

Intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: aktueller klinischer Stand

S. Silber

Herzkatheterlabor in der Klinik Dr. Müller, München

Redaktion:

R. Hohlfeld, München
D. Kabelitz, Kiel
B. Kremer, Kiel
H. Lode, Berlin
T. Meinertz, Hamburg
Th. Philipp, Essen
T. Sauerbruch, Bonn
K. Werdan, Halle

Die Re-Stenose nach PTCA ist ein ungelöstes medizinisches und sozio-ökonomisches Problem (5). Obwohl die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Re-Stenose durch die Stentimplantation um rund 10% reduziert wurde, zeigte sich im klinischen Alltag überraschenderweise eine unveränderte Häufigkeit der In-Stent-Re-Stenose von etwa 30% (1, 20, 26). Hierfür kommen vor allem zwei Ursachen in Betracht:

1. In diesen Stent-Studien wurden die meisten Patienten des klinischen Alltags ausgeschlossen (1, 20);
2. die neueren und flexibleren Stents ermöglichen auch eine Implantation in Koronararterien kleinerer Durchmesser mit längerstreckigen Stenosen und somit in Läsionen mit ohnehin erhöhtem Re-Stenose-Risiko (6, 9, 11).

Die zusätzliche Anwendung von materialabtragenden (ablativen) interventionellen Verfahren (zum Beispiel Atherektomie, Laser oder Rotablation) haben die Problematik der Re-Stenose insbesondere der In-Stent-Re-Stenose, nicht wesentlich beeinflusst (4, 14, 18, 23, 25, 33). In der Bundesrepublik Deutschland mit zur Zeit ungefähr 150 000 Koronarinterventionen jährlich belastet die Re-Stenose das Budget der Krankenkassen erheblich (rund 315 Mio DM pro Jahr). Für die Patienten und Hausärzte ist die Re-Stenose bzw. In-Stent-Re-Stenose ein Ärgernis. Die medikamentöse Therapie zur Reduktion der Re-Stenose war bislang in über 50 Studien an über 12 000 Patienten erfolglos (28). Auch erste Erfahrungen mit der Gentherapie konnten unter klinischen, kontrollierten Bedingungen die Re-Stenose-Rate nicht senken (22).

Ausgehend von der Erkenntnis, daß für die Re-Stenose und vor allem für die In-Stent-Re-Stenose ein unkontrolliertes Zellwachstum (»Tumor«) verantwortlich ist, wurden zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer endovaskulären Bestrahlung (Afterloading, Brachytherapie) durchgeführt (2). Die Ergebnisse bestätigten den Erfolg durch Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen (Intima und Media) und der Myofibroblasten (Adventitia). Die endovaskuläre Bestrahlung hemmt aber nicht nur das überschießende Zellwachstum, sondern verhindert darüber hinaus auch das unerwünschte »Schrumpfen« (negatives Remodeling) der Gefäßwand nach PTCA (17).

Verläufe nach PTCA

In **Abb. 1** sind die möglichen Verläufe nach PTCA schematisch dargestellt. Unmittelbar nach PTCA ist die Engstelle beseitigt und das Gefäßlumen wieder normal groß. Während bei einer Koronarangiographie lediglich das Innenlumen mittels Kon-

