

Seite 1

Aus der Medizinischen Klinik II – Kardiologie und Pulmologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Intravaskulärer Ultraschall bei Brachytherapie von In-Stent-  
Restenosen in Koronararterien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Birgit Meybaum

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Pauschinger  
2. Prof. Dr. med. B. Lauer  
3. Prof. Dr. med. H. Ince

Datum der Promotion: 04.02.2011

## Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung.....	1
I.1.	Epidemiologie.....	1
I.2.	Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung .....	2
I.3.	Symptome und Diagnosestellung.....	3
I.4.	Therapie der koronaren Herzerkrankung .....	4
I.5.	Restenose nach PCI und Stenting .....	4
I.6.	Risikofaktoren der In-Stent-Restenose.....	6
I.7.	Brachytherapie .....	7
I.8.	Dosisfindung .....	9
I.9.	Risiken und Probleme der Brachytherapie .....	10
I.10.	Bedeutung des intravaskulären Ultraschalls .....	11
II.	Fragestellung.....	14
III.	Material und Methoden.....	15
III.1.	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	15
III.2.	Studienablauf .....	16
III.3.	Interventionelle Prozedur, IVUS und Brachytherapie .....	16
III.4.	Statistik.....	18
III.5.	Material, Geräte und Software .....	19
III.5.1.	Material zur PTCA und Brachytherapie.....	19
III.5.2.	IVUS-Untersuchung.....	19
III.5.3.	Software.....	20
IV.	Ergebnisse.....	21
IV.1.	Interventionsdaten und IVUS-Messwerte:.....	23
IV.2.	Follow-Up:.....	31
IV.2.1.	Risikopatienten:.....	39
IV.3.	Langzeit-Follow-Up .....	40
IV.3.1.	Risikopatienten:.....	44
V.	Diskussion .....	47
V.1.	Resultate .....	47
V.2.	Resultate der Risikopatienten.....	54
V.3.	Restenose und Korrelation von Klinik mit angiographischem Befund.....	57
V.4.	Negatives Remodeling durch Brachytherapie.....	62

## Inhaltsverzeichnis

V.5. Einsatz des IVUS bei der Brachytherapie .....	63
V.6. Brachytherapie und medikamentenbeschichtete Stents .....	64
VI. Zusammenfassung .....	69
VII. Abkürzungsverzeichnis.....	70
VIII. Literaturverzeichnis .....	72
Danksagung .....	85
Lebenslauf .....	86

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren .....	22
Abb. 2: Lokalisationen der Brachytherapie .....	23
Abb. 3: Anzahl der IVUS-Rückzüge vor Brachytherapie.....	24
Abb. 4: Symptome der Patienten bei Wiederaufnahme nach 6 Monaten .....	32
Abb. 5: Beurteilung der Gefäßperfusion anhand der TIMI-Klassifikation .....	33
Abb. 6: Art der Re-PCI im Zielgebiet nach 6 Monaten.....	34
Abb. 7: Korrelation zwischen Re-PCI und klinischer Symptomatik.....	36
Abb. 8: Verteilung des Langzeit-Follow-Up.....	41
Abb. 9: Weitere Angiographien nach dem Follow-Up .....	41
Abb. 10: Anzahl der Patienten mit erster folgender Re-PCI nach IVBT.....	43

## Tabellenverzeichnis

Tabelle I: Patientenbasisdaten .....	21
Tabelle II: IVUS vor und nach IVBT .....	25
Tabelle III: IVUS vor und nach IVBT für Diabetiker.....	28
Tabelle IV: IVUS vor und nach IVBT für Nicht-Diabetiker.....	29
Tabelle V: IVUS vor und nach IVBT für Patienten mit LD dist. Ref. $\leq 2,5$ mm .....	30
Tabelle VI: IVUS nach IVBT und im Follow-Up für alle Patienten.....	37
Tabelle VII: IVUS für Patienten mit ISR und Re-PCI .....	38
Tabelle VIII: IVUS für Patienten ohne ISR.....	38

## I. Einleitung

### I.1. Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache. Die Prävalenz in Deutschland beträgt für 65- bis 74-jährige Männer 31,3%, für Frauen der gleichen Altersklasse 17,5%. Bei Männern über 75 Jahre liegt sie bei 41,3%, bei Frauen 27,0%<sup>[2]</sup>.

Im Jahr 2006 führt die chronische ischämische Herzkrankheit mit 9,5% die Liste der meisten Todesursachen an, darauf folgt der akute Myokardinfarkt mit 7,3%. Die dritthäufigste Todesursache ist mit 5,7% die Herzinsuffizienz. Insgesamt starben in diesem Jahr 148000 Menschen in Deutschland an ischämisch bedingten Herzkrankheiten<sup>[1]</sup>.

Die häufigste Hauptdiagnose, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, war im Jahr 2006 mit 317000 Fällen die Herzinsuffizienz, gefolgt von der Angina pectoris mit 301000 Diagnosen. Auf Platz sieben lag der akute Herzinfarkt mit 208000 Hauptdiagnosen, an neunter Stelle und somit 203000 Mal Ursache eines Krankenhausaufenthaltes war die chronische ischämische Herzkrankheit.

In der Liste der häufigsten Nebendiagnosen bei Krankenhausaufenthalt nimmt die chronische ischämische Herzkrankheit mit 2,1 Millionen (Mio.) Mal gestellten Diagnosen Platz zwei ein, nach der essentiellen Hypertonie, welche 4,4 Mio. Mal diagnostiziert wurde.

Im Jahr 2004 entstanden durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen Kosten von 35,3 Milliarden (Mrd.) Euro, das entspricht 15,6% der gesamten Krankheitskosten. Davon entfallen 6,3 Mrd. Euro auf ischämisch bedingte Herzerkrankungen, wie KHK, Angina pectoris und Myokardinfarkt.

Besonders im höheren Lebensalter entstehen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen die meisten Kosten. Fast 70% der verursachten Ausgaben in diesem Bereich fallen auf die Altersgruppen ab dem 65. Lebensjahr, das entspricht 24,7 Mrd. Euro.

## I.2. Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung

Die KHK ist eine Erkrankung unterschiedlicher Ätiologie, die jedoch aufgrund von flusslimitierenden Koronarstenosen immer durch eine Koronarinsuffizienz gekennzeichnet ist. Die häufigste Ursache ist eine Manifestation der Atherosklerose an den Koronargefäßen. Die Atherosklerose ist eine chronische fortschreitende herdförmige Veränderung (Plaque) der Innenschicht (Intima) und der inneren Schichten der Media der Arterienwand.

Meist schon im Jugendalter beginnt die Bildung von Lipidflecken („fatty streaks“). Durch Endothelläsionen oder -dysfunktionen dringen Plasmabestandteile, vor allem Lipide (LDL-Cholesterin) in die Intima ein. Aus diesen noch reversiblen Lipideinlagerungen entstehen durch den Einfluss der bekannten Risikofaktoren, wie zum Beispiel (z.B.) Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus et cetera (etc.), atherosklerotische Plaques. Dabei kommt es zu Einwanderungen von Makrophagen, die sich durch die Phagozytose der Lipide zu Schaumzellen umwandeln. Die von ihnen gebildeten Wachstums- und Entzündungsfaktoren (Interleukine, TNF- $\alpha$  etc.) bewirken eine Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen. Des Weiteren führen Kollagenfaser- und Proteoglykanbildung zu einer irreversiblen Verhärtung der Plaques. Diese haben im Inneren einen Kern (core) aus Cholesterin und seinen Estern. An diesen Kern lagern sich die Makrophagen an, die sich durch die Aufnahme von Fett zu Schaumzellen umwandeln. Die umgebende Kapsel aus kollagenem Bindegewebe wird von den glatten Muskelzellen gebildet. Die Kappe (cap) der Kapsel trennt den Kern vom Arterienlumen<sup>[3]</sup>. Die Plaques liegen zumeist nicht konzentrisch im Gefäß, sondern exzentrisch, oft nur einen oder zwei Quadranten des Querschnitts einnehmend. Die „Schultern“ dieser Plaque am lateralen Übergang zur „normalen“ Gefäßwand sind aufgrund der unterschiedlichen Festigkeiten und Beschaffenheiten relativ schwach, so dass es bevorzugt an diesen Stellen der Plaque zu Rupturen kommen kann<sup>[4]</sup>. Die stark erhöhte Thrombogenität nach einer Plaqueruptur kann aufgrund von Thrombenbildung zu akut einsetzenden kardialen Ereignissen führen.

Das chronisch progrediente Wachstum dieser Plaques vollzieht sich zum einen ins Lumeninnere (negatives Remodeling), so dass es zu stenosierenden Prozessen kommt. Zum anderen kann dieses Wachstum nach außen erfolgen, was eine Lumenvergrößerung bewirkt, welches als positives Remodeling bezeichnet wird. Da

dieses Phänomen erstmals von dem Pathologen Glagov beschrieben wurde, ist es seitdem als „Glagov-Effekt“ bekannt<sup>[5]</sup>. Angiographisch sind Plaqueablagerungen erst ab einer Lumeneinengung von 40% zu erkennen.

### **I.3. Symptome und Diagnosestellung**

Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris. Sie wird meist durch körperliche oder psychische Belastung ausgelöst und bessert sich in der Regel nach 5 bis 15 Minuten durch Ruhe (stabile Angina pectoris). Charakteristisch sind typischerweise retrosternal auftretende Schmerzen, die häufig ausstrahlend sind, z.B. in den Hals, in den linken (oder rechten) Arm, in die Schultergegend. Einige Patienten klagen über ein Druckgefühl retrosternal oder ein Engegefühl im Brustkorb. Die Beschwerden können auch sehr unspezifisch sein (Blässe, Übelkeit) oder ganz fehlen (stumme Ischämien). Nehmen die Schmerzen zu, liegt eine Ruhe-Angina vor und sind zunehmend antianginöse Medikamente erforderlich, handelt es sich um eine instabile Angina pectoris. Es besteht ein akutes Infarktisiko.

Meist wird eine KHK erst ab einer kritischen Stenosierung von 75% klinisch symptomatisch.

Zur Diagnose einer Koronarinsuffizienz trägt maßgeblich die Anamnese bei, in der oft die typischen Angina pectoris-Anfälle geschildert werden, jedoch schließt deren Fehlen eine KHK nicht aus. Ein Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) zeigt in 50% der Fälle keine Veränderungen, so dass ein Belastungs-EKG (Ergometrie) oder ein anderer nicht-invasiver Ischämienachweis (wie z.B. Stress-Echokardiographie, Szintigraphie oder Stress-MRT) durchgeführt werden müssen. Um einen definitiven Nachweis der Stenosierungen der Koronararterien zu erbringen, ist eine Koronarangiographie erforderlich. Diese ist zurzeit der Goldstandard in der Diagnostik der KHK. Dabei können die Verengungen nachgewiesen und genau lokalisiert werden und eine Funktionsdiagnostik des linken Ventrikels kann durchgeführt werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit zur sofortigen therapeutischen Intervention.

Bei einer instabilen Angina pectoris muss zum Ausschluss eines Myokardinfarktes, neben Anamnese und EKG-Untersuchungen, stets Troponin T oder I seriell bestimmt werden.



#### **I.4. Therapie der koronaren Herzerkrankung**

Die Basis der Therapie der KHK ist die Beseitigung der vorhandenen Risikofaktoren, wie Rauchen und Übergewicht sowie die optimale Einstellung von Hypertonie und Diabetes und bei vorhandener Hyperlipidämie eine Senkung des Cholesterinspiegels.

Die symptomatische Therapie der koronaren Herzerkrankung besteht aus zwei Säulen. Zum einen aus der medikamentösen Einstellung zur Prophylaxe einer Koronarthrombose durch Thrombozythenaggregationshemmer, wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) sowie HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zur Prophylaxe eines Progresses der Lipidablagerungen und durch die Gabe von  $\beta$ -Blockern sowie antianginösen Mitteln, wie Nitraten, Molsidomin oder Calciumantagonisten allein oder in Kombination zur Beseitigung und Prophylaxe von Angina pectoris-Anfällen. Bei akuten Angina pectoris-Anfällen werden Nitrate sublingual und/oder intravenös appliziert. Zum anderen war, bevor sich die PCI entwickelt hat, die einzige kurative Therapie der Erkrankung die Bypassoperation.

