytherapie	19	45	32,4	28,8	26	34,8
Kontrolle	58	73	55,3	45,2	52	85,7
TVR(%)						
Brachytherapie	33,8	39	31,3	17	19	24,1
Kontrolle	67,7	61,7	46,3	28,7	30	39,3
Später Lumenverlust(mm)						
Brachytherapie	0,22±	0,65±	0,64±	0,28±	0,41±	0,34±
	0,84	0,68	0,69	0,56	0,69	0,81
Kontrolle	1,00±	0,85±	0,83±	0,55±	0,62±	1,27±
	0,69	0,54	0,66	0,59	0,55	0,55

% = Prozent, mm = Millimeter, TVR = Zielgefäßrevaskularisationsrate, e. D. = eigene Daten
(47;57;101;102;105)

Die mit Gamma Strahlen durchgeführten Brachytherapiestudien (WRIST, L WRIST, GAMMA) zeigten signifikante Reduktionen der Restenoserate. Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit denen der WRIST, LONG WRIST und GAMMA Studie, so zeigen sich zwar geringere Restenoseraten in der WRIST und GAMMA Studie, die Zielgefäßrevaskularisationsrate 24,1% ist jedoch in der vorliegenden Studie deutlich geringer. Im Vergleich zu den jeweiligen Placebogruppen zeigt sich eine 50% Reduzierung der Gefäßrevaskularisation. Dies ist entscheidend, da für das Wohlbefinden des Patienten weniger die binäre Restenose als viel mehr die erneuten Revaskularisationen von Bedeutung sind. Bei der deutlich geringeren Restenoserate in der WRIST Studie ist zu berücksichtigen, dass es sich dabei um 6 Monatsdaten im Gegensatz zu 12 Monatsdaten handelt. Ausserdem war der Bereich, den man bei der Analyse der Stenosen betrachtete, deutlich kürzer als in der vorliegenden Studie. Für den relativ hohen Anteil der Revaskularisationen der WRIST Studie nach 1 Jahr

33,8% versus 24,1%, kann vermutlich die, wie man heute weiß, damals zu kurze antiaggregatorischer Therapie verantwortlich gemacht werden. So wird nach heutiger Meinung die Empfehlung ausgesprochen, den Patienten für mind. 1 Jahr mit Clopidogrel zu behandeln. Dieses Behandlungsregime wurde in dieser Studie übernommen, um das Risiko eines späten Gefäßverschlusses mit möglicher Notwendigkeit einer Gefäßrevaskularisation zu verringern. In dem Vergleich der Placebogruppen der WRIST und LONG WRIST mit der Brachytherapiegruppe der vorliegenden Studie bestätigt sich der schon mit dem eigenen Vergleichskollektiv festgestellte Unterschied der angiographischen sowie klinischen Parameter. Bei annähernd vergleichbaren Patienten- und Stenosecharakteristika zeigt sich, dass sich die Restenose und Gefäßrevaskularisationsraten durch die Brachytherapie deutlich reduzieren lassen. In der gesamten Betrachtung der Ergebnisse fallen die deutlich höheren Restenose- sowie Gefäßrevaskularisationsraten der Long WRIST-Studie auf. Diese sind auf die besonderen Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs zurückzuführen. Es handelte sich im Gegensatz zu WRIST, GAMMA, INHIBIT ausschließlich um diffuse längere Instent-Stenosen, die ein deutlich höheres Restenoserisiko tragen (38). Weiterhin wurde als Ursache der schlechten Ergebnisse eine unzureichende Dosierung diskutiert, was sich durch die verbesserten Ergebnisse der im Anschluss durchgeführten High Dose Long WRIST Studie bestätigte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können durch START und INHIBIT, beides Studien an ISR, die Betastrahler verwendeten, bestätigt werden.

Es bleibt allerdings anzumerken, dass der direkte Vergleich der Studien durch Unterschiede in Dosierung, Strahlungsart und Isotop erschwert wird. Weiterhin sind die Patienten- und Stenosecharakteristika der unterschiedlichen Studien nicht völlig identisch. So wurden in der WRIST Studie im Gegensatz zur Long WRIST und der vorliegenden Studie nur zum überwiegenden Teil diffuse ISR eingeschlossen. Weiterhin sind in einigen Fällen in WRIST, Long WRIST sowie GAMMA zusätzliche Stents eingebaut worden.

4.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit Rhenium 188 Studien

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich mit denen anderer Brachytherapiestudien, die ebenfalls Rhenium 188 als Strahlenquelle verwendeten, in Einklang bringen. Sie zeigten ebenfalls Restenose- TVR-Reduktionen im Vergleich zur konventionellen Ballonangioplastie und wiesen je nach Charakteristika des eingeschlossenen Patientenkollektivs Restenoseraten im Bereich von 12,6%-31% auf.

In der ECRIS II Studie, einer randomisierten, kontrollierten Studie, konnte neben einer signifikanten Reduktion der angiographischen und klinischen Parameter an Restenosen gleiche Ergebnisse bei De-novo Stenosen erzielt werden (35). Die in der ECRIS II erreichten Restenose bzw. Gefäßrevaskularisationsraten sind im Vergleich zu der vorliegenden Studie geringer. Dies kann daran liegen, dass die Gefäße im Mittel größer und die Läsionslängen kürzer waren. (binäre RR: 12,6% vs. 33,4% und Gefäßrevaskularisation: 8% vs. 24,1%). In einer weiteren Studie an ausschließlich ISR erreichte man durch Bestrahlung mit Rhenium 188 eine binäre Restenoserate von 31%. Die verwendete Dosierung war mit 30 Gy in 0,5 mm Gefäßwand mit der Dosierung dieser Studie identisch (59). Wöhrle et al legten eine Vergleichstudie mit 243 eingeschlossenen Patienten vor, in der ähnliche Ergebnisse bei der Bestrahlung von Restenosen in Nativgefäßen erzielt wurden, sich jedoch bei Bypassgefäßen kein Nutzen zeigte. Mit einer geringeren Dosierung (22,5 Gy) lag die binäre Restenose bei 22,5% und die Gefäßrevaskularisation nach einem Jahr bei 13,1% (107).

4.3 Einflussfaktoren auf die Restenoserate

Neben der Ermittlung der binären Restenoserate und der Zielgefäßrevaskularisationen, wurde in dieser Studie versucht, mögliche Einflussfaktoren der Restenosierung aufzuzeigen. Nach derzeitigem Wissensstand besteht der Restenoseprozess aus einem multifaktoriellen Geschehen. Ein wichtiger Ansatz, die Restenosierung nach erfolgreicher Ballonangioplastie zu verringern, besteht darin, Risikofaktoren zu suchen, um durch Vermeidung derselben der Restenosierung entgegenzuwirken.