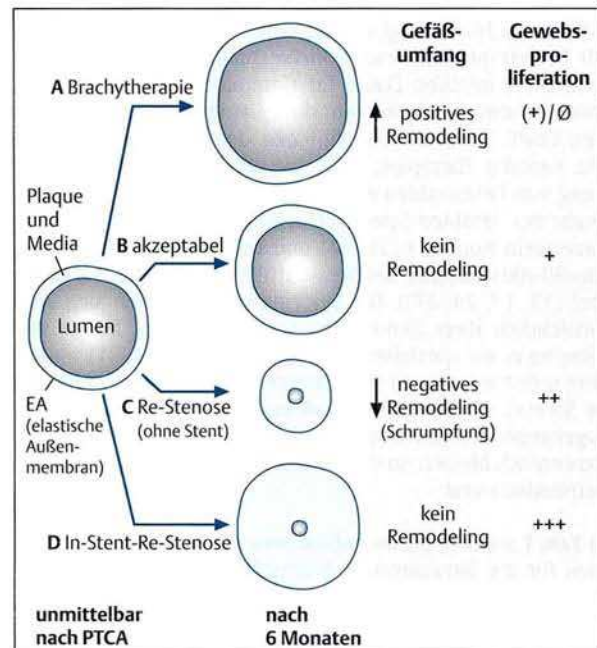


Abb. 1 Schematischer Querschnitt durch eine Koronararterie unmittelbar nach PTCA (links) sowie möglicher Verlauf nach 6 Monaten mit (A) bzw. ohne (B–D) Brachytherapie. Näheres siehe Text.

trastmittel dargestellt wird (graue Fläche), bestimmt die Kontur der elastischen Außenmembran (EA) die wahre Gefäßgröße. Ein akzeptables Langzeitergebnis (B) liegt vor, wenn die Gewebsproliferation (blau schraffiert) nur mittelgradig ausgeprägt ist und das Lumen nicht allzusehr einengt. Im Beispiel (B) hat sich die wahre Gefäßgröße (EA-Umfang) nicht verändert, ein »Remodeling« fand nicht statt. Im Falle einer überschießenden Gewebsproliferation – insbesondere in Verbindung mit einer Schrumpfung des Gefäßes (Abnahme des EA-Umfangs, negatives Remodeling) – kommt es zu einer relevanten Re-Stenose mit erheblicher Lumeneinengung (C). Eine Stentimplantation verhindert zwar die Schrumpfung des Gefäßes, kann aber durch verstärkte Gewebsproliferation ebenfalls zu einer hochgradigen Re-Stenose führen (12) (D). Die Brachytherapie (A) beeinflusst sowohl das Remodeling als auch die Gewebsproliferation im positiven Sinne: Durch »positives Remodeling« nimmt die wahre Gefäßgröße zu; eventuell noch gering proliferierendes Gewebe hat dann mehr Platz in der Gefäßwand – das Koronarlumen kann sogar größer werden.

kurzgefaßt: Die Vermeidung einer Re-Stenose nach PTCA mit Medikamenten ist nach wie vor problematisch. Auch die zunehmende Rate an Stentimplantationen hat nicht zu einer Lösung dieses Problems geführt. Für die In-Stent-Re-Stenose ist ein Tumor verantwortlich, der durch eine endovaskuläre Bestrahlung verhindert bzw. behandelt werden kann.

Brachytherapie-Systeme

Am Menschen werden zur endovaskulären Bestrahlung nur wenige radioaktive Isotope angewendet: Die Applikation von Gammastrahlen erfolgt derzeit mittels Iridium-192, während für Betastrahlen unterschiedliche Quellen angewendet werden. Die klinischen Daten für Gammastrahlen basieren auf zwei Iridium-192-Systemen: dem Gamma IRT™-System (Fa. Best/Cordis/Johnson&Johnson) und dem Angiorad™-System (Fa. Vascular Therapies, Tyco). Die klinisch relevante Anwendung von Betastrahlen erfolgte bislang mit dem Yttrium-90-Draht des BetaMed-Systems (Fa. Boston Scientific/Schneider/Sauerwein/Nordion) (31, 32) und mit dem Strontium/Yttrium-90-Aktivitätszug der Beta-Cath™-Systemreihe (Fa. Novoste) (13, 17, 24, 27)). Die Systeme unterscheiden sich auch hinsichtlich ihrer Zentrierung im Gefäßlumen: Einige verwenden einen speziellen Zentrierungsballon (21, 31), andere sind selbstzentrierend (radioaktive Ballonkatheter, radioaktive Stents). Als Limitation muß erwähnt werden, daß selbst sogenannte zentrierte Systeme in bezug auf die Plaque immer exzentrisch bleiben, so daß Dosisschwankungen im Gefäß unvermeidlich sind.