Erst als Andreas Grüntzig 1977 die erste perkutane coronare Intervention (PCI) durchführte, hat dieser Bereich der interventionellen Kardiologie eine neue Bedeutung errungen<sup>[6]</sup>. Er führte im Rahmen eines Herzkatheters einen Ballon über die Arteria femoralis zu der verengten Herzkranzarterie und dehnte mit dem Ballon, den er an der Verengung aufpumpte, erfolgreich das Gefäß wieder auf, so dass eine normale Durchblutung wiederhergestellt war. Dadurch blieb dem Patienten die Bypass-Operation erspart. Die Technik, Durchführbarkeit und Sicherheit verbesserten sich in den folgenden Jahren rapide, so dass die PCI heutzutage zu den am meisten durchgeführten Interventionen gehört.

#### **I.5. Restenose nach PCI und Stenting**

Kurze Zeit nach der Einführung der PCI entdeckte man, dass bei einigen Patienten schon bald nach der Intervention das dilatierte Gefäß wieder verengt war. Bis zu 40 % der Patienten entwickelten Restenosen, meist (95% der Fälle) schon innerhalb von 6 Monaten<sup>[7, 8]</sup>. Um dieses Problem zu beheben, implantierte man zusätzlich Stents in die Gefäße. Die Vorteile zeigten sich in der Beseitigung von drohenden Akutverschlüssen

nach PCI, einer Verbesserung der Gefäßdurchgängigkeit nach unzureichendem PCI-Ergebnissen und einer Verminderung der Rezidivraten nach PCI und Stentimplantation. In der BENESTENT-Studie, einer randomisierten Studie von Serruys et al. mit 2 Gruppen von Patienten mit stabiler Angina pectoris, bei denen das Koronargefäß entweder nur dilatiert oder zusätzlich ein Stent implantiert wurde, verglich man das Follow-Up nach 7 Monaten. Die Gruppe der Stent-Patienten hatte ein besseres klinisches Ergebnis als die Dilatations-Gruppe. 20% der Patienten der Stent-Gruppe und 30% der Patienten der Dilatations-Gruppe erreichten einen klinischen Endpunkt, bestehend aus Myokardinfarkt, Bypass-Operation, erneute perkutane Intervention oder Tod. Dies wird vor allem durch die geringere Notwendigkeit einer weiteren Intervention im Zielgebiet bei der Stent-Gruppe erklärt. Jedoch hatte die Stent-Gruppe ein höheres Risiko an vaskulären Komplikationen und Blutungen an der Interventionsstelle und die Dauer der stationären Behandlung war länger<sup>[9]</sup>. In der STRESS-Studie von Fischmann et al. zeigte die Stent-Gruppe ebenfalls ein besseres Interventionsergebnis, eine geringere Anzahl an angiographisch darstellbaren Restenosierungen und ein besseres Ergebnis (Restenoserate 31,6%) nach 6 Monaten als die Dilatations-Gruppe (Restenoserate: 42,1%). In dieser Studie war die Rate an klinischen Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation, Gefäßverschluss einschließlich Stentthrombose, wiederholte Angioplastie) beider Gruppen etwa gleich (Stent-Gruppe: 23,8%, Dilatations-Gruppe: 19,5%)<sup>[10]</sup>.

Obwohl die Restenose-Rate nach Stenting gegenüber der Ballon-Dilatation niedriger ist, bleibt die In-Stent-Restenose ein bedeutendes Problem in der interventionellen Kardiologie.

Die In-Stent-Restenose wird durch verschiedene Mechanismen verursacht. Zum einen kann es auch wie oben beschrieben zum Remodeling kommen, wobei gerade das negative Remodeling zu einem verminderten Gefäßlumen führt. Einige Untersuchungen zeigten, dass sich das verletzte Gewebe nach PCI oder Stenting zusammenzieht („elastic recoil“), da die Hyaluronsäure durch kollagenes Bindegewebe in der extrazellulären Matrix ersetzt wird<sup>[11]</sup>. Andere Studien erheben die These, dass auch eine Verdickung der Adventitia mit einer Translokation der Fibroblasten zur Neointima zu einer Restenosierung beiträgt<sup>[12]</sup>. Diese Art der Restenosierung betrifft vor allem Gefäße, die dilatiert wurden ohne zusätzliche Implantation eines Stents. Mit ihrer Hilfe kann das Ausmaß des „elastic recoils“ und des negativen Remodelings vermindert

werden, aber die Intimahyperplasie tritt gehäuft auf<sup>[13, 14]</sup>. Durch die Gefäßverletzungen bei PCI und Stenting kommt es zu einer Thrombozytenaggregation und -aktivierung. Diese produzieren mitogene Faktoren, wie Thromboxan A<sub>2</sub>, Serotonin, von-Willebrand-Faktor, PDGF (Platelet derived growth factor) und FGF (Fibroblast growth factor), die die Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwand aktivieren<sup>[15, 16]</sup>. Die aktivierten glatten Muskelzellen aus der Media und Adventitia wandern zur Intima<sup>[17, 18]</sup>. Innerhalb der ersten 6 Monate nach Stenting kommt es zu einer Vergrößerung der Intima durch Anhäufung von glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix, besonders von kollagenem Bindegewebe und einer damit einhergehenden Lumeneinengung<sup>[19]</sup>.

Die Restenosekriterien wurden aufgrund von angiographischen Analysen vom National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) folgendermaßen definiert:

- Verlust von mehr als 50% des initialen Lumengewinns
- Ein Durchmesser von mehr als 50% des Lumendiameters bei der Kontrollangiographie
- Lumenabnahme bis auf Werte vor der PCI +10%
- Veränderung von mehr als 0,72 mm im Zeitraum zwischen PCI und Follow-Up

## **I.6. Risikofaktoren der In-Stent-Restenose**

Ein erhöhtes Risiko, eine Restenose nach Angioplastie und Stentimplantation zu bekommen, besteht bei einer Vielzahl von Faktoren. So ist es abhängig vom Patienten und seinen klassischen Risikofaktoren, von der Läsion des Gefäßes, der interventionellen Prozedur und von Faktoren nach dem Eingriff.

Ein Risikofaktor ist Diabetes, da Patienten aus dieser Risikogruppe zu einer gesteigerten Thrombozytenadhäsion und -aggregation sowie einer verstärkten Intimahyperplasie neigen<sup>[20, 21]</sup>. Andere Faktoren sind langstreckige Stenosen, da aufgrund der benötigten langen Stents eine größere Kontaktfläche der Arterie zum Metall besteht, welche nachteilige Interaktionen, wie die Intimahyperplasie, mit sich bringen kann<sup>[22]</sup>. Auch multiple überlappende Stents bewirken aufgrund der höheren Metaldichte eine ausgeprägtere Intimahyperplasie<sup>[23, 24]</sup>. Chronische Verschlüsse erfordern besondere Sorgfalt bei der PCI, da sie oft lang sind, größere Plaques enthalten und häufiger kalzifiziert sind. Dadurch kann es erschwert sein, den

Führungsdraht bis in das Gefäß distal der Läsion zu bringen ohne dabei die Gefäßwand zu verletzen und Dissektionen mit einem falschen Lumen zu erzeugen oder gar das Gefäß zu perforieren. Auch die korrekte Platzierung des Ballons kann nicht immer erfolgen und die Lumenvergrößerung nach Dilatation ist gering<sup>[20, 25, 26]</sup>. Angiographisch sichtbare Thromben bergen das Risiko eines akuten Verschlusses durch weitere Thrombenbildung nach PCI<sup>[27]</sup>. Auch sind aorto-coronarvenöse Bypässe (ACVB) nach Stenting gefährdet durch Thrombenbildung, Blutungsgefahr durch die nötige Antikoagulation und durch ein höheres Restenose-Risiko, da die Atherosklerose an anderen Stellen des Gefäßes weiter fortschreitet<sup>[28, 29]</sup>. Besonders kleine Gefäße (<3,0mm) neigen zu In-Stent-Restenosen (ISR). Intravaskuläre Ultraschall(IVUS)-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Dicke der sich bildenden Neointima relativ konstant ist und dadurch in einem kleinen Gefäß das Lumen schließlich mehr einengt als in größeren Gefäßen<sup>[20, 30-32]</sup>. Einer der wichtigsten Risikofaktoren der ISR ist der Lumendiameter nach der Intervention. Je größer der Lumendiameter, desto geringer ist das Risiko einer Restenose<sup>[14, 20, 33-35]</sup>.

## **I.7. Brachytherapie**

Konventionelle Therapien zur Unterdrückung der Restenosen haben bisher keinen effektiven Erfolg gezeigt. Nach perkutanen Interventionen reichen die Anzahlen der erneuten Interventionen von 34% bis zu über 80%<sup>[36]</sup>. Materialabtragende Verfahren wie die direktionale koronare Atherektomie (DCA)<sup>[37]</sup>, Rotablation<sup>[38]</sup> oder die Laserablation<sup>[39]</sup> zeigen auch keine besseren klinischen Langzeiterfolge als die alleinige PCI<sup>[40, 41]</sup>. Somit ist die Restenose weiterhin ein relevantes klinisches Problem.

Die verschiedenen medikamentösen Ansätze, wie ACE-Hemmer, Phosphodiesterasehemmer, Calcium-Antagonisten, Gerinnungshemmer, Kortikosteroide, Statine haben keinen weiteren Einfluss auf die Restenoserate<sup>[3, 12, 42-48]</sup>. Einzig der Einsatz von Stents brachte wesentlich bessere Langzeit-Ergebnisse als alle anderen Verfahren<sup>[9]</sup>. Leider bleibt die In-Stent-Restenose, meist verursacht durch eine Intimahyperplasie, eine der größten Herausforderungen in der interventionellen Kardiologie, da sie in hohem Maße zu repetitiven Restenosen neigt.

Die reproglierierte Intima kann auf unterschiedliche Weise reduziert werden. Zum einen kann sie durch Rotablation direkt entfernt werden, der Nutzen ist allerdings umstritten<sup>[49-51]</sup>. Zum anderen kann sie mittels Ballondilatation nach außen durch den Stent gedrückt werden und entlang des Stents oder Gefäßes verteilt werden. Intimaprolieration ist zum einen verursacht durch ein frühzeitiges Wiedereindringen des Gewebes durch den Stent in das Lumen, zum anderen durch reine, spätere Reproglieration<sup>[52]</sup>.

Das Ziel der Brachytherapie ist der Erhalt der Lumenvergrößerung durch Hemmung der Intimaprolieration nach koronarer Intervention sowie die Inhibition von Plaque-Formationen, ohne die Struktur des Gefäßes anzugreifen und es intakt zu lassen<sup>[53, 54]</sup>.

Die koronare intravaskuläre Brachytherapie (IVBT) ist ein Verfahren, bei dem mittels Herzkatheter gekapselte Strahlenquellen direkt in den zu behandelnden Gefäßabschnitt eingebracht werden, dort für eine bestimmte Zeit belassen und anschließend wieder entfernt werden. Die Strahlenquellen werden an einen Draht angebracht, der ferngesteuert über den liegenden Katheter zum Ziel vorgeschoben und positioniert und wieder zurückgezogen wird.

Einzig die Brachytherapie zeigte in tierexperimentellen Studien positive Daten zur Unterdrückung der ISR<sup>[18]</sup>. Diese Ergebnisse ließen sich auch auf klinische Studien übertragen. Bei De-novo-Stenosen<sup>[55]</sup> wie auch Restenosen ohne Stent zeigten sowohl Bestrahlungen mit Beta-Strahlen als auch mit Gamma-Strahlen gute Ergebnisse<sup>[56]</sup>.

In den späten 90er Jahren wurde die intravaskuläre Brachytherapie die Therapie der Wahl für In-Stent-Restenosen. Die Ergebnisse der Kurzzeit-Follow-Ups waren vielversprechend und signifikant besser als jede andere Therapieform zuvor. Randomisierte placebo-kontrollierte Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestrahlung mit  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahlen die Inzidenz von Restenosen senkt<sup>[57-62]</sup>. Einige Studien zeigten den Vorteil der IVBT bei ISR von unterschiedlicher Länge und Gefäßdiameter, in koronaren Venenbypassen, ostialen Stenosen und bei diabetischen Patienten<sup>[63-67]</sup>.

Verschiedene Studien mit intravaskulärem Ultraschall haben ein positives Remodeling nach Einsatz der Brachytherapie nach PCI beschrieben. Dieses bietet dem eventuell noch teilweise proliferierenden Gewebe mehr Platz, so dass es nicht zu einer Lumeneinengung kommt<sup>[68, 69]</sup>.