Die untersuchten Parameter lassen sich in patientenbezogene bzw. interventionsbezogene Faktoren und morphologische Faktoren einteilen.

4.3.1 Patientenbezogene und interventionsbezogene Faktoren

Kardiale Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, familiäre Disposition sowie vor allem Diabetes mellitus werden mit einem erhöhten Risiko einer Restenoseentwicklung verbunden, wobei das Ausmaß der Restenosierung mit der Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren zunimmt (17).

Das in der Studie eingeschlossene Patientengut weist mit durchschnittlich mehr als 3 Risikofaktoren eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren auf. Von den kardialen Risikofaktoren stellt der Diabetes mellitus den schwerwiegendsten Restenoseprediktor dar (38). Neben einer Erhöhung des Restenoserisikos um den Faktor 1,86 kommt es bei Diabetes mellitus Patienten deutlich häufiger zu Gefäßrevaskularisationen. Dieses erhöhte Risiko ist möglicherweise auf die wachsende Blutviskosität mit den daraus erhöhten Scherkräften und vermehrter Muskelzellproliferation zurückzuführen. In der vorliegenden Studie zeigte sich nach erfolgter Brachytherapie kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern bezüglich Restenose- und Gefäßrevaskularisationsrate. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Metaanalyse der WRIST Studien, in der die Wirkung intrakoronarer Bestrahlung von Instent-Stenosen bei Diabetikern untersucht wurde (28). Während in der Placebogruppe die Diabetiker im Vergleich zu den Nichtdiabetikern eine signifikante erhöhte Restenoserate aufwiesen, schien durch die Bestrahlung das erhöhte Restenoserisiko der Diabetiker aufgehoben. Intrakoronare Bestrahlung führte bei Diabetikern und Nichtdiabetikern in gleicher Weise zu

niedrigeren Restenose- sowie Gefäßrevaskularisationsraten. Auch innerhalb des RENO Registers wurden keine Unterschiede in MACE-Raten von Diabetikern und nicht Diabetikern nach Brachytherapie festgestellt (91). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die intrakoronare Brachytherapie gleichsam sowohl für Diabetiker als auch Nichtdiabetiker wirksam ist. Bei der Untersuchung der anderen kardialen Risikofaktoren sowie der klinischen Symptomatik ergab sich ebenfalls keine statistische Auffälligkeit in Bezug auf die Restenoserate. In anderen Studien korreliert jedoch die schwerwiegende Symptomatik, wie instabile AP mit einer höheren Restenosewahrscheinlichkeit (51).

Als weitere interventionsbezogene Faktoren, die die Inzidenz des Auftretens von Restenosen erhöhen, werden Restenosen, totale Verschlüsse sowie das Vorkommen von Instent-Stenosen in Bypassgefäßen angesehen. (38;50;99) Ob die Lokalisation der Stenose in der LAD zu einem erhöhten Restenoserisiko führt wird kontrovers diskutiert. Diese Faktoren zeigten in der vorliegenden Studie kein signifikant erhöhtes Restenosevorkommen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich mit 112 Patienten um ein insgesamt kleines Kollektiv handelt und die gebildeten Subgruppen dementsprechend klein sind, was die Übertragbarkeit von Aussagen auf die Allgemeinheit einschränkt.

4.3.2 Morphologische Einflussfaktoren

Die morphologischen Gegebenheiten einer Instent-Stenose beeinflussen in hohem Maße das klinische sowie angiographische Ergebnis. Diese sind im einzelnen Stentlänge, Läsionslänge, Anzahl der implantierten Stents, Stentdurchmesser, Gefäßdurchmesser, minimaler Lumendiameter vor bzw. nach Intervention und Stenosegrad vor Intervention, (21;38;51;75). Die Studie von Mehran zeigte, dass das gleichnamige Klassifikationsmodell für Instent-Stenosen zur Vorhersagbarkeit einer erneuten Gefäßrevaskularisation herangezogen werden kann. Mit steigender Stenoseklasse präinterventionel sinkt die klinische Erfolgsrate. Kontrovers zu anderen Studien wurde hier der postinterventionelle, minimale Lumendurchmesser als weniger wichtig betrachtet. In Zusammenhang mit den Mehranstudienenergebnissen wurde eine intrinsische genetische Komponente für das Instent-Restenoserisiko diskutiert. Patienten mit einem hohen Grad an neointimaler Proliferation reagierten auch auf die Gefäßverletzung bei Intervention wieder mit einer ausgeprägten intimalen Hyperplasie. In der vorliegenden Studie fand sich mit zunehmender Stentlänge eine Erhöhung des Restenoserisikos. Damit werden die Ergebnisse der Studie von Kastrati bestätigt, in der sich durch das Implantieren von mehreren Stents die Rate an Restenosen und Gefäßrevaskularisationen fast verdoppelte (38). Das erhöhte Risiko ergibt sich aus der größeren gestenteten Gefäßoberfläche, wodurch sich der verletzte Bereich vergrößert, der Stimulus zur überschießenden Gewebeproliferation also höher ist. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass die primäre Läsionslänge größer war, was wiederum einen Restenoserisikofaktor darstellt. Der Stentdurchmesser schien die Restenosewahrscheinlichkeit ebenfalls zu beeinflussen. So waren die Patienten mit kleineren Durchmessern der ursprünglich implantierten Stents einem signifikant höheren Restenoserisiko ausgesetzt. Dies ist mit der Tatsache zu erklären, dass das Ausmaß der neointimalen Hyperplasie von der Stentgröße unabhängig ist (34). So werden kleinere Gefäße mit kleineren Stentdurchmesser mit der gleichen Menge an neointimalem Gewebe konfrontiert. Daraus erklärt sich das mit kleineren Gefäßen und kleineren Stentdurchmessern verbundene erhöhte Restenoserisiko. Als letzter untersuchter Parameter wurde als ebenfalls auf die Restenose Einfluss nehmender Faktor der Restenosegrad vor Intervention untersucht. Dabei ergab sich mit höherem Stenosegrad ein tendenziell erhöhtes Risiko.