In **Tab. 1** sind die bisher publizierten klinisch relevanten Studien für die intrakoronare Brachytherapie zusammengefaßt (Abkürzungen siehe **Tab. 2**). Für Iridium-192 fand sich in den drei randomisierten und der einen offenen Studie eine hochsignifikante und klinisch relevante Reduktion der Re-Stenose-Raten vor allem für Patienten mit In-Stent-Re-Stenosen (SCRIPPS-1, WRIST, GAMMA-1 und ARTISTIC) (15, 29, 34, 36). In einer weiteren Studie (ARREST) fanden sich ähnlich gute Ergebnisse auch für De-novo-Stenosen (7). Für Betastrahlen konnten erfreulicherweise vergleichbar gute Ergebnisse dokumentiert werden: In der offenen BERT-Studie betrug die Re-Stenose-Rate von De-novo-Stenosen 17% (13). Als Durchbruch in der Therapie der In-Stent-Re-Stenose mit Betastrahlen kann die Beta-WRIST-Studie bezeichnet werden (35): Die niedrige Re-Re-Stenose-Rate nach Bestrahlung einer In-Stent-Re-Stenose von 16% entspricht der Größenordnung der Ergebnisse für Gammastrahlen. In der erst kürzlich vorgestellten Europäischen Dosis-Findungsstudie ergab sich für die höchste Dosis eine Re-Stenoserate von 8,3% und in der retrospektiven Subgruppenanalyse unter Ausschluß der im Rahmen der Brachytherapie gestenteten Patienten sogar von 4,2% (32).

kurzgefaßt: Die intrakoronare Brachytherapie mittels klassischem Afterloading ist eine vielversprechende Methode, die sich in zahlreichen Studien einheitlich als wirksam vor allem bei In-Stent-Re-Stenosen erwiesen hat.

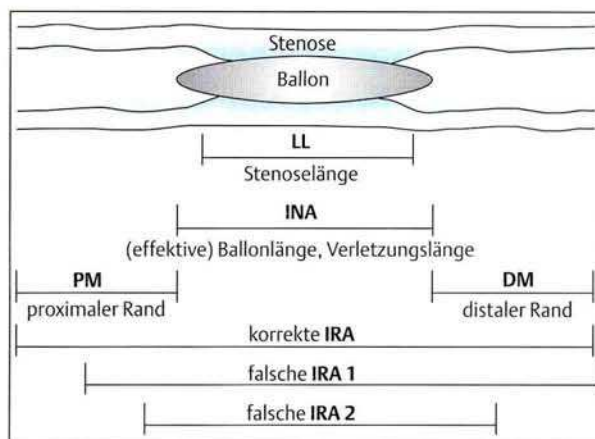


Abb. 2 Schematische Darstellung der korrekten Durchführung einer intrakoronaren Brachytherapie. Abkürzungen siehe Text.

Risiken der Brachytherapie

Eine strahleninduzierte Arteriosklerose (19) oder langsam verlaufende Fibrose ist bislang nicht bekannt. Die Nachbeobachtung über bis zu 7 Jahre ließ keine derartigen Risiken erkennen (16, 30). Allerdings können bei Überdosierungen Koronaraneurysmen im Sinne eines »überschießenden negativen Remodelings« auftreten (3). Koronarrupturen wurden in diesem Zusammenhang nicht beobachtet. Wird im bestrahlten Segment in gleicher Sitzung ein Stent implantiert, kann es gelegentlich zu einer »späten subakuten« Stentthrombose kommen. Da die Endothelialisierung des Stents nach der Bestrahlung langsamer vor sich geht, muß das Ticlopidin bzw. Clopidogrel für mindestens 3–6 Monate nach der Stentimplantation verabreicht werden.

Durchführung der Brachytherapie

Bei allen klinisch angewendeten Bestrahlungssystemen ist ein sogenannter Randeffect (»edge effect«) beobachtet worden: Trotz anhaltend gutem Langzeitresultat im Bereich der zuvor bestandenen Stenose kann die Bestrahlung in der durch den Ballon traumatisierten Gefäßwand an einem oder an beiden Enden (»candy wrapper«) eine neue Stenose induzieren. Dies läßt sich offensichtlich durch eine großzügige Bestrahlungslänge unter Einbeziehung des über die Ballonlänge hinaus gehenden Gebietes verhindern.