## I.8. Dosisfindung

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass bei 15-20 Gy Bestrahlung 99,9% der Zellen absterben. Dies lässt noch genügend Zellen übrig, um die Unversehrtheit des Gefäßes zu erhalten und eine spätere Proliferation der Intima zu ermöglichen<sup>[70]</sup>. Heutzutage ist immer noch nicht klar, ob die Bestrahlung der Endothelzellen ausreichend ist oder ob Media und Adventitia auch eine bestimmte Dosis erhalten sollten<sup>[71]</sup>. Die zurzeit gebrauchten Dosierungen basieren auf empirische Experimente und klinische Untersuchungen. So fand Waksman heraus, dass die Intimaproliferation mit Zunahme der Dosis bis 14 Gy abnimmt. Eine weitere Erhöhung brachte keinen zusätzlichen Nutzen<sup>[72, 73]</sup>. Ein ähnliches Ergebnis zeigte auch die BERT-Studie, in der den drei Patientengruppen jeweils 12, 14 und 16 Gy appliziert wurde. Dabei hatten die Patienten mit einer Bestrahlung von 14 und 16 Gy mit 15% Restenose nach 6 Monaten ein besseres Ergebnis als die Patientengruppe, die mit 12 Gy behandelt wurde<sup>[55]</sup>. Die EVEREST-Studie wurde initiiert, um zu untersuchen, ob höhere Dosen (24 Gy) die Effizienz der IVBT verbessern ohne die Risiken zu erhöhen. Die Restenose-Rate nach 8 Monaten verringerte sich auf 9,5%<sup>[74]</sup>.

Da es bei der üblichen Dosis von 15 Gy bei  $\gamma$ -Bestrahlung zu späten Restenosen kommen kann, hat Cheneau<sup>[75]</sup> die Patienten der Long WRIST-Studie, die mit 18 Gy bestrahlt wurden, über 3 Jahre lang beobachtet. Wie schon in anderen Studien beschrieben, verbesserte die höhere Bestrahlung das Ergebnis hinsichtlich Revaskularisierung im Zielgebiet und klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkt, Bypass-Operationen, erneute perkutane Intervention und Tod nach 12 Monaten im Gegensatz zu einer Bestrahlung mit 15 Gy<sup>[60, 65]</sup>. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der positive Effekt der Bestrahlung auch noch nach 3 Jahren anhält. Die Anzahl der Revaskularisierungen und klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkt oder Bypass-Operation war geringer als in der 15 Gy-Vergleichsgruppe (30% vs. 48%).

## I.9. Risiken und Probleme der Brachytherapie

Mehr und mehr Autoren berichteten über Langzeitprobleme der Brachytherapie. Bei Überdosierung kann es zu einem Überschuss des positiven Remodelings kommen und Koronaraneurysmen entstehen<sup>[76]</sup>.

Ein weiteres Risiko der koronaren Brachytherapie ist das vermehrte Auftreten später Stentthrombosen. Die IVBT verzögert die Heilung und Endothelialisierung der durch die Intervention verletzten Gebiete, welche zu einer erhöhten Thrombogenität führt<sup>[77, 78]</sup>. Durch eine verlängerte duale aggregationshemmende Therapie von mindestens einem Jahr kann dieses Risiko jedoch vermindert werden<sup>[79-81]</sup>.

Die späte Restenose ist eine weitere Komplikation. Diese wurde in tierexperimentellen Studien schon nach sechs Monaten beobachtet, in klinischen Untersuchungen auch erst nach fünf Jahren<sup>[82]</sup>. Eine Erhöhung der Bestrahlungsdosis verzögert und vermindert die späten Restenosen<sup>[79]</sup>.

Wenn die Restenose an den Rändern des bestrahlten Gebietes auftritt, wird sie als „candy wrapper“ bezeichnet. Die auftretende Proliferationsstimulation wird durch eine ineffektive unterdosierte Bestrahlung verursacht, wenn die IVBT nicht über das ganze verletzte Koronarsegment durchgeführt wurde. Mögliche Ursachen sind Fehlplanung, Fehlapplikation oder Verwendung von zu kurzen Strahlenquellen<sup>[56, 83, 84]</sup>. Um solch einen „geographic miss“ zu vermeiden, sollte die Bestrahlungslänge proximal als auch distal mindestens 5 mm über das durch die PCI verletzte Koronarsegment hinausreichen.

Der „geographical miss“ und die Restenose an den Rändern des bestrahlten Gebietes werden auch durch Dilatation mit Implantation eines Stents nach der Brachytherapie begünstigt. Deshalb sollte die Intervention vor der IVBT abgeschlossen werden, um eine komplette Abdeckung des verletzten Areals durch die Bestrahlung zu gewährleisten<sup>[77]</sup>.

Des Weiteren treten gehäuft Dissektionen auf<sup>[68, 85]</sup>. Diese Einrisse der Intima können zu Einblutungen zwischen Intima und Media führen und Gefäßverschlüsse verursachen.

Der große Aufwand, den die Prozedur benötigt, wie spezialisierte interventionelle Kardiologen, die Teilnahme von Medizinphysikern und Radioonkologen einerseits und der steigende Gebrauch von medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stents –

DES) andererseits, hat unter den Kardiologen zu anwachsenden Vorbehalten gegen die IVBT geführt.

Diese bestehenden Probleme geboten der weiteren Entwicklung der IVBT Einhalt.

Im März 2005 wurde der meistbenutzte  $\beta$ -Strahler von der Firma Novoste aus ökonomischen Gründen vom Markt genommen. Aufgrund dieser Maßnahme wurde die Brachytherapie in den Katheterlaboren eingestellt.

Die medikamentenbeschichteten Stents reduzieren durch die Abgabe antiproliferativer Substanzen die Ausbildung einer Neointimahyperplasie und dadurch die Häufigkeit von In-Stent-Restenosen. Durch den Einsatz von DES ist der späte Lumenverlust geringer als bei Metallstents mit Brachytherapie. Studien zeigen, dass die Anzahl an Reinterventionen in den Patientengruppen mit DES signifikant niedriger ist<sup>[86, 87]</sup> als bei der IVBT. Die DES reduzieren zwar die Restenoserraten, jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für späte Stentthrombosen<sup>[88]</sup>.

## **I.10. Bedeutung des intravaskulären Ultraschalls**

Der erste Katheter für den intravaskulären Ultraschall (IVUS) wurde 1972 entwickelt<sup>[89]</sup>. Die Systeme waren jedoch nur für periphere, große Gefäße geeignet, da sie sehr kaliberstark waren. Im Laufe der Jahre wurden die Kathetersysteme immer weiter verbessert und Anfang der neunziger Jahre begann der Einsatz in der experimentellen Kardiologie.

In unserer Klinik wird ein elektronisches Monorailsystem verwendet, das heißt (d.h.) der Ultraschallkatheter wird in das Koronargefäß über einen zentral liegenden Führungsdraht eingeführt. An der Spitze des Katheters sind 64 piezoelektrische Kristalle ringförmig angeordnet, die sequentiell elektronisch aktiviert werden und so die typischen intravaskulären Querschnittsbilder erzeugen.

In der Entwicklung der kardiologischen endovaskulären Sonographie wurden die Querschnittsbilder des IVUS mit histologischen Schnitten korreliert, um die Beurteilung der Gefäße im Katheterlabor möglichst ähnlich der Histologie zu gestalten<sup>[87, 90]</sup>. Des Weiteren musste überprüft werden, ob der IVUS die Gefäßdimensionen genau wiedergibt und keine Messfehler auftreten und ob er schwere Komplikationen nach sich zieht und dadurch das Risiko einer Herzkatheteruntersuchung für den Patienten nicht



zusätzlich erhöht<sup>[91-93]</sup>. Das häufigste IVUS-Katheter-induzierte Risiko ist der Koronararterienspasmus (2,9%), der aber durch eine Vorbehandlung mit intrakoronarer Gabe von Nitroglycerin verhindert werden kann.

Mit zunehmendem Einsatz des intravaskulären Ultraschalls zeigte sich schnell, dass die neue Technik Vorteile gegenüber der Koronarangiographie aufweist, beziehungsweise (bzw.) eine wichtige Ergänzung bietet. In der Angiographie wird das durch Kontrastmittel gefüllte Lumen und seine Silhouette dargestellt, während die Querschnittsbilder des IVUS die gesamte Gefäßwand darstellen und eine Beurteilung der Plaque ermöglichen<sup>[92]</sup>. Erbel et al. zeigte, dass bei Patienten, die bei Verdacht auf (V.a.) KHK alle ein normales Angiogramm hatten, der IVUS bei 48% von ihnen fortgeschrittene arteriosklerotische Veränderungen zeigte<sup>[94]</sup>. In manchen Situationen ist es schwierig, Stenosen in nativen Koronargefäßen sicher zu beurteilen, vor allem wenn sie von anderen Gefäßen überlagert werden oder sich im Bifurkationsbereich zweier Gefäße befinden<sup>[95]</sup>.

Durch zunehmende Irregularität des Gefäßes nimmt die Aussagefähigkeit der Angiographie ab, so dass atherosklerotische Veränderungen unterschätzt werden können. Durch die Position der Röntgenröhren können häufig schwer einzuschätzende Verkürzungsartefakte im Angiographiebild auftreten. Beim IVUS können diese Artefakte vermieden werden, wenn der Katheter während der Bildaufnahme mit einer definierten Geschwindigkeit motorisiert zurückgezogen wird.

Die zusätzliche IVUS-Untersuchung hat folgende Vorteile gegenüber der alleinigen Angiographie:

- 360° Gefäßquerschnittsdarstellung
- Beurteilung bzw. Darstellung der Gefäßwandmorphologie
- Quantitative und qualitative Beurteilung der Plaque
- Direkte Messungen von Flächen und Diametern
- Genaue Entfernungsangaben durch motorisierten Rückzug
- Keine Verkürzungsartefakte
- Keine Überlagerungsartefakte

Durch den Einsatz des intravaskulären Ultraschalls bei Ballondilatationen und Stentimplantationen war es möglich, die Gefäßveränderungen vor und nach der Intervention genau zu studieren. So fand man heraus, dass auch distal und proximal

von Stenosen die Gefäße arteriosklerotisch verändert sein können, selbst wenn die Segmente angiographisch normal erscheinen<sup>[96]</sup>, da es im Initialstadium der Plaquebildung durch positives Remodeling nicht zu einer Lumeneingung kommt (Glagov-Effekt). Anhand der IVUS-Messdaten der Diameter der Referenzsegmente ist es möglich, die optimale Größe des Ballons für die PCI zu ermitteln und diesen Effekt auszugleichen<sup>[97]</sup>.

Die größte klinische Bedeutung hat der IVUS bei der Stentimplantation. Ultraschallkontrollen nach Stentimplantation zeigten, dass viele Stents unterentfaltet waren. Aus dieser Erkenntnis wurde die Hochdruckstentimplantation entwickelt. Unter Verwendung von überdimensionalen Ballonkathetern wurde eine deutliche Zunahme des initialen Lumengewinns anhand einer IVUS-Kontrolluntersuchung nachgewiesen. Das Auftreten von thrombotischen Frühverschlüssen traf nur noch vereinzelt zu, trotz des Verzichts auf die bis dahin übliche antikoagulatorische Therapie mit Warfarin<sup>[47, 97-99]</sup>.

Aus den genannten Gründen hat der IVUS jetzt einen festen Stellenwert in der klinischen Routine der Koronarinterventionen entsprechend ausgestatteter Zentren. Es bestehen folgende Indikationen zu einer IVUS-Untersuchung:

- Einschätzung unklarer angiographischer Befunde (Bifurkationen, Ostien, Überlagerungen)
- Hilfe bei der Auswahl des geeignetsten interventionellen Verfahrens, Interventionsplanung, Therapiekontrolle
- Optimierung der Ballon-/Stentgröße
- Stentkontrolle prä- und postinterventionell
- Dissektionen
- Evaluation und Intervention von Hauptstamm-Stenosen

Die kardiovaskuläre Brachytherapie ermöglicht eine signifikante Reduzierung der ISR. Zur exakten Planung und Dosisermittlung ist der intravaskuläre Ultraschall ein wichtiger Bestandteil, da mit ihm die koronaren Strukturen genauestens lokalisiert werden können.

## II. Fragestellung

Die Studie wurde konzipiert, um die Hypothese zu prüfen, dass die intravaskuläre Brachytherapie im Anschluss an die PCI einer In-Stent-Restenose den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. Darüber hinaus soll der Stellenwert des intravaskulären Ultraschalls für die Therapie der ISR evaluiert werden. Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 72 Monate.