4.4 Therapie der Instent-Stenose

4.4.1 Medikamente freisetzende Stents (Drug Eluting Stents)

In den letzten Jahren wurde versucht, mit verschiedenen Methoden dem Problem der Instent-Stenose zu begegnen, von denen sich nur die Brachytherapie als wirksam erwies. Seit der 2001 veröffentlichten RAVEL-studie, in der die Methode der medikamentenfreisetzende Stents an De novo Stenosen getestet wurde und signifikant verbesserte klinische und angiographische Ergebnisse erzielt wurden rückten DES in den Fokus der Aufmerksamkeit und wurden als neue Alternative zu Metallstents und alleiniger Ballonangioplastie für De novo stenosen diskutiert (52). Auf Grund der Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien wird aktuell für den Cypher und Taxusstent in den kardiologischen Leitlinien die Empfehlung für die Behandlung von De Novo Läsionen in Nativgefäßen mit dem Evidenzgrad I B ausgesprochen (53;86). Subanalysen von SIRIUS und TAXUS IV zeigten bei kleineren Gefäßen, längeren Stenosen sowie Diabetes mellitus Patienten, signifikante Reduktionen in Restenoseraten. Ein Trend zu einer höheren Häufigkeit von Gefäßrevaskularisationen besonders bei Diabetikern blieb jedoch. Ob die Indikationsempfehlung auf Stenosen mit einem höheren Restenoserisiko, wie chronische Verschlüsse, Stenosen in Bypassgefäßen, kleinere Gefäße und Instent-Stenosen ausgeweitet werden kann ist noch nicht geklärt. Derzeit erhält die Anwendung der Drug Eluting Stents bei diesen Formen der Stenose einen geringen Evidenzgrad (II C) im Gegensatz zur der Brachytherapiemethode (I A) (81).

Das Behandlungskonzept der DES liegt in der Abgabe von antiproliferativ wirkenden Substanzen. Verschiedene unterschiedliche Medikamente sind getestet worden, von denen viele wegen fehlender Wirksamkeit oder gar schädigender Wirkung wieder verworfen wurden (48).

Ihre Sicherheit und Wirksamkeit bewiesen haben das Immunsuppressivum Rapamacin (Sirolimus) sowie das Zytostatikum Taxol (Paclitaxel). Pathophysiologisch verantwortlich für die Instent-Stenose ist ein multifaktorieller, dynamischer Prozess, der aus Entzündungsreaktion mit Thrombusbildung und Proliferation sowie Migration von glatten Muskelzellen mit vermehrter Matrixbildung besteht. Sowohl die Drug Eluting Stents als auch die Brachytherapie stellen beide Methoden dar, die über eine Hemmung der Zellproliferation dem Instent-

Stenoseprozess entgegenwirken und dadurch die Neointimaproliferation abmildern. Beide greifen dabei in den Zellzyklus ein. Die Strahlung der Brachytherapie hindert die Zellen durch irreversible Schädigung der DNA an der Mitose. Rapamycin blockiert über Bindung an ein zytosolisches Regulatorprotein den Zellzyklus in der G1 Phase. Die Zelle kann also nicht die für die DNA Replikation und Teilung verantwortlichen Phasen durchlaufen. Paclitaxel, ursprünglich aus der Tumorthherapie stammend, hemmt die Zellproliferation, indem es die Mikrotubuli bindet und somit die Zellteilung in der M Phase verhindert (48).

4.4.2 Medikamente freisetzende Stents im Vergleich zu der Brachytherapie

Bei der Beurteilung der DES als Therapieoption der In-stent-Stenose können Ergebnisse aus offenen Studien (TAXUS III, TROPICAL) und der randomisierten, kontrollierten ISAR-DESIRE Studie, die den Sirolimus bzw. Paclitaxelstent im Vergleich zur Ballonangioplastie an 300 Patienten untersuchte, herangezogen werden (37;88). Ein direkter Vergleich von Brachytherapie und DES bei In-stent-Stenosen wurde durch Schiele mit Untersuchungen an dem Cypherstent und durch Radke, der den Paclitaxelstent mit der intrakoronaren Bestrahlung verglich, vorgelegt (58;67). Allerdings handelt es sich dabei um Studien mit einem sehr kleinen Patientenkollektiv.

Tabelle 2 Vergleich DES-Studien mit Daten der vorliegenden Studie

		ISAR Desire	Tropical	Radke	Taxus III	E. D.
Restenoserate(%)	U	14,3/21,7	9,7	20	16	34,8
	K	44,6		16		85,7
TVR(%)	U	8/19	7,4	9	25	24,1
	K	33		12		39,3
Später Lumenverlust(mm)	U	0,32/0,55	0,08±0,49	0,42±0,5	0,54±0,51	0,34
	K	0,67		0,56±0,65		1,27

% = Prozent, mm = Milimeter, TVR = Zielgefäßrevaskularisation. U = Untersuchungsgruppe K = Kontrollgruppe, e. D. = eigene Daten

Die ISAR DESIRE und TROPICAL Studie weisen beide geringe Restenose- sowie Revaskularisationsraten auf (37;37;56). Diese liegen unter denen der großen randomisierten Brachytherapiestudien sowie der vorliegenden Studie. Mit einem späten Lumenverlust von im Mittel 0,08 mm in der TROPICAL Studie zeigt sich ein deutlich besseres angiographisches Ergebnis als in den Brachytherapiestudien, die abhängig von Strahlenart und Patienten,- bzw. Stenosekriterien in Lumeneinengungen im Bereich von (0,22±0,84-0,64±0,69) aufwiesen. Auch im Vergleich zu der vorliegenden Studie sowie der ISAR- DESIRE Studie kam es in der TROPICAL Studie zu einem deutlich geringeren späten Lumenverlust. Beim Vergleich zur vorliegenden Studie ist allerdings zu beachten, dass die TROPICAL Studie Patienten mit totalen Verschlüssen ausschloss, fokale Stenosen einschloss und der analysierte Bereich kleiner war. Ferner waren die Kontrolluntersuchungen schon nach 6 Monaten gemacht worden. Um einen eventuellen Edge Effekt zu verhindern, welcher der Grund für den erhöhten Lumenverlust innerhalb der Läsion in der ISAR DESIRE Studie darstellen könnte, wurde in der TROPICAL Studie darauf geachtet, den durch Vordilatation verletzten Gefäßbereich so klein wie möglich zu halten. Die Taxus III Studie, die die Wirksamkeit des Paclitaxelstents an 28 Patienten untersuchte, liefert verglichen mit der vorliegende Studie hinsichtlich der angiographischen sowie klinischen Parameter ähnliche Ergebnisse, obwohl bei Analyse und Vergleich des Patientenkollektivs und der Stenosekriterien, das Kollektiv der Taxus III Studie ein deutlich geringeres Restenoserisiko trug. In zwei Studien, die DES mit Brachytherapie verglichen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Restenose- sowie Gefäßrevaskularisationen. In der durch IVUS