In **Abb. 2** ist die korrekte Durchführung einer intrakoronaren Brachytherapie skizziert: Üblicherweise ist der Ballon länger als die Stenose (»lesion length«, LL). Für die korrekte Bestrahlung ist aber nicht die Stenosenlänge, sondern die gesamte Länge des durch den Ballon verletzten Gefäßsegmentes wichtig (INA = »injured area«). Wird die Stenose mehrfach mit dem gleichen Ballon gedehnt, ist die INA sogar größer als die Ballonlänge, da der Ballon bei wiederholten Dehnungen nicht exakt identisch plaziert werden kann (effektive Ballonlänge). Die Bestrahlungslänge (IRA = »irradiated area«) muß sowohl proximal (PM = »proximal margin«) als auch distal (DM = »distal margin«) über die Verletzungslänge hinausgehen (korrekte IRA). Wird zum Beispiel eine 14 mm lange Stenose mit einem 20 mm langen Ballon gedehnt, muß der 30 mm lange Aktivitätszug exakt so positioniert werden, daß der proximale

Studie	Patienten	De-novo-Stenose	Stenoseart		Re-Stenose-Rate (%)	
			Re-Stenose (ohne Stent)	In-Stent-Re-Stenose	Bestrahlung	Plazebo
Gammastrahlen						
SCRIPPS-1	55	–	+	+	17	54
WRIST	130	–	–	+	19	58
GAMMA-1	252	–	–	+	21	52
ARTISTIC-pilot	26	–	–	+	16	–
ARREST-pilot	25	+	+	–	16	–
Betastrahlen						
BERT	78	+	–	–	17	–
Beta-WRIST	49	–	–	+	16	–
Europäische	154	+	–	–	8	–

Tab. 1 Klinisch relevante Studien zum intrakoronaren Afterloading bei De-novo-Stenosen, Re-Stenosen ohne Stent und In-Stent-Re-Stenosen.

Tab. 2 Glossar für die Akronyme der Brachytherapie-Studien.

ARREST	Angiorad Radiation for REstenosis Trial
ARTISTIC	Angiorad Radiation Therapy for In-Stent restenosis Trial In Coronaries
BERT	Beta Energy Restenosis Trial
BRIE	Beta Radiation In Europe
CURE	Columbia University REstenosis
GRANITE	Gamma Radiation to Atheromatous Neointima using Intracoronary Therapy in Europe
INHIBIT	INtimal Hyperplasia Inhibition with Beta In-stent restenosis Trial
MARS	Mallinckrodt Angioplasty Radiation Study
PREVENT	Proliferation REduction using Vascular ENergy Trial
R ²	Rotablation Radiation
SCRIPPS	Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting
SMARTS	SMall Artery Radiation Therapy Study
START	STents And Radiation Therapy
WRIST	Washington Radiation for In-Stent-restenosis Trial

und der distale Rand jeweils 5 mm betragen. Bei Mehrfachdehnungen verwendet man zur Sicherheit besser einen 40 mm langen Aktivitätszug. Ist die Bestrahlungslänge zwar richtig gewählt, aber falsch, das heißt asymmetrisch platziert (falsche IRA 1), riskiert man die Entstehung eines einseitigen »Randeffektes« (in unserem Beispiel proximaler Randeffekt). Ist der proximale und distale Rand zu kurz (falsche Bestrahlungslänge, falsche IRA 2), riskiert man die Entwicklung eines proximalen und distalen Randeffektes (»candy wrapper«). Eine korrekte endovaskuläre Bestrahlung muß diesen als »geographic miss« bezeichneten Fehler vermeiden.