Der kombinierte primäre Endpunkt bestand aus:

- Tod
- Myokardinfarkt
- Re-Intervention oder Bypass-Operation

Die sekundären Endpunkte waren:

- Angiographische Re-Stenose nach 6 Monaten
- Intimahyperplasie nach 6 Monaten bestimmt durch IVUS
- Überlebensrate ohne kardiologische Zwischenfälle nach Beobachtungszeitraum
- Subakute Stentthrombose

Die vorliegende Arbeit sollte folgende Fragen beantworten:

1. Wird der kombinierte primäre Endpunkt nach 6 Monaten und nach 72 Monaten weniger häufig erreicht als in der Literatur?
2. Bleibt die Restenose-Rate nach 72 Monaten so gering wie im Follow-Up nach 6 Monaten?
3. Ist der Einsatz des IVUS hilfreich für die Intervention?
4. Wie hoch ist die Erfolgs- und Komplikationsrate der intravaskulären Brachytherapie?

### **III. Material und Methoden**

#### **III.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Die Studie ist eine monozentrische, kontrollierte und prospektive Studie, durchgeführt am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin.

Die Möglichkeit zur Aufnahme in diese Studie bekamen alle Patienten, die mit einer In-Stent-Restenose in unserer Klinik vorstellig wurden. Nach einem Aufklärungsgespräch und schriftlichem Einverständnis zur Studienteilnahme wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Gesicherte ISR (durch IVUS)
- Koronarangiographischer Fluss nach PCI = Thrombolysis In Myokardial Infarction (TIMI) 3

Ausschlusskriterien waren folgende:

- unzureichende Stententfaltung
- 3-Gefäß-KHK mit Indikation zu sofortiger Bypass-Operation
- Hauptstammstenose
- Implantation neuer Stents bei PCI mit IVBT
- Stenose distal oder proximal des Stents
- Prozedur technisch nicht durchführbar (Abgänge zu steil, unpassierbare Gefäßanteile, Gefäß zu klein)
- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb der letzten 8 Wochen
- Schwangerschaft
- Drogenabhängigkeit
- Fehlendes schriftliches Einverständnis
- Überempfindlichkeit/Allergie gegen Heparin und/oder Ticlopidin
- Immunsuppressive Therapie oder Zustand nach Organ-Transplantation
- HIV-Infektion

Aus den Einschlusskriterien ist ersichtlich, dass die endgültige Aufnahme in die Studie im Herzkatheterlabor erfolgte, nachdem das Gefäß per IVUS untersucht wurde und das Vorliegen der erforderlichen Kriterien bestätigt wurde.

### **III.2. Studienablauf**

Von Februar 2000 bis August 2004 wurden Patienten, die sich mit einer ISR in unserer Klinik vorstellten, mit IVUS-kontrollierter Ballondilatation (PCI) und intrakoronarer Brachytherapie behandelt. Aufgrund des logistischen Aufwandes der IVBT wurden alle Patienten in einer zweiten Sitzung bestrahlt. Da aber die Mehrheit der Patienten subtotale Verschlüsse hatte oder hochgradig symptomatisch war, wurde die PCI sofort nach der Diagnosestellung durchgeführt und die Bestrahlung wurde 4 Wochen später angesetzt. Im Falle einer schweren ISR (angiographische Stenose von 70-90%), die einer elektiven interventionellen Therapie bedurfte, wurde der Patient ohne Intervention wieder entlassen. Die Wiederaufnahme für den elektiven Eingriff und IVBT wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

Alle Patienten wurden in dieser Studie registriert. Sechs Monate nach der Prozedur wurden die Patienten zu einem Follow-Up inklusive klinischer Untersuchung und Koronarangiographie mit intravaskulärem Ultraschall wieder aufgenommen.

### **III.3. Interventionelle Prozedur, IVUS und Brachytherapie**

Die koronare Katheterisierung wurde anhand von standardisierten Richtlinien durchgeführt. Vor der elektiven PCI der verdächtigen Läsion wurde ein IVUS-Rückzug gemäß der Richtlinien des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und European Society of Cardiology (ESC) durchgeführt<sup>[100]</sup>. Nach der Applikation von 0,2 mg Nitroglycerin intrakoronar, um eine maximale Weitstellung des Gefäßes zu erreichen und einem durch den IVUS-Katheter ausgelösten Vasospasmus vorzubeugen, wurde der Katheter (In-Vision 4.0 Imaging System; EndoSonics, Corp; Rancho Cordova, USA) unter Durchleuchtung circa 10 mm hinter die Läsion geführt und mit einer Geschwindigkeit von 1,0 mm/sek automatisch in Richtung aorto-ostiale Einmündung gezogen. Der IVUS-Katheter erzeugt während des Rückzuges 10 Bilder pro Sekunde. Während eines Rückzuges konnten bis zu 600 Bilder gespeichert werden, d.h. es wurde innerhalb von einer Minute eine Strecke von 6 cm des Koronargefäßes untersucht. Im Falle einer längeren Läsion wurden zwei Rückzüge durchgeführt.

Die Ultraschallaufnahmen wurden auf S-VHS-Videokassetten zur späteren Analyse gespeichert.

Nachdem die Daten gespeichert waren, erfolgte die online-Auswertung. Es wurde die engste Stelle der ISR gesucht und dann wurden die Referenzsegmente festgelegt. Die Referenzen sind die Areale mit der größten Lumenfläche distal und proximal von der engsten Stelle, die bis zu einem Abstand von 10 mm von der engsten Stelle entfernt sind.

Der IVUS-Rückzug wurde nach der PCI der ISR wiederholt, um die morphologischen Veränderungen innerhalb der Läsion und der angrenzenden Referenzsegmente zu beobachten und aufzunehmen.

Die quantitativen IVUS-Messungen beinhalteten die Diameter von externer elastischer Membran, Stent, Lumen, Berechnung der Volumina von Gefäß, Plaque und Media und Intimahyperplasie. Aus den Gefäßflächen der Stenose und der distalen Referenz wird ein Remodelingindex errechnet ( $RI = VA_{\text{Stenose}} / VA_{\text{dist. Referenz}}$ ). Ein Gefäß mit einem positiven Remodeling hat einen  $RI > 1$ , ein negatives Remodeling hat einen Wert  $< 1$ .

Die qualitativen Daten betrafen edge tears, Kalzifikationen, Dissektionen und Stenteinsatz.

Falls die interventionellen Ergebnisse nicht optimal waren, entsprechend der IVUS-Kriterien, wurden weitere Dilatationen durchgeführt. Zusätzliches Stenting musste auf ein Minimum reduziert werden, um keine weitere ISR nach der Bestrahlung zu provozieren.

Wenn der intravaskuläre Ultraschall ein zufriedenstellendes Ergebnis zeigte, wurde die IVBT ohne einen weiteren IVUS-Rückzug durchgeführt, um schwere Vasospasmen zu vermeiden.

Für die Bestrahlung wurde für die ersten 155 Patienten das Beta-Cath-System benutzt (Sr-90/Y-90, Novoste, Norcross, GA) und das Galileo-System ( $^{32}\text{P}$ , Guidant, Temecula, CA) für die folgenden 87 Patienten. Die verabreichte Dosis war 20 Gy bei 1 mm unterhalb der Lumengrenze. Die Dosis wurde anhand der beim IVUS gemessenen Lumendiameter festgesetzt. Falls die Läsion länger als 60 mm beim Novoste-System, bzw. 52 mm beim Guidant-System war, wurde die Strahlenquelle manuell vorgezogen. Dabei durfte der überlappende Bereich nicht länger als 2 mm sein, Lücken mussten vermieden werden. Zuerst wurde das distale Segment bestrahlt. Im Rahmen der

Analysen wurden lange Läsionen, die ein „Stepping“ benötigten, als eine Läsion betrachtet.

Vor dem Einsatz der Strahlerquelle wurde der Katheter auf undichte Stellen getestet und auf das problemlose Vorschieben einer nichtstrahlenden Testreihe. Dann wurde der Katheter über den Führungsdraht zur Interventionsstelle hydraulisch vorgeschoben und anhand der distal und proximal der Strahlerreihe befindlichen Goldmarker konnte eine exakte Positionierung unter Durchleuchtungskontrolle vorgenommen werden. Auf die Gewährung eines ausreichenden Sicherheitsrandes von mindestens (mind.) 5 mm zu beiden Seiten des Interventionsgebietes wurde geachtet und die zuvor berechnete Dosis konnte nun appliziert werden. Nach der Brachytherapie wurde die Strahlerreihe zurückgeholt und ein abschließendes Kontrollangiogramm wurde durchgeführt.

Die Patienten wurden mit einer aggregationshemmenden Medikation von ASS 100mg/Tag und Clopidogrel 75mg/Tag entlassen, die für mindestens 12 Monate fortgeführt werden sollte.

Eine Kontrolluntersuchung, inklusive Herzkatheter und intravaskulärem Ultraschall, wurde für alle Patienten nach 6 Monaten eingeplant.

Im März 2006 endete der Zeitraum des Langzeit-Follow-Up. Es erfolgte eine Auswertung der Untersuchungs- und Therapieergebnisse von den Patienten, die sich in der Zwischenzeit in medizinische Behandlung begeben mussten. Alle Patienten, die sich nicht in unserer Klinik erneut vorgestellt hatten, wurden telefonisch befragt, ob sie eine weitere Kontrolluntersuchung benötigt hatten oder ob sie über den Beobachtungszeitraum beschwerdefrei geblieben waren.

#### **III.4. Statistik**

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel 97 und SPSS 12.0 für Windows (Microsoft Corp., USA; SPSS Institute, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Quantitative Daten sind dargestellt als Mittelwert  $\pm$  1 Standardabweichung. Die Daten wurden verglichen mit dem T-Test bei gepaarten Stichproben für normalverteilte Daten bzw. dem Wilcoxon-Test für nicht normalverteilte Daten und dem Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten unverbundenen Daten. Qualitative Daten sind als

Häufigkeiten dargestellt und wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fisher-Exakt-Test verglichen.  $P < 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

### **III.5. Material, Geräte und Software**

#### **III.5.1. Material zur PTCA und Brachytherapie**

Folgendes Material wurde zur Durchführung der PTCA und Brachytherapie eingesetzt:

- 8F Schleuse für den Zugang über die Arteria femoralis
- 8F Führungskatheter
- 0,014 inch Führungsdraht
- Ballons zur Koronarangioplastie
- Strahlenkatheter der Firmen Novoste (Sr-90/Y-90, Novoste, Norcross, GA, USA) und Galileo (<sup>32</sup>P, Guidant, Temecula, CA, USA)

#### **III.5.2. IVUS-Untersuchung**

Für die Durchführung und Auswertung der IVUS-Untersuchung wurden folgende Materialien benutzt:

- Ultraschall-Katheter (In-Vision 4.0 Imaging System; EndoSonics, Corp; Rancho Cordova, USA)
- Oracle InVision Ultrasonic Imaging System (Fa. Endosonics, Rancho Cordova, USA)
- Pullbackdevice C5400700 (Fa. EndoSonics, Rancho Cordova/USA)
- Sterile Plastikhülle für das Pullbackdevice (Fa. EndoSonics, Rancho Cordova/USA)
- S-VHS-Kassetten



### **III.5.3. Software**

Folgende Software wurde zur Aufnahme und Auswertung der Daten verwendet:

- Frame grabber: MV-1000 SEQ Application Version 1.3 (Fa. MuTech, Mayfield, USA)
- Analyseprogramm: QuantifyIVUS der Fa. Technology Solutions Group (Mayfield, USA)
- Datenbank: Access97 (Microsoft Corp.; USA)
- Statistik: Excel 97 (Microsoft corp.; USA)  
SPSS 12.0 (SPSS Istitute, Chicago, Illinois)

## IV. Ergebnisse

Insgesamt wurden 242 Patienten im Zeitraum von Februar 2000 bis August 2004 mit intrakoronarer Brachytherapie behandelt. Alle brachytherapierten Patienten hatten bereits mehrere Interventionen mit Stentimplantationen und zum Teil auch Re-PCI's wegen vorheriger In-Stent-Restenosen hinter sich gebracht. Die folgende Tabelle I zeigt die Basisdaten der Patienten.