durchgeführten Untersuchung von Schiele fand sich ein signifikant geringerer akuter Lumengewinn der Drug Eluting Stents, wofür eine unzureichende Expansion der Stents verantwortlich gemacht wurde. Dies wurde allerdings durch signifikant geringere intimale Hyperplasie wettgemacht, so dass letztlich der Lumenverlust in beiden Gruppen gleich war. In der vorliegenden Studie ergab sich ebenfalls ein im Vergleich zur Kontrollgruppe geringerer akuter Lumengewinn, was mit den im Mittel kleineren Gefäßen der Brachytherapiegruppe zu erklären ist.

Dass Brachytherapieversager von Drug Eluting Stents profitieren können, wurde durch eine Untersuchung von Schiele in Aussicht gestellt (69). Demgegenüber steht allerdings eine hohe Restenoserate bei Behandlung von β -Therapieversagern durch DES in der durch Saia et al durchgeführten Studie (62).

Aufgrund des Vergleichs der aufgeführten Studien muss festgestellt werden, dass die Drug Eluting Stents in den angiographischen Ergebnissen und Gefäßrevaskularisationsraten in den 6 Monatsdaten der Brachytherapie überlegen sind. Allerdings liegen noch keine Langzeitdaten der Drug Eluting Stents, im Gegensatz zur intrakoronaren Brachytherapie vor (26;89).

Unter klinisch praktischem Aspekt haben die Drug Eluting Stents deutliche Vorteile. Die Methode ist nicht aufwendiger als die der normalen Stentimplantation und erfordert im Gegensatz zur intrakoronaren Bestrahlung keine Strahlenschutzmaßnahmen. Betrachtet man den Kostenaspekt, liegen unterschiedliche Daten vor.

Aktuell zeichnet sich als klinisches Einsatzgebiet der Brachytherapie die In-stent-Stenose des Drug Eluting Stents ab.

4.5 Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Studie umfassen die eingeschränkte Anzahl an Patienten sowie der Vergleich der Studiendaten mit einem retrospektiv ermittelten Kontrollkollektiv. Ferner stimmen die Kollektive nicht in allen Charakteristika überein, was die Vergleichbarkeit mindert. So war der Gefäßdurchmesser des Kontrollkollektivs im Mittel kleiner, die Stenosenlänge im Mittel kürzer. Daher wurde bei der Betrachtung der Ergebnisse Bezug sowohl auf Brachytherapie- als auch Placebogruppen anderer Studien genommen.

Der Vergleich der Brachytherapiestudien untereinander wird erschwert durch unterschiedliche Strahlendosen, Strahlenarten, und die verwendeten Isotope. Ein direkter Dosisvergleich wird durch Dosisangaben in unterschiedlichen Gefäßwandtiefen sowie durch Verwendung unterschiedlicher Isotope mit unterschiedlichen Abschwächungscharakteristika, welche noch dazu durch Stents, Kalk und Führungsdrähte beeinflusst werden, eingeschränkt.

4.6 Ausblick

Durch eine Vielzahl von klinischen Studien in ihrer Wirksamkeit belegt, stellt die intrakoronare Strahlentherapie die Methode der Wahl für die Instent-Stenosebehandlung dar. Die randomisierten Studien zeigten signifikante Restenosereduktionen bei ISR in Nativgefäßen. Patienten mit Risikofaktoren für eine Instent-Restenose, wie mehrere kardiale Risikofaktoren, langer Stentbereich, kleiner Gefäßdurchmesser, Instent-Stenoserezidiv sowie ISR in Bypassgefäßen profitieren ebenfalls von der intrakoronaren Bestrahlung.

Daher empfiehlt die europäische Gesellschaft für Kardiologie die Brachytherapie zur Instent-Stenosebehandlung.

Durch die Daten des RENO-Registers konnten die positiven Ergebnisse der Studien in der Praxis bestätigt werden. Das Problem der Stenosen im Randbereich der Stents nach durchgeführter Brachytherapie, mit dem man in den Anfängen konfrontiert wurde, konnte durch das Wählen ausreichend langer Bestrahlungsbereiche weitgehend gelöst werden. Um den Kanteneffekt zu verhindern, sollte stets um mindestens 10mm über die eigentliche Läsionslänge hinweg bestrahlt werden.

Dem ebenfalls zu Beginn aufgetretenen Problem der hohen Stentthromboseraten kann durch ein striktes antiaggregatorisches Behandlungsregime mit ASS und Clopidogrel für 12 Monate Einhaltung geboten werden. Weiterhin sollte auf die zusätzliche Implantation eines Stents zur Brachytherapie verzichtet werden. Mit diesen Maßnahmen lässt sich die Stentthromboserate auf Placeboniveau senken.

Eine neue Form der Bestrahlung stellt die in dieser Studie angewendete Methodik mit einer flüssigen Strahlenquelle dar. Durch den mit Rhenium 188 gefüllten Ballon werden eine optimale Zentrierung der Strahlenquelle sowie eine homogene Bestrahlung gewährleistet.

Auf dem Gebiet der Instent-Stenosebehandlung wird sich die Methode der Drug Eluting Stents als Alternative zur VBT weiterentwickeln. Als klinische Indikation bleibt für die VBT die Behandlung von Instent-Stenosen nach Drug Eluting Stents.