Dieser Randeffekt stellt heute die entscheidende Limitation der radioaktiven Stents dar, für die bislang bei einer Re-Stenose-Rate von 52% kein klinischer Nutzen demonstriert wer-

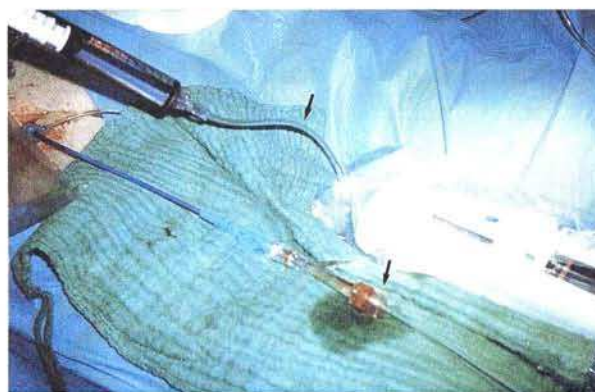


Abb. 3 Anordnung des Novoste™-Beta-Cath-Systems entsprechend den Vorschriften des Bundesamtes für Strahlenschutz.

den konnte (8). Randomisierte, kontrollierte Studien mit radioaktiven Stents sind bis dato noch nicht durchgeführt worden. Auch für die mit Rhenium gefüllten radioaktiven Ballonkatheter (Rhenium-186, RadioCath™, Fa. Mallinckrodt) und Rhenium-188 (Radiant™, Fa. Vascular Therapies, Tyco und Cure™, Fa. Guidant oder (9)) liegen bislang keine klinisch relevanten Daten vor. Auch der Phosphor-32-Afterloader (Fa. Guidant/Nucletron) hat in der PREVENT-Studie aufgrund der aufgetretenen Randeffekte bislang keine überzeugenden Daten erbracht (21), für das Nachfolgemodell (GALILEO™, Fa. Guidant) gibt es noch keine bekannten Ergebnisse. Mit dem neuen Radianc RDX™ (Fa. Radianc), einem Ballonkatheter mit eingebauter dehnbare Phosphor-32 Nitinol-schicht, liegen ebenfalls noch keine klinischen Ergebnisse vor.

Derzeit ist das Beta-Cath™-System der Firma Novoste das einzige in Deutschland vom TÜV zugelassene und CE-zertifizierte Afterloadingsystem für Koronararterien. Die Anwendung des Beta-Cath™-Systems ist einfach: **Abb. 3** zeigt die Anordnung des Novoste™-Beta-Cath-Systems entsprechend den Vorschriften des Bundesamtes für Strahlenschutz (»deutsche Modifikation«). Der obere Pfeil kennzeichnet die für Deutschland vorgeschriebene Verwendung eines Verbindungsschlauches zwischen der mit Kochsalz gefüllten Spritze und dem Trans-