Alter (in Jahren)	62,6 ± 9
Geschlecht (männlich)	194 (80,2%)
Z.n. Infarkt	142 (58,7%)
1-Gefäß-KHK	69 (28,5%)
2-Gefäß-KHK	87 (36,0%)
3-Gefäß-KHK	86 (35,5%)
Stentanzahl (Median)	2 (Mittelwert: 2,21 ± 1,2)
Stentlänge in mm (Median)	30 (Mittelwert: 36,6 ± 22,9)
Anzahl der vorherigen Interventionen	1,66 ± 0,9
Zeit seit Erstimplantation in Monaten (Median)	8 (Mittelwert: 10,4 ± 10,3)
Ejektionsfraktion in %	65,83 ± 14,2
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	3 ± 1,1

Tabelle I: Patientenbasisdaten

Ein Ischämienachweis wurde bei 99 Patienten nicht geführt (40,9%), bei 66 war nur eine submaximale Belastung möglich (27,3%). Bei 33 Patienten war er negativ (13,6%) und bei 43 war er im brachytherapierten Areal (17,8%) positiv. Insgesamt lag bei 76 Patienten (31,4%) ein aussagekräftiger Ischämienachweis vor.

180 der Patienten wurden nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in Stadium 1 eingestuft (74,4%), 52 in Stadium 2 (21,5%), 9 in Stadium 3 (3,7%) und ein Patient in Stadium 4 (0,4%). Die Einteilung der Angina pectoris der Patienten nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) ergab bei 156 Patienten Klasse 1 (64,4%), bei 55 Patienten Klasse 2 (22,7%), bei 12 Patienten Klasse 3 (5%) und bei 19 Patienten Klasse 4 (7,9%).

Von den Patienten hatten 192 (79,3%) eine Hypertonie, 226 (93,4%) hatten eine Hyperlipoproteinämie, 68 (28,1%) hatten einen Diabetes, 114 (47,1%) waren Raucher, 74 (30,6%) hatten eine positive Familienanamnese und 45 (18,6%) Patienten waren

adipös. Abbildung (Abb.) 1 zeigt die Anzahl der Risikofaktoren, die bei den Patienten vorlagen.

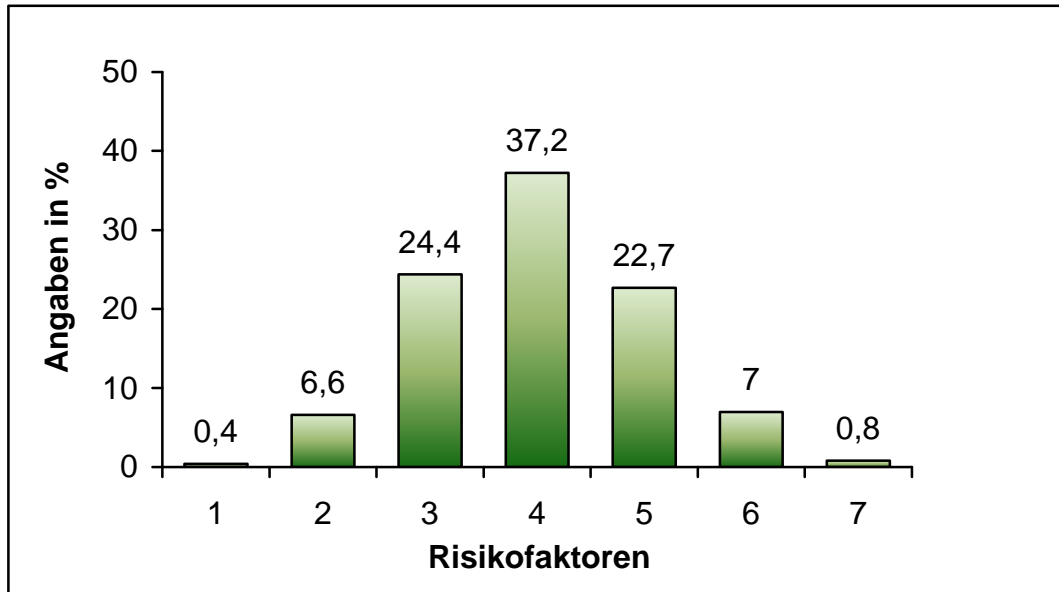


Abb. 1: Anzahl der kardiovaskulären Risikofaktoren

Wie in Abb. 2 zu sehen ist, wurden 75 Patienten (31,0%) nach der Klassifikation der Coronary Artery Surgery Study (CASS) an der Arteria coronaria dextra (RCA) therapiert, davon 24 Patienten (9,9%) im proximalen Anteil, 38 Patienten (15,7%) im mittleren Anteil und 13 Patienten (5,4%) im distalen Anteil.

Am Ramus interventricularis anterior (RIVA) wurden insgesamt 136 Patienten (56,2%) behandelt, 67 von ihnen (27,7%) am proximalen Abschnitt, 66 (27,3%) am mittleren Abschnitt und 2 Patienten (0,8%) am distalen Abschnitt. Ein Patient (0,4%) erhielt die Brachytherapie am Ramus diagonalis (RD1).

Am Ramus circumflexus (RCX) wurden 27 Patienten (11,1%) bestrahlt. Davon waren 10 Patienten (4,1%), die am proximalen Anteil behandelt wurden, 11 (4,6%) wurden am mittleren Anteil therapiert und 3 Patienten (1,2%) wurden am distalen Abschnitt bestrahlt. Am Ramus marginalis bekamen (RMS) 3 Patienten (1,2%) eine Brachytherapie.

Bei 4 Patienten (1,6%) wurde die Therapie an einem Bypass durchgeführt, 3 davon (1,2%) an einem ACVB und bei einem Patienten (0,4%) wurde die linke Arteria mammaria interna (LIMA) behandelt.

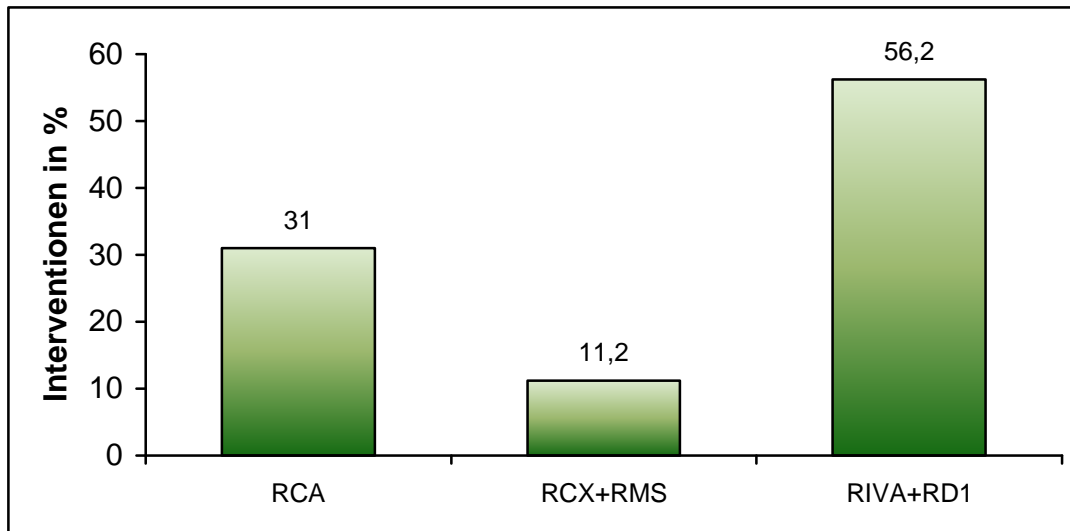


Abb. 2: Lokalisationen der Brachytherapie

#### IV.1. Interventionsdaten und IVUS-Messwerte:

Die Interventionsdauer der untersuchten Patienten betrug im Durchschnitt  $78,4 \text{ min} \pm 22,4 \text{ min}$ . Dabei wurden bei 23 Patienten (9,5%) trotz guten angiographischen Resultats aufgrund des IVUS-Befundes zunächst weitere Dilatationen einer In-Stent-Restenose durchgeführt. 56 Patienten (23,1%) wurden bei angiographisch erkennbarer Intimahyperplasie ohne vorherigen IVUS dilatiert. Bei 154 Patienten (63,6%) musste nicht nachdilatiert werden, da das Ergebnis der zurückliegenden Intervention ein sehr gutes Resultat im IVUS zeigte. Der maximale Dilatationsdruck betrug  $13,4 \text{ bar} \pm 3,0 \text{ bar}$ . Die maximale Ballongröße lag bei einem Diameter von  $3,6 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ . Im Durchschnitt wurde  $5,8 \pm 3,6$  Mal nachdilatiert, bis im IVUS ein sehr gutes Interventionsergebnis bestand.

Die durchschnittliche Anzahl der IVUS-Rückzüge vor Brachytherapie betrug  $2,0 \pm 0,7$ . Bei 7 Patienten (2,9%) wurde kein IVUS durchgeführt, bei 37 Patienten (15,3%) wurde eine IVUS-Untersuchung durchgeführt, bei 163 Patienten (67,4%) zwei IVUS, bei 31 (12,8%) drei IVUS und bei 4 Patienten (1,6%) wurden vier IVUS-Rückzüge geführt (siehe Abb. 3).

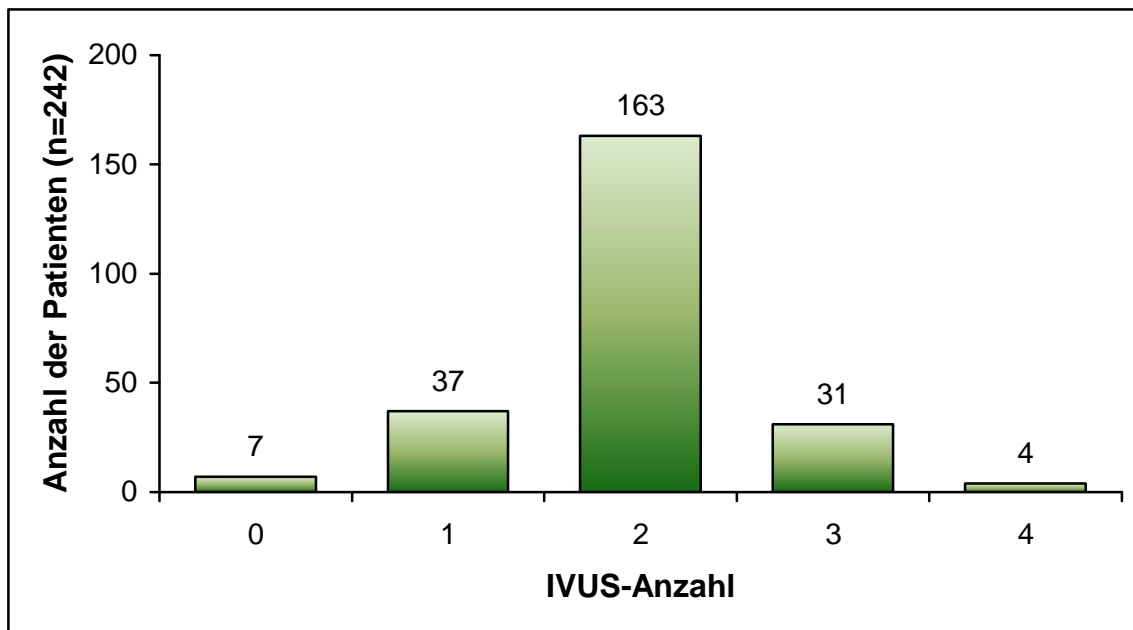


Abb. 3: Anzahl der IVUS-Rückzüge vor Brachytherapie

16 Patienten (6,6%) zeigten vor der intravaskulären Bestrahlung im IVUS proximal (prox.) des Stents eine Dissektion und 14 Patienten (5,8%) hatten distal (dist.) des Stents eine Dissektion. Bei 2 Patienten (0,8%) waren distal und proximal des Stents Dissektionen zu erkennen. Bei 210 Patienten (86,8%) wurde keine Dissektion festgestellt.

Die durchschnittliche Bestrahlungsdauer der Brachytherapie betrug  $272,9 \text{ sek} \pm 153,3 \text{ sek}$ . Die Dosis betrug im Mittel  $21,8 \text{ Gray} \pm 2,6 \text{ Gray}$ . 155 Patienten wurden mit dem Beta-Cath-System von Novoste bestrahlt. Davon wurde bei 83 Patienten (34,3%) ein 40mm langer Katheter benutzt, bei 72 Patienten (29,8%) ein 60 mm langer Katheter. 87 Patienten (36,0%) wurden mit dem Galileo-System von der Firma Guidant bestrahlt. Davon wurde bei 37 Patienten (15,3%) ein 32 mm langer Katheter benutzt, bei 50 Patienten (20,7%) ein 52 mm langer Katheter.