5. Zusammenfassung

Der Erfolg von koronaren Interventionen wird erheblich durch das Problem der Restenoseentwicklung limitiert. Im Wesentlichen werden für die Wiederverengung des Gefäßlumens drei Mechanismen verantwortlich gemacht. Die frühzeitig einsetzenden Rückstellkräfte, das negative Remodeling (Gefäßschrumfung) sowie die Intimaproliferation. Durch die Implantation eines Stents konnte zwar die Restenoserate im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie signifikant gesenkt werden, indem sie den ersten beiden Mechanismen entgegenwirkt, die intimale Verdickung, die im Wesentlichen durch Ansammlung proliferierter Muskelzellen und Extrazellulärmatrix besteht, tritt jedoch vermehrt auf und führt zu dem Bild der In-stent-Stenose. Trotz moderner Stent-Technologien und Verbesserung der Implantationstechnik bleibt die In-stent-Stenose ein therapeutisches Problem. In der vorliegenden Arbeit wurde die intrakoronare Brachytherapie mit Rhenium 188 zur Behandlung der In-stent-Stenose an 112 Patienten untersucht und mit einem Kontrollkollektiv von 28 Patienten verglichen. Die brachytherapierten Patienten wurden nach durchschnittlich 12 Monaten nachkontrolliert. Primärer Endpunkt bildeten 1. die Restenoserate, d.h. die Anzahl der Patienten, die in der Kontrolle eine Wiederverengung des Gefäßlumens von $\geq 50\%$ aufwiesen und 2. die Reinterventionenrate, d.h. die Anzahl der Fälle, die aufgrund einer Restenose in dem gleichen Gefäß eine erneute Reintervention erhielten. Sekundärer Endpunkt stellte der späte Lumenverlust dar. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich durch die Brachytherapie eine signifikante Reduzierung der Restenose (34,8% vs. 85,7%, $p = <0,01$) sowie des späten Lumenverlustes ($0,34 \pm 0,81$ vs. $1,27 \pm 0,55$, $p < 0,01$). Die Reinterventionenrate war tendentiell in der brachytherapierten Patientengruppe geringer als in der Kontrollgruppe (24,01% vs. 39,3%, $p = 1,06$).

Ferner wurden mögliche Risikofaktoren (klinische sowie morphologische Parameter) für die Ausbildung einer Restenose bzw. Notwendigkeit einer erneuten Reintervention untersucht. Dabei war festzustellen, dass längere Stents und kleinere Stentdurchmesser mit einem signifikant erhöhten Restenoserisiko einhergingen. Höhergradige Stenosen waren ebenfalls mit einer höheren Restenosewahrscheinlichkeit verbunden, jedoch nicht signifikant. Für die kardialen Risikofaktoren ergaben sich keine statistischen Auffälligkeiten. Für das vorliegende Kollektiv, das mit mehr als durchschnittlich drei Risikofaktoren und einem mittleren

Stenosierungsgrad von 80% ein hohes Restenoserisiko trägt, zeigte sich die Brachytherapie als effektive und sichere Methode zur In-stent-Stenosebehandlung.

6. Literaturverzeichnis

1. Ajani AE, Waksman R. The WRIST series--what have we learnt? *Herz* 2002 Feb;27(1):23-9.
2. Apisarnthanarax S, Chougule P. Intravascular brachytherapy: a review of the current vascular biology. *Am.J Clin.Oncol.* 2003 Jun;26(3):e13-e21.
3. Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, de Feyter PJ, David GK, Serruys PW, Margolis JR, Koelemay MJ, Montauban van Swijndregt EW, et al. Randomised trial of excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet* 1996 Jan 13;347(8994):79-84.
4. Baim DS, Cutlip D, Ho KK, Popma JJ, Senerchia C, Kuntz RE. Acute results of directional coronary atherectomy in the Balloon Versus Optimal Atherectomy Trial (BOAT) pilot phase. *Coron.Artery Dis.* 1996 Apr;7(4):290-3.
5. Baumgart D, Bonan R, Naber C, Serruys P, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Urban P. Successful reduction of in-stent restenosis in long lesions using beta-radiation--subanalysis from the RENO registry. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2004 Mar 1;58(3):817-27.
6. Baumgart D, Quast U, Erbel R. [Intravascular irradiation in the combined therapy and prevention of restenosis. Overview]. *Herz* 1997 Dec;22(6):335-46.
7. Baumgart D, Sauerwein W, Kaiser CA, Meusers P, Quast U, Langner I., Flühs D, Stuschke M, Erbel R. Strahlentherapie der Herzkranzgefäße. Neue Wege zur Behandlung der Restenose nach perkutaner, koronarer Intervention. *Deutsches Ärzteblatt* 34, 2252-2255. 2002.
Ref Type: Abstract
8. Bauters C, Banos JL, Van BE, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998 Feb 3;97(4):318-21.
9. Carter AJ, Laird JR, Bailey LR, Hoopes TG, Farb A, Fischell DR, Fischell RE, Fischell TA, Virmani R. Effects of endovascular radiation from a beta-particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model. A dose-response study. *Circulation* 1996 Nov 15;94(10):2364-8.
10. Casterella PJ, Teirstein PS. Prevention of coronary restenosis. *Cardiol.Rev.* 1999 Jul;7(4):219-31.

11. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995 Mar 15;91(6):1676-88.
12. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):727-32.
13. Darius H, Buerke M, Boissel JP, Grosser T, Veit K, Zacharowski K, Meyer J. [Local drug delivery and gene therapy]. *Herz* 1997 Dec;22(6):347-54.
14. De BG, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur.Heart J.* 2003 Sep;24(17):1601-10.
15. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Bourassa M, Williams D, Holmes D, Jr., Dorros G, Faxon D, Myler R, Kent K, et al. One-year follow-up results of the 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1989 Sep;80(3):421-8.
16. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, Myler R, Faxon D, Holmes D, Jr., Bourassa M, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988 Feb 4;318(5):265-70.
17. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R, Brooks MM, Bourassa MG, Shemin RJ, Rosen AD, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Aypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999 Feb 9;99(5):633-40.
18. Dietz U, Erbel R, Rupprecht HJ, Weidmann S, Meyer J. High frequency rotational ablation: an alternative in treating coronary artery stenoses and occlusions. *Br.Heart J.* 1993 Oct;70(4):327-36.
19. Dietz U, Erbel R, Rupprecht HJ, Weidmann S, Meyer J. High-frequency rotational ablation following failed percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cathet.Cardiovasc.Diagn.* 1994 Mar;31(3):179-86.
20. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rosch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983 Apr;147(1):259-60.