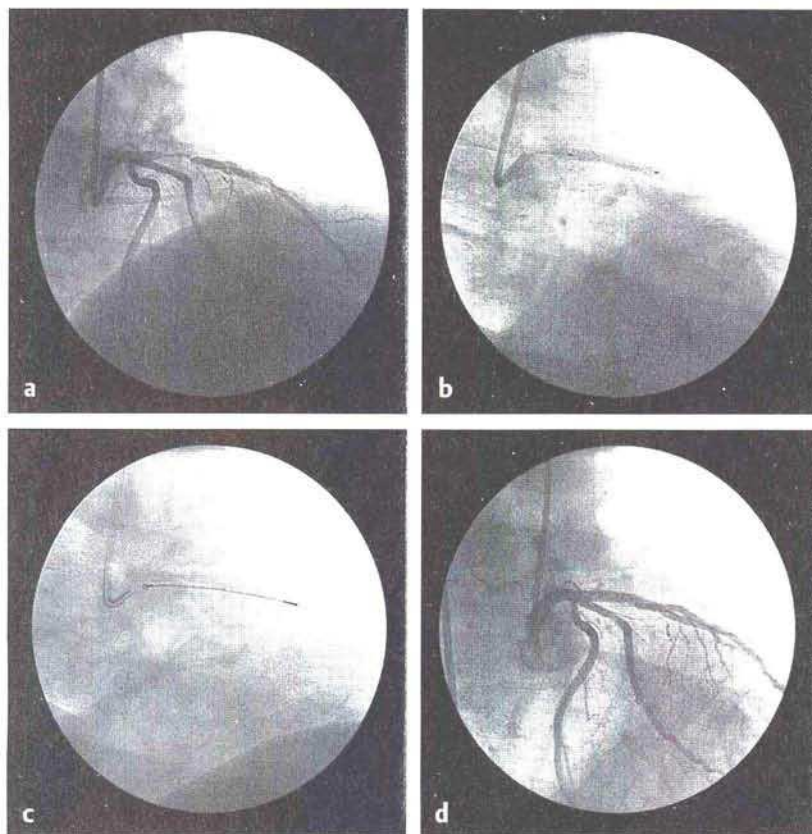


Abb. 4 Intrakoronare Brachytherapie einer In-Stent-Restenose. –a) Ausgangsbefund, –b) Dehnung mit einem 3.0/30 mm Ballon, –c) Applikation des Novoste™ Brachytherapiesystems: Zwischen dem proximalen und dem distalen Goldmarker liegen die 16 Strontium/Yttrium-90 Einzelstrahler mit einer Gesamtlänge von 40 mm. Zur Vermeidung einer möglichen Strahlenabsorption wurde der Führungsdraht vorübergehend in den Führungskatheter zurückgezogen. –d) Endergebnis.

fergehäuse. Diese Anordnung garantiert einen möglichst schnellen Wechsel, um eine Fehlpositionierung der Pellets und Unterbrechungen bei der Rückholung des Aktivitätszuges weitgehend zu vermeiden. Der untere Pfeil markiert die ebenfalls für Deutschland vorgeschriebene Verwendung eines Easy-Ketch-Systems; damit wird ein Abquetschen des Beta-Cath-Applikationskatheters, und das Risiko, daß die radioaktiven Zylinder im Y-Stück »steckenbleiben«, verringert.

Abb. 4 zeigt ein Beispiel für eine intrakoronare Brachytherapie einer In-Stent-Re-Stenose im proximalen Teil des Ramus interventricularis anterior (jeweils 45° RAO/10° cranial). Die Strahlenquelle besaß eine Aktivität von 2,07 GBq, für die Applikation von 20 Gy (bezogen auf 2 mm Abstand) war eine Bestrahlungsdauer von 4' 30" erforderlich. Während dieser Zeit verspürte der Patient keine Angina pectoris. EKG- oder hämodynamische Änderungen traten nicht auf.

Ausblick

Die Ergebnisse der derzeit laufenden Studien (BETA-CATH, START, BRIE, ARTISTIC-randomized, ARREST-randomized, SMARTS, R², long WRIST, SCRIPPS-2, GAMMA-2, CURE, MARS, INHIBIT und GRANITE) werden mit Spannung erwartet. Der zukünftige klinische Einsatz der Brachytherapie im Herzkatheterlabor hängt einerseits von den strahlenschutzrechtlichen Erfordernissen und andererseits von der kommerziellen Verfügbarkeit der Afterloadingsysteme ab. Zweifellos sind die strahlenschutztechnischen Auflagen für den Umgang mit Gammastrahlen im Herzkatheterlabor wesentlich umfangreicher als für den Umgang mit Betastrahlen, der keine Umbau-

maßnahmen erfordert. So wird derzeit eine intrakoronare Brachytherapie mit Gammastrahlen in Deutschland nicht durchgeführt. Die Anwesenheit und Kooperation mit einem Strahlentherapeuten (für umschlossene Radioisotope) oder mit einem Nuklearmediziner (für offene Radioisotope) sowie mit einem medizinischen Strahlenphysiker ist nicht nur vorgeschrieben, sondern auch sinnvoll. Von kommerzieller Seite wird sich zeigen, welche Firmen auch in Zukunft das intrakoronare Afterloading unterstützen: So ist zum Beispiel die kommerzielle Zukunft des mit dem Generatorprodukt Rhenium-188 und des mit dem Zyklotronprodukt Rhenium-186 gefüllten Ballonkatheters ungewiß. Auch die Zukunft des Angiorad™-Systems ist derzeit unklar, ebenso die des BetaMed-Systems. Wer heute mit der intrakoronaren Brachytherapie beginnen will, sollte sich für ein System mit CE-Zertifikat entscheiden.

Wahrscheinlich wird in Zukunft das endovaskuläre Afterloading mit Gammastrahlen vor allem bei größeren Gefäßdurchmessern, wie venösen Bypassgefäßen und peripheren Gefäßen angewandt werden, während sich für Koronararterien die Brachytherapie mittels Betastrahlen – vor allem bei In-Stent-Re-Stenosen – etablieren wird.