Eine abschließende IVUS-Kontrolle nach Beendigung der Brachytherapie wurde bei 35 Patienten (14,5%) durchgeführt. Bei 207 Patienten (85,5%) wurde auf einen abschließenden IVUS-Rückzug verzichtet. Der Hauptgrund hierfür lag in einer relativ großen Anzahl an Vasospasmen nach intrakoronarer Bestrahlung. Bei 42 Patienten (17,8%) trat ein signifikanter Vasospasmus auf.

Während der Intervention bekamen insgesamt 63 Patienten (26,0%) Stents implantiert. 48 Patienten (19,8%) einen Stent, 12 Patienten (5,0%) bekamen 2 Stents und 3 Patienten (1,2%) bekamen 3 Stents. Der Mittelwert der implantierten Stents beträgt 1,3.

In Tabelle II sind die Ergebnisse des IVUS vor der IVBT den Ergebnissen der letzten IVUS-Untersuchung im Rahmen der IVBT (Dokumentation der Endergebnisse der Intervention) gegenübergestellt. Die Kontrollen wurden bei allen Patienten ohne weitere Intervention zwischen IVUS und IVBT durchgeführt.

	<b>IVUS vor IVBT</b>	<b>IVUS nach IVBT</b>	<b>Signifikanz</b>
Lumendiameter dist. Ref. (mm)	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,5	< 0,001
Gefäßdiameter dist. Ref. (mm)	3,6 ± 0,8	3,7 ± 0,8	< 0,02
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	6,1 ± 2,5	6,8 ± 2,8	< 0,001
Gefäßfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	11,1 ± 5,0	11,7 ± 5,6	0,012
Plauefläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	5,1 ± 3,5	5,1 ± 3,7	nicht signifikant (n.s.)
Relative Plauelast dist. Ref (%)	42,3 ± 14,9	39,4 ± 15,9	0,001
Lumendiameter Stenose (mm)	1,8 ± 0,3	2,6 ± 0,4	< 0,001
Stentdiameter Stenose (mm)	3,1 ± 2,0	3,0 ± 0,5	0,029
Gefäßdiameter Stenose (mm)	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,8	n.s.
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	3,1 ± 1,8	5,7 ± 1,9	< 0,001
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	7,5 ± 2,4	7,8 ± 2,8	0,005
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	16,5 ± 4,8	16,4 ± 6,4	n.s.
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	4,6 ± 2,2	2,1 ± 2,1	< 0,001
Intimahyperplasie (%)	58,2 ± 14,9	23,5 ± 19,1	< 0,001
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	9,1 ± 3,6	8,6 ± 4,5	0,005
Relative Plauelast Stenose (%)	53,2 ± 8,6	50,9 ± 10,9	< 0,02
Lumendiameter prox. Ref. (mm)	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,6	n.s.
Gefäßdiameter prox. Ref. (mm)	4,4 ± 0,6	4,6 ± 0,7	0,001
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,8 ± 3,4	9,0 ± 3,3	0,014
Gefäßfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	17,2 ± 5,1	17,8 ± 5,0	< 0,001
Plauefläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,2 ± 3,5	8,7 ± 3,5	< 0,05
Relative Plauelast prox. Ref. (%)	47,7 ± 13,5	48,0 ± 13,4	n.s.
Flächen-Stenose (%)	46,3 ± 19,6	14,4 ± 14,7	< 0,001
Edge-tears vorhanden	15 (6,2%)	30 (12,4%)	0,002
Komplette Stententfaltung	15 (6,2%)	113 (46,7%)	< 0,001
symmetrisch	178 (73,6%)	217 (89,7%)	< 0,001
MUSIC-Kriterien erfüllt	147 (60,7%)	159 (65,7%)	n.s.

Tabelle II: IVUS vor und nach IVBT

Tabelle II zeigt, dass sich die Lumenfläche (LA) der Stenosegebiete durch PCI vergrößert von 3,1 mm<sup>2</sup> auf 5,7 mm<sup>2</sup> (Lumendiameter (LD) vor IVBT ist 1,8 mm und nach IVBT 2,6 mm). Die Intimahyperplasie wird um 2,5 mm<sup>2</sup> verringert, so dass sie nach der IVBT nur noch 23,5% beträgt (Intimahyperplasie vor IVBT ist 58,2%). Dagegen hat sich die Größe der Stents nicht verändert.

Die distale Referenz (Ref.) zeigte eine Zunahme der Lumenfläche (6,1 mm<sup>2</sup> vor IVBT, 6,8 mm<sup>2</sup> nach IVBT), wie auch eine Zunahme der Gefäßfläche (VA) (von 11,1mm<sup>2</sup> auf 11,7 mm<sup>2</sup>). Diese Werte waren dadurch zu erklären, dass bei der Gefäßdilatation der Stenose im Rahmen der IVBT der Dilatationsballon etwas in die distale Referenz geragt hatte und sie dadurch mit dilatierte.

Aus diesem Grund gab es ein gehäuftes Auftreten von edge tears im Bereich der distalen Referenz. Von insgesamt 15 Patienten (6,2%) mit edge tears, die in der IVUS-Untersuchung vor der Brachytherapie festgestellt wurden, hatten 8 Patienten (3,4%) edge tears im Bereich der distalen Referenz.

Im Kontroll-IVUS nach IVBT verdoppelt sich die Anzahl der Patienten mit edge tears auf insgesamt 30 (12,4%), von denen 21 Patienten (8,7%) edge tears in der distalen Referenz hatten. Diese Läsionen wurden nicht behandelt, da sie in der Regel von alleine heilen, ohne Beeinträchtigung des Lumens oder der Plaqueläche<sup>[101]</sup>.

Die proximale Referenz zeigte im Durchschnitt eine Zunahme der Gefäßfläche (17,2mm<sup>2</sup> zu 17,8 mm<sup>2</sup>). Die Lumenfläche zeigte auch eine geringe Lumenzunahme von 8,8 mm<sup>2</sup> auf 9,0 mm<sup>2</sup>, jedoch erhöhte sich auch die Plaquelast von 8,2 mm<sup>2</sup> (47,7%) auf 8,7 mm<sup>2</sup> (48,0%).

Von den insgesamt 138 Patienten, bei denen die proximalen Referenzen gemessen werden konnten, war bei 80 von ihnen (58,0%) die Lumenfläche im Kontroll-IVUS nach IVBT größer (9,7 mm<sup>2</sup>) als bei der IVUS-Untersuchung vor IVBT (8,3 mm<sup>2</sup>). Bei diesen Patienten veränderte sich die Plaquelast kaum, von 8,4 mm<sup>2</sup> vor IVBT auf 8,2mm<sup>2</sup> nach IVBT (p>0,05). Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Dilatationsballon im Rahmen der IVBT etwas in die proximale Referenz platziert wurde und diese mit dilatierte.

Bei 50 Patienten (36,2%) nahm die Lumenfläche nach IVBT ab (von 9,4 mm<sup>2</sup> vor IVBT auf 8,0 mm<sup>2</sup> nach IVBT) und die Plaqueläche vergrößerte sich im Mittel von 8,3mm<sup>2</sup> auf 9,6 mm<sup>2</sup> (p<0,001). Das lässt sich dadurch erklären, dass durch die PCI Plaquematerial in die proximale Referenz gedrückt wird und deshalb dort die Plaqueläche vergrößert wird<sup>[102]</sup>.

Bei 8 Patienten blieb die Fläche der proximalen Referenz unverändert.

Nach der Brachytherapie war bei 113 Patienten (46,7%) der Stent komplett entfaltet, vor der Intervention war dies nur bei 15 Patienten (6,2%) der Fall. Die Kriterien für eine ausreichende Stententfaltung sind folgende (MUSIC-Kriterien)<sup>[9]</sup>:

- ausreichende Stententfaltung (für LA < 8mm<sup>2</sup>):
  - min. Stentfläche > 100 % der kleinsten Referenz
  - min. Stentfläche > 90 % der proximalen Referenz
  - min. Stentfläche > 90 % des Referenzwertes
- ausreichende Stententfaltung (für LA > 8mm<sup>2</sup>):
  - min. Stentfläche > 90 % der kleinsten Referenz
  - min. Stentfläche > 80 % der proximalen Referenz
  - min. Stentfläche > 80 % des Referenzwertes
- stufenloser Übergang von Stent zu Referenzen
- komplette Stentapposition: symmetrische Stentexpansion (Dmin/Dmax > 0,7)
- komplette Abdeckung von Dissektionen

Für das Auftreten von Restenosen gibt es viele Risikofaktoren. Im Folgenden wird besonders auf Patienten mit Diabetes mellitus eingegangen, da sie zu ausgeprägter Intimaproliferation<sup>[103]</sup> neigen. Weitere Risikofaktoren sind Läsionen in kleinen Gefäßen (< 3,0 mm im Durchmesser), die ebenfalls mit einer erhöhten Restenoserate verbunden sind<sup>[32]</sup>.

68 von 242 Patienten (28,1%) hatten Diabetes mellitus. Eine vollständige Auswertung konnte nur bei 45 Diabetikern erfolgen, da bei 2 Patienten das Gefäß vor dem ersten IVUS verschlossen war, bei 3 Patienten wurde nach der PCI keine IVUS-Kontrolle durchgeführt und bei 18 Patienten wurde vor der IVUS-Untersuchung bereits das Gefäß dilatiert.



Diabetiker n=68	IVUS vor IVBT	IVUS nach IVBT	Signifikanz
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	5,7 ± 2,6	6,5 ± 2,9	< 0,001
Gefäßfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	11,2 ± 5,8	11,9 ± 6,2	0,004
Plauefläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	5,5 ± 4,0	5,5 ± 3,9	n.s.
Relative Plaueelast dist. Ref (%)	45,8 ± 14,5	42,3 ± 14,0	n.s.
Lumendiameter Stenose (mm)	1,8 ± 0,3	2,6 ± 0,4	< 0,001
Stentdiameter Stenose (mm)	2,9 ± 0,5	3,0 ± 0,6	< 0,02
Gefäßdiameter Stenose (mm)	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,8	n.s.
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	2,8 ± 0,9	5,4 ± 1,6	< 0,001
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	7,3 ± 2,8	7,9 ± 3,5	0,005
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	16,0 ± 4,0	16,0 ± 6,6	n.s.
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	4,6 ± 2,6	2,5 ± 2,4	< 0,001
Intimahyperplasie (%)	58,8 ± 15,4	25,8 ± 19,7	< 0,001
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	8,5 ± 2,4	8,4 ± 4,3	n.s.
Relative Plaueelast Stenose (%)	53,1 ± 9,5	47,9 ± 8,8	< 0,02
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,3 ± 2,8	8,8 ± 3,9	n.s.
Gefäßfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	16,5 ± 3,5	17,2 ± 4,1	< 0,05
Plauefläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,0 ± 2,8	8,9 ± 3,6	n.s.
Relative Plaueelast prox. Ref. (%)	48,0 ± 13,0	50,5 ± 14,9	n.s.
Flächen-Stenose (%)	46,0 ± 18,8	16,2 ± 15,3	< 0,001
Edge-tears vorhanden	4 (5,9%)	6 (8,8%)	n.s.
MUSIC-Kriterien erfüllt	37 (54,4%)	38 (55,9%)	n.s.

Tabelle III: IVUS vor und nach IVBT für Diabetiker

Tabelle III zeigt, dass sich der Lumendiameter der Stenosefläche bei den Patienten mit Diabetes nach IVBT vergrößerte, von 1,8 mm auf 2,6 mm. Das ergab eine Vergrößerung der Lumenfläche um 2,6 mm<sup>2</sup> (von 2,8 mm<sup>2</sup> auf 5,4 mm<sup>2</sup>). Die Fläche des Stents und die Gefäßfläche zeigten keine Größenveränderungen. Die Intimahyperplasie verringerte sich um 2,1 mm<sup>2</sup> (von 4,6 mm<sup>2</sup> auf 2,5 mm<sup>2</sup>), das entspricht einer Verringerung von 58,8% auf 25,8%.

Die Lumenflächen der distalen und proximalen Referenzen zeigten nur geringe Lumenzunahmen.