21. Ellis SG, Savage M, Fischman D, Baim DS, Leon M, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Teirstein PS, Walker C, et al. Restenosis after placement of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. Initial results of a multicenter experience. *Circulation* 1992 Dec;86(6):1836-44.
22. Fenchel S, J.Kotzerke, K.Grillenberger, S.N.Reske. Pharmacodynamics of Tc99m-perchnetate and Re-188 perhentate after oral application of perchlorate. *Eur J Nucl Med* 24, 965. 1997.
Ref Type: Abstract
23. Fischer-Dzoga K, Dimitrievich GS, Griem ML. Radiosensitivity of vascular tissue. II. Differential radiosensitivity of aortic cells in vitro. *Radiat.Res.* 1984 Sep;99(3):536-46.
24. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J.Med* 1994 Aug 25;331(8):496-501.
25. Glagov S, Bassiouny HS, Giddens DP, Zarins CK. Pathobiology of plaque modeling and complication. *Surg.Clin.North Am.* 1995 Aug;75(4):545-56.
26. Grise MA, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Cloutier DA, Leon MB, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002 Jun 11;105(23):2737-40.
27. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003 Jan 7;107(1):38-42.
28. Gruberg L, Waksman R, Ajani AE, Kim HS, White RL, Pinnow EE, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Lindsay J, Jr. The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus. *J Am.Coll.Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):1930-6.
29. Gohlke S, Beets AL, Oetjen K, Mirzadeh S, Biersack HJ, Knapp FF, Jr. Simple new method for effective concentration of 188Re solutions from alumina-based 188W-188Re generator. *J Nucl.Med* 2000 Jul;41(7):1271-8.
30. Hamm CW. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom(ACS).Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004;93:72-90.
31. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am.Coll.Cardiol.* 1993 Jan;21(1):26-34.

32. Haude M, Erbel R, Straub U, Dietz U, Schatz R, Meyer J. Results of intracoronary stents for management of coronary dissection after balloon angioplasty. *Am.J.Cardiol.* 1991 Apr 1;67(8):691-6.
33. Hehrlein C, Zimmermann M, Pill J, Metz J, Kubler W, von HE. The role of elastic recoil after balloon angioplasty of rabbit arteries and its prevention by stent implantation. *Eur Heart J* 1994 Feb;15(2):277-80.
34. Hoffmann R, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB. Intimal hyperplasia thickness at follow-up is independent of stent size: a serial intravascular ultrasound study. *Am.J Cardiol.* 1998 Nov 15;82(10):1168-72.
35. Hoher M, Wohrle J, Wohlfrom M, Kamenz J, Nusser T, Grebe OC, Hanke H, Kochs M, Reske SN, Hombach V, et al. Intracoronary beta-irradiation with a rhenium-188-filled balloon catheter: a randomized trial in patients with de novo and restenotic lesions. *Circulation* 2003 Jun 24;107(24):3022-7.
36. Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC, Robinson KA, Anderberg KA, King SB, III. Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: an animal model of restenosis. *J Am.Coll.Cardiol.* 1992 Aug;20(2):467-74.
37. Kastrati A, Mehilli J, von BN, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Jan 12;293(2):165-71.
38. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am.Coll.Cardiol.* 1997 Nov 15;30(6):1428-36.
39. Keren G. Compensatory enlargement, remodeling, and restenosis. *Adv.Exp.Med Biol.* 1997;430:187-96.
40. King SB, III, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998 May 26;97(20):2025-30.
41. Knapp FF, Jr., Guhlke S, Beets AL, Lin WY, Stabin M, Amols H, Weinberger J. Endovascular beta irradiation for prevention of restenosis using solution radioisotopes: pharmacologic and dosimetric properties of rhenium-188 compounds. *Cardiovasc.Radiat.Med* 1999 Jan;1(1):86-97.
42. Kollum M, Kaiser S, Kinscherf R, Metz J, Kubler W, Hehrlein C. Apoptosis after stent implantation compared with balloon angioplasty in rabbits.

Role of macrophages. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 1997 Nov;17(11):2383-8.

43. Kotzerke J, Fenchel S, Guhlmann A, Stabin M, Rentschler M, Knapp FF, Jr., Reske SN. Pharmacokinetics of ⁹⁹Tcm-pertechnetate and ¹⁸⁸Re-perrhenate after oral administration of perchlorate: option for subsequent care after the use of liquid ¹⁸⁸Re in a balloon catheter. *Nucl.Med Commun.* 1998 Aug;19(8):795-801.
44. Kotzerke J, Rentschler M, Glatting G, Schneider E, Stabin M, Knapp FF, Jr., Reske SN. [Dosimetry fundamentals of endovascular therapy using Re-188 for the prevention of restenosis after angioplasty]. *Nuklearmedizin* 1998 Mar;37(2):68-72.
45. Kozuma K, Costa MA, Sabate M, Kay IP, Marijnissen JP, Coen VL, Serrano P, Ligthart JM, Levendag PC, Serruys PW. Three-dimensional intravascular ultrasound assessment of noninjured edges of beta-irradiated coronary segments. *Circulation* 2000 Sep 26;102(13):1484-9.
46. Lee SW, Park SW, Hong MK, Lee JH, Kim YH, Moon DH, Oh SJ, Lee CW, Kim JJ, Park SJ. Comparison of angiographic and clinical outcomes between rotational atherectomy versus balloon angioplasty followed by radiation therapy with a rhenium-188-mercaptoacetyltriglycine-filled balloon in the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Int.J Cardiol.* 2005 Jul 10;102(2):179-85.
47. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001 Jan 25;344(4):250-6.
48. Liistro F, L.Bolognese. Drug eluting stents. *Heart Drug* 3, 203-213. 2003.
Ref Type: Abstract
49. Matiasek JM, Gyöngyösi M, Glogar D. Drug-eluting stents-Entwicklung und Ausblick. *J Kardiol* 13, 85-89. 2006.
Ref Type: Abstract
50. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999 Nov 2;100(18):1872-8.
51. Mittal S, Weiss DL, Hirshfeld JW, Jr., Kolansky DM, Herrmann HC. Comparison of outcome after stenting for de novo versus restenotic narrowings in native coronary arteries. *Am.J.Cardiol.* 1997 Sep 15;80(6):711-5.
52. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban HE, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002 Jun 6;346(23):1773-80.

53. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003 Oct 2;349(14):1315-23.
54. Naber CK, Baumgart D, Bonan R, Wegscheider K, Serruys PW, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Eggebrecht H, Erbel R, et al. Intracoronary brachytherapy, a promising treatment option for diabetic patients: Results from a European multicenter registry (RENO). *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2004 Feb;61(2):173-8.
55. Naber CK, Kaiser CA, Sauerwein W, Meusers P, Eggebrecht H, Haude M, Erbel R, Baumgart D. [Brachytherapy after coronary interventions: current state and future perspectives]. *Z Kardiol* 2003 Jan;92(1):1-15.
56. Neumann FJ, Desmet W, Grube E, Brachmann J, Presbitero P, Rubartelli P, Mugge A, Di PF, Fullgraf D, Aengevaeren W, et al. Effectiveness and safety of sirolimus-eluting stents in the treatment of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 2005 Apr 26;111(16):2107-11.
57. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, et al. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002 Aug 27;106(9):1090-6.
58. Radke PW, Kobella S, Kaiser A, Franke A, Schubert D, Grube E, Hanrath P, Hoffmann R. Treatment of in-stent restenosis using a paclitaxel-eluting stent: acute results and long-term follow-up of a matched-pair comparison with intracoronary beta-radiation therapy. *Eur.Heart J* 2004 Jun;25(11):920-5.
59. Reynen K, Kockeritz U, Kropp J, Wunderlich G, Knapp FF, Schmeisser A, Strasser RH. Intracoronary radiotherapy with a (188)rhenium liquid-filled PTCA balloon system in in-stent restenosis: acute and long-term angiographic results, as well as 1-year clinical follow-up. *Int.J Cardiol.* 2004 May;95(1):29-34.
60. Rha SW, Kuchulakanti PK, Pakala R, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pinnow E, Torguson R, Chan RC, et al. Real-world clinical practice of intracoronary radiation therapy as compared to investigational trials. *Catheter.Cardiovasc.Interv.* 2005 Jan;64(1):61-6.
61. Sabate M, Kay IP, van der Giessen WJ, Cequier A, Ligthart JM, Gomez-Hospital JA, Carlier SG, Coen VL, Marijnissen JP, Wardeh AJ, et al. Preserved endothelium-dependent vasodilation in coronary segments previously treated with balloon angioplasty and intracoronary irradiation. *Circulation* 1999 Oct 12;100(15):1623-9.
62. Saia F, Lemos PA, Sianos G, Degertekin M, Lee CH, Arampatzis CA, Hoye A, Tanabe K, Regar E, van der Giessen WJ, et al. Effectiveness of

sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am.J Cardiol.* 2003 Jul 15;92(2):200-3.

63. Salame MY, Verheye S, Mulkey SP, Chronos NA, King SB, III, Crocker IR, Robinson KA. The effect of endovascular irradiation on platelet recruitment at sites of balloon angioplasty in pig coronary arteries. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1087-90.
64. Saleem MA, Aronow WS, Ravipati G, Moorthy CR, Singh S, Agarwal N, Monsen CE, Pucillo AL. Intracoronary brachytherapy for treatment of in-stent restenosis. *Cardiol.Rev.* 2005 May;13(3):139-41.
65. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, Cleman MW, Cabin HS, Walker C, Stagg J, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991 Jan;83(1):148-61.
66. Schiele TM. Current understanding of coronary in-stent restenosis. Pathophysiology, clinical presentation, diagnostic work-up, and management. *Z Kardiol* 2005 Nov;94(11):772-90.
67. Schiele TM, Konig A, Rieber J, Erhard I, Leibig M, Theisen K, Siebert U, Klauss V. Sirolimus-eluting stent implantation and beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: comparison of underlying mechanisms of acute gain and late loss as assessed by volumetric intravascular ultrasound. *Am.Heart J* 2005 Aug;150(2):351-7.
68. Schiele TM, Regar E, Silber S, Eeckhout E, Baumgart D, Wijns W, Colombo A, Rutsch W, Meerkin D, Gershlick A, et al. Clinical and angiographic acute and follow up results of intracoronary beta brachytherapy in saphenous vein bypass grafts: a subgroup analysis of the multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy (RENO). *Heart* 2003 Jun;89(6):640-4.
69. Schiele TM, Rieber J, Konig A, Leibig M, Erhard I, Theisen K, Siebert U, Klauss V. Comparison of acute and long-term results and underlying mechanisms from sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of in-stent restenosis and recurrent in-stent restenosis in patients in whom intracoronary radiation failed as assessed by intravascular ultrasound. *Am.J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):917-21.
70. Schiele TM, Staber L, Kantlehner R, Pollinger B, Duhmke E, Theisen K, Klauss V. [Edge effect and late thrombosis -- inevitable complications of vascular brachytherapy?]. *Z Kardiol* 2002 Nov;91(11):869-78.
71. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J.Med* 1996 Apr 25;334(17):1084-9.

72. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. the endothelium as a regulator of the vascular smooth muscle proliferation. *Circulation* 87[supp V], 51-55. 1993.
Ref Type: Abstract
73. Serruys PW, de JP, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J. Med* 1994 Aug 25;331(8):489-95.
74. Serruys PW, Kay IP. I like the candy, I hate the wrapper: the (32)P radioactive stent. *Circulation* 2000 Jan 4;101(1):3-7.
75. Serruys PW, Kay IP, Disco C, Deshpande NV, de Feyter PJ. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. *J Am. Coll. Cardiol.* 1999 Oct;34(4):1067-74.
76. Serruys PW, Sianos G, van der GW, Bonnier HJ, Urban P, Wijns W, Benit E, Vandormael M, Dorr R, Disco C, et al. Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting; the Beta Radiation In Europe (BRIE) study. *Eur Heart J* 2002 Sep;23(17):1351-9.
77. Sheppard R, Eisenberg MJ, Donath D, Meerkin D. Intracoronary brachytherapy for the prevention of restenosis after percutaneous coronary revascularization. *Am. Heart J* 2003 Nov;146(5):775-86.
78. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J. Med* 1987 Mar 19;316(12):701-6.
79. Silber S. Intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: aktueller klinischer Stand. *Dtsch. med. Wschr* 1999;124:1491-5.
80. Silber S. [Intracoronary radiation therapy in controlled and open clinical trials with afterloading systems and "hot" balloon catheters. Analysis of 6,692 patients]. *Herz* 2002 Feb;27(1):30-55.
81. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 Apr;26(8):804-47.
82. Silber S, Baumgart D, Hehrlein C, Meinertz T, Mugge A, Rutsch W, vom DJ. The IST registry. *Z Kardiol* 2002;91 Suppl 3:33-9.
83. Silber S, Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, Bass T, O'Neill W, Lasala J, et al. Two-year clinical follow-

up of $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ beta-radiation versus placebo control for the treatment of in-stent restenosis. *Am.Heart J* 2005 Apr;149(4):689-94.