Literatur

1. Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, Bolognese L, Trapani M, Cerisano G, Bodi V, Fazzini PF: Restenosis after coronary stenting in current clinical practice. *Am Heart J* 1998; 135: 510-518
2. Bertrand OF, Mongain R, Lehnert S, Bilodeau L, Tanguay JF, Laurier J, Côté G, Bourassa MG: Intravascular radiation therapy in athe-

- rosclerotic disease: promises and premises. *Europ Heart J* 1997; 18: 1385-1395
3. Condado JA, Waksman R, Gurdziel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF: Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 1997; 96: 727-732
 4. Dauerman HL, Baim DS, Cutlip DE, Sparano AM, Gibson CM, Kuntz RE, Carrozza JP, Garber GR, Cohen DJ: Mechanical debulking versus balloon angioplasty for the treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 277-284
 5. Eberli FR, Meier B: Restenosis after angioplasty: an Achilles' heel well covered-up. *Europ Heart J* 1998; 19: 976-977
 6. Elezi S, Kastrati A, Neumann F-J, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schömig A: Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998; 98: 1875-1880
 7. Faxon DP, Buchbinder M, Cleman MW, Wilentz JR, Liprie SF, Kuntz R, Mintz GS, Popma JJ, Harrison L, Pisch J, Mehra A, Petrovich Z, Ricci N, Varkey JA: Intracoronary radiation to prevent restenosis in native coronary lesions: The results of the pilot phase of the AR-REST trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 56A
 8. Hehrlein C, Bode C, Hansen A, Hardt S, Brachman, Weissman NJ, Pompa JJ: Langzeitergebnisse der Heidelberger Pilotstudie mit radioaktiven Stents zur Verhinderung der Restenose bei Patienten nach PTCA. *Z Kardiol* 1999; 88: 24
 9. Höher, M, Wöhrle, J, Kochs, M, Hanke, H, Reske, SN, Hombach, V, Kotzerke, J: Koronare β -Bestrahlung mit einem Rhenium-188 gefüllten Ballon – Ergebnisse der Pilotstudie und initiale Resultate der ECRIS-Studie. *Z. Kardiol* 1999; 88: 7
 10. Kasaoka S, Tobis JM, Akiyama T, Reimers B, di Mario C, Wong ND, Colombo A: Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1630-1635
 11. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F-J: Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428-1436
 12. Kimura T, Kaburagi S, Tamura T, Yokoi H, Nakagawa Y, Yokoi H, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M, Mintz GS, Popma JJ, Leon MB: Remodeling of human coronary arteries undergoing coronary angioplasty or atherectomy. *Circulation* 1997; 96: 475-483
 13. King SB, Klein L, Williams DO, Bonan R, Waksman R, Crocker IR: The Beta Energy Restenosis Trial: Updated Results and Subgroup Analysis. *Circulation* 1998; 98: I-651
 14. Köster R, Hamm CW, Terres W, Koschyk DH, Reimers J, Kähler J, Meinertz T: Langzeitergebnisse der Laser Angioplastie von In-Stent-Restenosen. *Z Kardiol* 1998; 87: 257
 15. Leon MB, Teirstein PS, Lansky AJ, Moses JW, Wong C, Willerson J, Ellis S, Nawaz DM, Kereiakes D, Hermiller JB, Holmes DR, George BS, Kluck B, Kuntz RE: Intracoronary gamma radiation to reduce in-stent restenosis: The Multicenter Gamma I Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 19A
 16. Liermann D, Kirchner J, Bauernsachs R, Schopohl B, Böttcher HD: Sieben Jahre Nachbeobachtung der Brachytherapie mit Iridium 192 zur Verhütung von Restenosen in peripheren Arterien – Eine Aktualisierung. *Herz* 1998; 23: 394-400
 17. Meerkind D, Tardif J-C, Crocker IR, Arsénault A, Joyal M, Lucier G, King III SB, Williams DO, Serruys P, Bonan R: Effects of intracoronary β -radiation therapy after coronary angioplasty. *Circulation* 1999; 99: 1660-1665
 18. Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, Popma JJ, Leon MB: Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 2183-2189
 19. Mellièrè D, Becquemin JP, Berrahal D, Desgranges P, Cavillon A: Management of radiation-induced occlusive arterial disease: a reassessment. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 261-269