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker vergrößerte sich der Lumendiameter ebenfalls von durchschnittlich 1,8 mm auf 2,6 mm. Die Lumenfläche des stenosierte Areal vergrößerte sich somit um 2,8 mm<sup>2</sup>, von 3,0 mm<sup>2</sup> auf 5,8 mm<sup>2</sup>. Die Stent- und Gefäßflächen wurden in ihrer Größe nicht verändert. Die Intimahyperplasie wurde von 4,6 mm<sup>2</sup> auf 2,0 mm<sup>2</sup> verringert. Das entspricht einer Reduktion um 2,6mm<sup>2</sup>. Der prozentuale Anteil der Intimahyperplasie sank von 58,0% auf 22,7%. Auch bei der

Gruppe der Nicht-Diabetiker gab es geringe Lumenzunahmen im Bereich der distalen und proximalen Referenzen.

Im Vergleich der beiden Gruppen der Diabetiker und Nicht-Diabetiker war zu erkennen, dass sich die Zunahme des Lumens des stenosierten Gebietes bei den Nicht-Diabetikern nach erfolgter IVBT deutlicher zeigte als bei den Diabetikern. Auch war bei der Intimahyperplasie der Nicht-Diabetiker eine größere Abnahme der lumeneinengenden Fläche zu sehen, so dass bei den Diabetikern im Durchschnitt noch 2,5 mm<sup>2</sup> Intimahyperplasie (25,8%) nach IVBT bestand, bei den Nicht-Diabetikern jedoch nur noch 2,0 mm<sup>2</sup> (22,7%), p= n.s.

Bei der Betrachtung der Stenose in Bezug auf die kleinste Referenz betrug die Einengung bei den Diabetikern nach IVBT noch 16,2%, bei den Nicht-Diabetikern 13,7%, p= n.s.

Nicht-Diabetiker n=174	IVUS vor IVBT	IVUS nach IVBT	Signifikanz
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	6,3 ± 2,4	6,8 ± 2,8	< 0,001
Gefäßfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	11,1 ± 4,7	11,6 ± 5,3	n.s.
Plauefläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	5,0 ± 3,3	5,0 ± 3,7	n.s.
Relative Plaueelast dist. Ref. (%)	41,1 ± 14,9	38,8 ± 16,4	0,004
Lumendiameter Stenose (mm)	1,8 ± 0,3	2,6 ± 0,4	< 0,001
Stentdiameter Stenose (mm)	3,1 ± 2,3	3,0 ± 0,5	n.s.
Gefäßdiameter Stenose (mm)	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,8	n.s.
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	3,0 ± 1,0	5,8 ± 1,9	< 0,001
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	7,5 ± 2,2	7,8 ± 2,5	n.s.
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	16,7 ± 5,1	16,5 ± 6,3	n.s.
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	4,6 ± 2,0	2,0 ± 2,0	< 0,001
Intimahyperplasie (%)	58,0 ± 14,7	22,7 ± 18,8	< 0,001
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	9,3 ± 4,0	8,6 ± 4,6	0,01
Relative Plaueelast Stenose (%)	53,5 ± 8,5	50,9 ± 11,3	n.s.
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,9 ± 3,5	9,3 ± 3,5	0,043
Gefäßfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	18,7 ± 14,4	18,1 ± 5,5	n.s.
Plauefläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,3 ± 3,5	8,8 ± 3,9	n.s.
Relative Plaueelast prox. Ref. (%)	47,7 ± 12,8	47,3 ± 12,8	n.s.
Flächen-Stenose (%)	46,4 ± 19,9	13,7 ± 14,4	< 0,001
Edge-tears vorhanden	11 (6,3%)	24 (13,7%)	0,005
MUSIC-Kriterien erfüllt	110 (63,2%)	121 (69,5%)	n.s.

Tabelle IV: IVUS vor und nach IVBT für Nicht-Diabetiker

Die Größen der im Folgenden genannten Lumina wurden beim IVUS vor der Intervention bestimmt.

Die Anzahl der Patienten mit Lumendiameter dist. Ref.  $\leq 2,5$  mm betrug 48,8% (85 Patienten).

Die Anzahl der Patienten mit Stentdiameter dist. Stent  $\leq 2,5$  mm war 39 (23,1%).

Die Anzahl der Patienten mit Stentdiameter dist. Stent  $\leq 2,8$  mm war 92 (54,4%), die Anzahl der Patienten mit Stentdiameter dist. Stent  $\leq 3,0$  mm war 123 (72,8%).

Die Anzahl der Diabetiker mit Lumendiameter dist. Ref.  $\leq 2,5$  mm betrug 57,8% (26 von 45 gemessenen Patienten).

Die Anzahl der diabetischen Patienten mit Stentdiameter dist. Stent  $\leq 2,5$  mm war 12 von 45 Patienten (26,7%).

Patienten mit einem Stentdiameter dist. Stent  $\leq 2,8$  mm waren 25 von 45 Patienten (56,8%), die Anzahl der Patienten mit Stentdiameter  $\leq 3,0$  mm war 33 von 45 gemessenen Patienten (75,0%).

Patienten mit Ref. $\leq 2,5$ mm, n=85	IVUS vor IVBT	IVUS nach IVBT	Signifikanz
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	4,4 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 1,4	< 0,001
Gefäßfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,4 $\pm$ 3,1	8,9 $\pm$ 3,2	0,021
Plauefläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	4,0 $\pm$ 2,9	3,7 $\pm$ 2,6	n.s.
Relative Plauelast dist. Ref (%)	43,8 $\pm$ 15,7	38,0 $\pm$ 16,0	< 0,001
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	2,8 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 1,2	< 0,001
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	6,6 $\pm$ 1,7	6,8 $\pm$ 2,2	n.s.
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	14,5 $\pm$ 3,7	13,3 $\pm$ 4,2	< 0,05
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	3,9 $\pm$ 1,7	1,8 $\pm$ 2,0	< 0,001
Intimahyperplasie (%)	55,5 $\pm$ 16,7	21,5 $\pm$ 19,4	< 0,001
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	7,8 $\pm$ 2,7	6,3 $\pm$ 2,8	0,02
Relative Plauelast Stenose (%)	52,7 $\pm$ 8,2	47,0 $\pm$ 8,2	< 0,001
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	7,8 $\pm$ 2,1	8,1 $\pm$ 2,5	n.s.
Gefäßfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	16,3 $\pm$ 4,4	16,8 $\pm$ 4,9	0,041
Plauefläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,4 $\pm$ 3,3	8,8 $\pm$ 3,9	n.s.
Relative Plauelast prox. Ref. (%)	51,0 $\pm$ 10,9	50,2 $\pm$ 12,9	n.s.
Flächen-Stenose (%)	35,6 $\pm$ 19,2	9,7 $\pm$ 11,6	< 0,001
Edge-tears vorhanden	3 (3,6%)	10 (11,8%)	0,05
MUSIC-Kriterien erfüllt	76 (89,4%)	65 (76,5%)	0,043

Tabelle V: IVUS vor und nach IVBT für Patienten mit LD dist. Ref.  $\leq 2,5$  mm

Bei den Patienten mit einem kleinen Lumen (Lumendiameter der distalen Referenz  $\leq 2,5$  mm) verkleinerte sich die Intimahyperplasie der Stenose von 3,9 mm<sup>2</sup> auf 1,8 mm<sup>2</sup> (55,5% auf 21,5%). Die Lumenfläche der Stenose vergrößerte sich von 2,8 mm<sup>2</sup> auf 5,1mm<sup>2</sup>.

Vor der Intervention wurde bei 176 Patienten ein IVUS durchgeführt. Bei 170 Patienten (96,6%) lag vor der Intervention ein negatives Remodeling vor (Stenose < distale Referenz), 6 Patienten (3,4%) hatten ein mittleres Remodeling (distale Referenz < Stenose < proximale Referenz)<sup>[104]</sup>.

Nach der Intervention konnte bei 218 Patienten ein IVUS durchgeführt werden. Dabei hatten 144 Patienten (66,1%) ein negatives Remodeling, 64 Patienten (29,4%) ein mittleres Remodeling und 10 Patienten (4,6%) zeigten ein positives Remodeling (Stenose > proximale Referenz).

#### **IV.2. Follow-Up:**

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach Durchführung der Brachytherapie betrug  $28,2 \pm 8,0$  Wochen. Dabei lag der Mindestzeitraum bis zur Kontrolluntersuchung bei 11 Wochen, der längste Zeitraum war 76 Wochen. Es wurden insgesamt 242 Patienten erwartet, von denen 204 (84,3%) erschienen sind. 38 Patienten blieben der Kontrolluntersuchung fern.

Ein Patient (0,4%) verstarb an einer extrakardialen Ursache innerhalb des Zeitraums des Follow-Up.

In einem Abstand von etwa 6 Monaten (24 bis 28 Wochen) erschienen 90 Patienten (37,2%) zum Follow-Up. Deutlich früher (< 24 Wochen) erschienen 33 Patienten (13,6%), deutlich später (> 28 Wochen) kamen 81 Patienten (33,5%).

116 Patienten (47,9%) waren bei Wiederaufnahme beschwerdefrei, 21 (8,7%) zeigten eine Dyspnoe. Eine stabile Angina pectoris hatten 51 Patienten (21,1%), eine instabile Angina pectoris hatten 16 Patienten (6,6%).

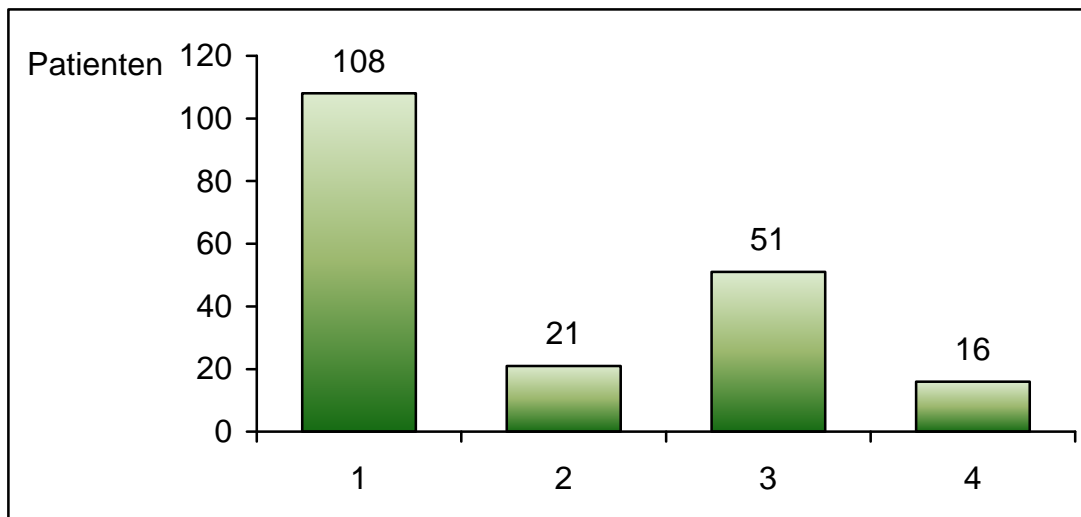


Abb. 4: Symptome der Patienten bei Wiederaufnahme nach 6 Monaten

- 1 = keine Beschwerden
- 2 = Dyspnoe
- 3 = stabile Angina pectoris
- 4 = instabile Angina pectoris

Bei 39 Patienten (16,1%) konnte kein Ischämietest durchgeführt werden. Bei 4 Patienten (1,7%) war nur eine submaximale Belastung möglich. Bei 115 (47,5%) blieb der Ischämietest negativ. Eine Ischämie im Areal, das brachytherapiert wurde, war bei 27 Patienten (11,2%) gegeben, bei 4 Patienten lag die Ischämie an einer anderen Lokalisation (1,7%).

154 Patienten (63,7%) wurden nach der NYHA-Klassifikation in das Stadium 1 eingestuft, 40 (16,5%) in Stadium 2 und 10 Patienten (4,1%) in Stadium 3.

Die Ejektionsfraktion betrug im Mittel  $66,7\% \pm 14,8\%$  (Median 70,0%).

In der Koronarangiographie wurde bei 37 Patienten (15,3%) eine In-Stent-Restenose im brachytherapierten Areal diagnostiziert. Zusätzlich waren 24 Stenosen (9,9%) durch Candy-Wrapper-Läsionen (also kurzstreckige Stenosen im Nativgefäß, unmittelbar am distalen bzw. proximalen Stentende beginnend) verursacht. Von diesen Patienten lagen bei 6 Patienten (2,5%) die „Candy-Stenosen“ nur distal des Stents, bei 13 Patienten (5,4%) nur proximal und bei 5 Patienten (2,0%) waren die Stenosen distal und proximal gelegen.