84. Staab ME, Srivatsa SS, Lerman A, Sangiorgi G, Jeong MH, Edwards WD, Holmes DR, Jr., Schwartz RS. Arterial remodeling after experimental percutaneous injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. *Int.J Cardiol.* 1997 Jan 3;58(1):31-40.
85. Stadler P, Schafer C, Chaber S, Putnik K, Treutwein M, Koelbl O, Muders F. Clinical Results of Intracoronary Brachytherapy (ICBT) for Multiple In-Stent Restenosis. *Strahlenther.Onkol.* 2006 Jun;182(6):312-7.
86. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004 Jan 15;350(3):221-31.
87. Suntharalingam M, Laskey W, Lansky AJ, Waksman R, White L, Teirstien P, Massullo V, Rutherford B, Elman A, Kuntz RE, et al. Clinical and angiographic outcomes after use of $^{90}\text{Strontium}/^{90}\text{Yttrium}$ beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the Stents and Radiation Therapy 40 (START 40) registry. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2002 Mar 15;52(4):1075-82.
88. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, Staberock M, de FP, Muller R, Regar E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003 Feb 4;107(4):559-64.
89. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000 Feb 1;101(4):360-5.
90. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, Masden RR, Serruys PW, Leon MB, Williams DO, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J. Med* 1993 Jul 22;329(4):221-7.
91. Urban P, Serruys P, Baumgart D, Colombo A, Silber S, Eeckhout E, Gershlick A, Wegscheider K, Verhees L, Bonan R. A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy. *Eur Heart J* 2003 Apr;24(7):604-12.
92. Van Domburg RT, Saia F, Lemos PA. Coronary artery bypass surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with multivessel disease. *Minerva Cardioangiol.* 2003 Oct;51(5):599-608.
93. Verin V, Popowski Y, de BB, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, et al. Endoluminal beta-radiation

therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty. The Dose-Finding Study Group. *N Engl J Med* 2001 Jan 25;344(4):243-9.

94. Virmani R, Farb A, Burke AP. Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: morphologic predictors of immediate success and restenosis. *Am.Heart J* 1994 Jan;127(1):163-79.
95. Vodovotz Y, Waksman R, Kim WH, Bhargava B, Chan RC, Leon M. Effects of intracoronary radiation on thrombosis after balloon overstretch injury in the porcine model. *Circulation* 1999 Dec 21;100(25):2527-33.
96. vom DJ, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, Schiele F, Thomas M, Commeau P, Ramsdale DR, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002 Feb 5;105(5):583-8.
97. Waksman R, Serruys PW. *Handbook of Vascular brachytherapy*. 1998.
98. Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, Bui AB, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, et al. Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS. *Circulation* 2002 Aug 13;106(7):776-8.
99. Waksman R, Ajani AE, White RL, Chan RC, Satler LF, Kent KM, Pichard AD, Pinnow EE, Bui AB, Ramee S, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. *N Engl J Med* 2002 Apr 18;346(16):1194-9.
100. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, et al. Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 2001 May 15;103(19):2332-5.
101. Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, Deible R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies. *Circulation* 2003 Apr 8;107(13):1744-9.
102. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Feb 16;359(9306):551-7.

103. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB, III. 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 Mar 1;91(5):1533-9.
104. Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD, Hillstead RA, King SB, III. Intracoronary low-dose beta-irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):3025-31.
105. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000 May 9;101(18):2165-71.
106. Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA. The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation. *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1996 Nov 1;36(4):789-96.
107. Wohrle J, Krause BJ, Nusser T, Mottaghy FM, Habig T, Kochs M, Kotzerke J, Reske SN, Hombach V, Hoher M. Intracoronary beta-brachytherapy using a rhenium-188 filled balloon catheter in restenotic lesions of native coronary arteries and venous bypass grafts. *Eur J Nucl Med Mol.Imaging* 2006 Nov;33(11):1314-20.

7. Anhang

7.1 CCS-Klassifikation der Angina-Pectoris nach AHA/ACC

- I: Schweregrad 1: alltägliche Arbeit und Leben ohne Beschwerden. Angina nur bei extremen Belastungen oder schneller oder sehr langsamer Belastung während der Arbeit.
- II: Schweregrad 2: geringe Einschränkung der täglichen Arbeit. Angina bei schnellerem Gehen und Steigen, Aufwärtsgehen, Gehen nach dem Essen, Gehen in der Kälte und bei Wind, unter psychischer Belastung oder in den ersten Stunden nach dem Aufwachen.
- III: Schweregrad 3: ausgeprägte Einschränkung der täglichen Arbeit. Angina nach wenigen Metern von einer Straße zur anderen, Ersteigen einer Etage bei normalen Bedingungen unter normaler Geschwindigkeit.
- IV: Schweregrad 4 : alltägliche Aktivität ohne Angina nicht mehr möglich

Die in der Arbeit verwendeten Begriffe entsprechen folgender CCS Klassifikation:

- beschwerdefrei: CCS-I
stabile Angina Pectoris: CCSII und III
instabile Angina Pectoris: CCS IV

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Susanne Theresa Breuer
Adresse Mayenerstrasse 18
50935 Köln, Deutschland
Geburtsort Bardenberg; Deutschland
Geburtsdag 05.12.1980
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig

Ausbildung

09/1987-06/1991 Grundschule Übach
09/1991-06/2000 Gymnasium Übach-Palenberg
Leistungsfächer: Biologie und Englisch
Abiturnote: 2,2(gut)
04/2001-04/2008 Medizinstudium an der Universität zu Köln

Famulatur

08/2004-09/2004 Krankenhaus, Charite Berlin Mitte
Anästhesiologie
08/2003-09/2003 Sana Krankenhaus, Köln
Innere Medizin
16.08-31.08.2005 Klinikum der Universität zu Köln, Köln
Psychiatrie
03.03-18.03.2006 Hospital Bangkok, Bangkok, Thailand
Gynäkologie
04/2007-05/2007 Praxis Dr. Wolfgang Breuer, Übach-Palenberg
Allgemeinmedizin

Nebentätigkeiten

02/2004-02/2007

Sana Krankenhaus, Köln

Studentische Aushilfskraft in der internistischen
Notfallaufnahme

Praktisches Jahr

Innere Medizin

Bürgerspital Solothurn, Schweiz

Chirurgie

Klinikum der Universität zu Köln

Pädiatrie

Klinikum der Universität zu Köln

Examina

04/2003

Ärztliche Vorprüfung

Note: 2(gut)

05/2008

Ärztliche Prüfung

Note: 1,5(sehr gut)

Beruf

seit 01/2009

Beschäftigung als Assistenzärztin in der Inneren Abteilung
des Malteser Krankenhauses Sankt Hildegardis