 20. Narins CR, Holmes DR, Topol EJ: A call for provisional stenting – the balloon is back! *Circulation* 1997; 97: 1298-1305, 1998
 21. Raizner AE, Oesterle S, Waksman R, Ali N, Levy G, Fitzgerald P, Serruys P, Calfee R, Lee D: The Prevent Trial, a feasibility study of intracoronary brachytherapy in the prevention of restenosis: An interim report. *Circulation* 1998; 98: I-651
 22. Serruys PW, Kutryk MJB, Bruining N, Sabate M, Foley DP, van den Brand M, Hamburger JN, van der Giessen WJ, Eijgelshoven MH, de Feyter PJ: Antisense oligonucleotide against c-myc administered with the Transportos delivery catheter for the prevention of in-stent restenosis. Results of the randomized ITALICS trial. *Circulation* 1998; 98: I-363
 23. Sharma SK, Duvvuri S, Dangas G, Kini A, Vidhun R, Venu K, Ambrose JA, Marmur JD: Rotablation atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1358-1365
 24. Silber S, Seidel N, Mühling H, Bauer A., von Rottkay P: Sicherheit und Praktikabilität der intrakoronaren Bestrahlung mittels eines Beta-emittierenden Aktivitätszuges. *Z Kardiol* 1999; 88: 23
 25. Silber S, Seidel N, Mühling H, Kriskhe I, Gessler B: Rotablation is not the Cure for Diffuse in-stent-Restenosis. *Circulation* 1998; 98: I-511
 26. Silber S, Seidel N, Mühling H, Zeitler M: In-Stent Restenosis Using Newer Stent Designs Available in Germany. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 312A
 27. Silber S, von Rottkay P, Gielow A, Schneider A, Bauer A, Schöfer H: Intrakoronare Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90. *Herz* 1998; 23: 380-393
 28. Silber S: Restenose und intrakoronare Bestrahlung. in: »Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie 1998«, Hrsg. R. Bach und S. Spitzer, AKA-Verlag Berlin, 101-110, 1998
 29. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB: Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-1703
 30. Teirstein PS: Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Norman S, Leon MB, Tripuraneni P: Three-year clinical and angiographic follow-up after catheter-based intracoronary radiotherapy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 56A
 31. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, Rutishauser W: Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 1997; 95: 1138-1144
 32. Verin, V: Beta intracoronary irradiation for the prevention of restenosis: dose finding study. 21. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, Barcelona, 1999 (hot line).
 33. vom Dahl J, Radke PW, Haager PK, Koch K-C, Kastrau F, Reffellmann T, Janssens U, Hanrath P, Klues HG: Clinical and angiographic predictors of recurrent restenosis after percutaneous transluminal rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83: 862-867
 34. Waksman R, Porrazzo MS, Chan RC, Morris NB, Sherman W, Pisch J, McDermott D, Liprie SF, Ricci NA: Results from the ARTISTIC feasibility study of 192-Iridium gamma radiation to prevent recurrence of in-stent-restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 56A
 35. Waksman R, White L, Chan RC, Bhargava B, Parker M, Bass BG, Satler LF, Mehran R, Basalga J, Kent KM, Pichard AD, Leon MB: Intracoronary beta radiation therapy for in-stent restenosis: preliminary report from a single center clinical study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 19A
 36. Waksman R, White L, Chan RC, Porrazzo MS, Bass BG, Satler LF, Kent KM, Geirlach LM, Mehran R, Murphy M, Mintz GS, Leon MB: Intracoronary radiation therapy for patients with in-stent restenosis: 6 month follow-up of a randomized clinical study. *Circulation* 1998; 98: I-651

Prof. Dr. Sigmund Silber
Herzkatheterlabor in der Klinik Dr. Müller
Am Isarkanal 36
81379 München
Fax: 089/74215131
E-Mail: silber@med.de