Bei 10 Patienten (4,1%) wurde eine neue Stenose außerhalb des brachytherapierten Bereichs entdeckt. Diese neue Stenose hatte einen Abstand von  $> 2$  cm vom Bestrahlungsfeld, ist also sicher nicht als „geographic miss“ zu werten und geht daher

auch nicht als Restenose in die Statistik ein. Von den bei 204 Patienten durchgeführten Angiographien wurde bei 133 Patienten (55,0%) keine neue Stenose gefunden.

Die Beurteilung der Perfusion der Gefäße fand anhand der TIMI-Klassifikation statt. Bei 3 Patienten (1,2%) waren die brachytherapierten Gefäße im Bereich des Stents vollständig verschlossen (TIMI 1). 4 Patienten (1,7%) zeigten eine höhergradige Stenosierung, die eine partielle Perfusion nach der Stenose erlaubte (TIMI 2). Bei 197 Patienten (81,4%) war der Blutfluss nach dem bestrahlten Areal komplett und prompt (TIMI 3).

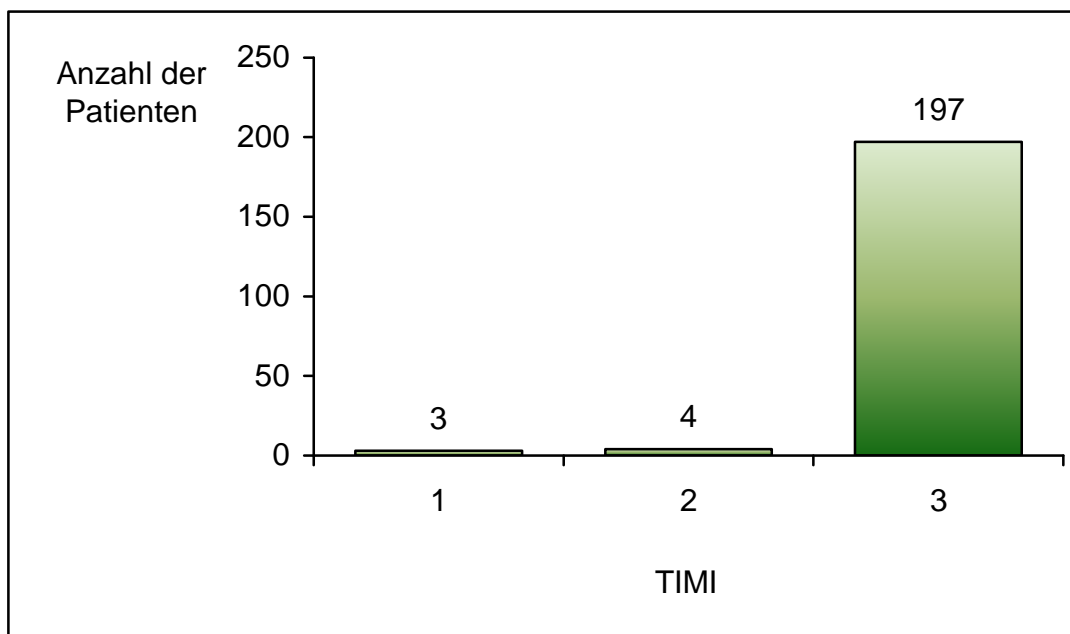


Abb. 5: Beurteilung der Gefäßperfusion anhand der TIMI-Klassifikation

Beim Follow-Up wurde bei 61 Patienten (25,2%) die Indikation gestellt, das brachytherapierte Gefäß zu revaskularisieren. Von den 37 Patienten mit einer ISR wurde bei 22 Patienten (15,3%) eine Re-PCI durchgeführt, bei 13 Patienten (7,4%) wurde zusätzlich ein neuer Stent implantiert, 10 davon waren medikamentenbeschichtet (Cypher-Stents) (4,1%), und bei 2 Patienten (0,8%) war ein arteriovenöser Bypass (ACVB) die Therapie der Wahl.

Von den 24 Patienten (9,9%) mit Candy-Stenosen erhielten 2 Patienten (0,8%) eine Re-PCI, 16 (6,6%) bekamen einen Stent, davon waren 5 medikamentenbeschichtet (2,1%), und bei 6 Patienten (2,5%) wurde ein ACVB gelegt.

Von diesen 61 Patienten wurden 4 Patienten nach einem Zeitraum von 3 Monaten nach IVBT erneut interventionell behandelt. Nach 4 Monaten erfolgte eine Behandlung bei 4 Patienten, nach 5 Monaten bei 5 Patienten, nach 6 Monaten bei 21 Patienten, nach 7 Monaten bei 17 Patienten, nach 8 Monaten bei 5 Patienten, jeweils bei einem Patienten nach 9 Monaten, nach 10 Monaten, nach 13 Monaten, nach 14 Monaten und nach 17 Monaten.

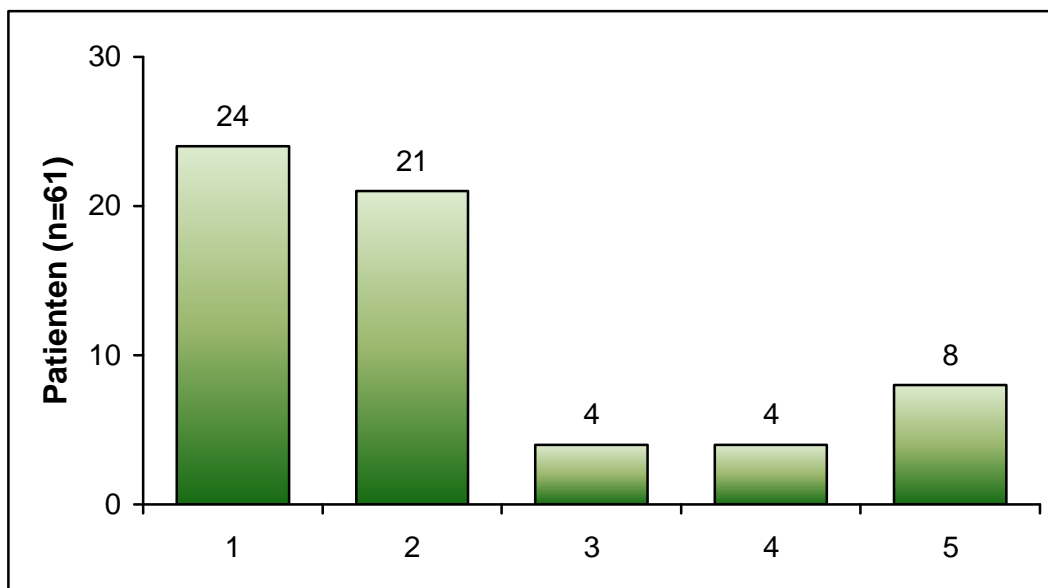


Abb. 6: Art der Re-PCI im Zielgebiet nach 6 Monaten

- 1: Re-PCI (Ballondilatation)
- 2: Re-PCI und Stent
- 3: Stent distal (Candy)
- 4: Stent proximal (Candy)
- 5: ACVB

Bei 11 Patienten (4,5%) entstand eine neue Stenose distal oder proximal des therapierten Bereichs, so dass dort ein Stent implantiert wurde. Bei 5 Patienten (2,1%) wurde eine Intervention in einem anderen Gefäß durchgeführt als dem brachytherapierten.

Einen Bypass bekamen 9 Patienten (3,7%), 2 davon (0,8%) aufgrund einer ISR, 6 Patienten (2,4%) aufgrund von Candy-Stenosen und ein Patient (0,4%) aufgrund einer Stenose in einem anderen Gebiet.

Von den 26 Patienten mit einem positiven Ischämienachweis konnte eine Restenose bei 18 Patienten (69,2%) angiographisch dargestellt werden und bei allen 18 Patienten fand eine Revaskularisierung aufgrund des Befundes statt. Von den 58 positiven Angiographien und den 58 durchgeführten Revaskularisierungen war also nur bei 18 Patienten eine Ischämie nachweisbar (31,0%). Von den 160 Patienten mit negativem Ischämienachweis wurde bei 40 Patienten (25%) aufgrund des Koronarbefundes eine Intervention durchgeführt ( $p=0,29$ ).

Von diesen 160 Patienten mit negativem Ischämienachweis hatten 53 Patienten Angina pectoris (33,1%), ( $p < 0,005$ ).

Von den insgesamt 66 Patienten mit Angina pectoris wurde eine ISR oder Candy-Stenose bei 22 Patienten (33,3%) angiographisch nachgewiesen. Von den insgesamt 58, bei denen eine Re-Intervention durchgeführt wurde, hatten 37,9% ( $n=22$ ) Angina pectoris ( $p=0,434$ ).

Bei 160 Patienten war der Ischämienachweis negativ und bei 120 Patienten (75,0%) belegte dies die Angiographie ( $p < 0,001$ ).

21 Patienten klagten über Dyspnoe. Angiographisch wurde bei 10 Patienten von ihnen (47,6%) ISR und Candy nachgewiesen und bei 10 von ihnen fand auch eine Re-PCI statt ( $p < 0,001$ ). Bei nur 3 (14,3%) von den 21 Patienten mit Luftnot lag ein positiver Ischämienachweis vor ( $p=0,441$ ).

Bei den Patienten ohne Restenose waren 3 in NYHA-Klasse 3, 4 Patienten in NYHA-Klasse 2 und 3 Patienten in NYHA-Klasse 1.

Insgesamt wurde bei 58 Patienten eine Stenose angiographisch dargestellt und nur 10 Patienten zeigten eine Dyspnoe (17,2%), ( $p < 0,001$ ).

Nach der NYHA-Klassifikation wurden 130 Patienten ins Stadium I eingeteilt. Von diesen Patienten bekamen 33 (25,4%) eine Re-PCI aufgrund von ISR oder Candy-Stenosen. Von den 38 Patienten, die im Stadium II waren, wurde bei 17 Patienten (44,7%) eine Re-Intervention durchgeführt. Von den 10 Patienten, die im Stadium III waren, bekamen 4 eine Re-Intervention (40,0%).



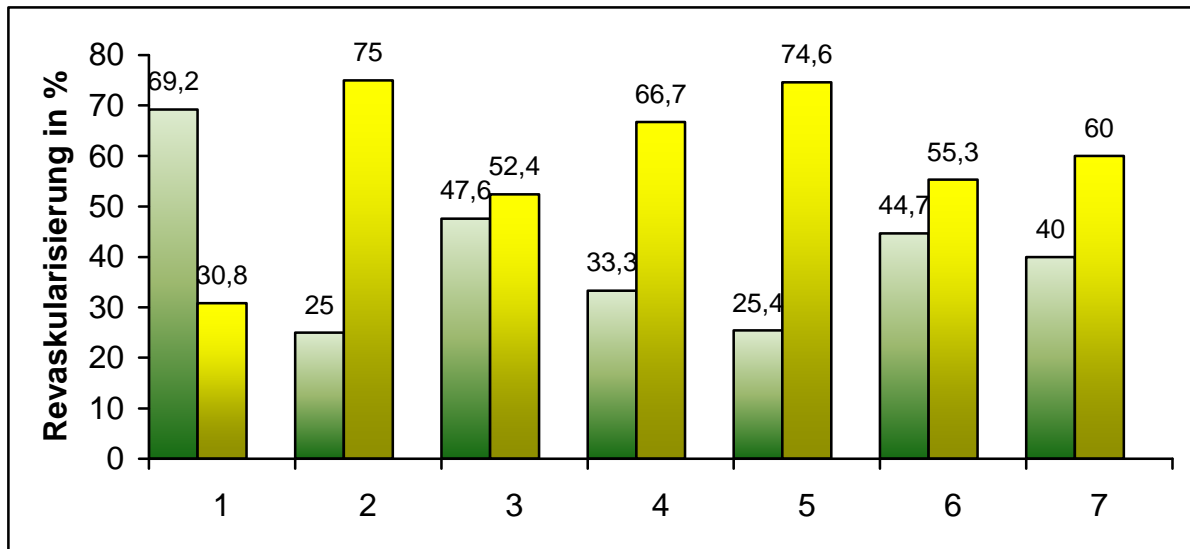


Abb. 7: Korrelation zwischen Re-PCI und klinischer Symptomatik  
(grüne Säulen = Re-PCI, gelbe Säulen = keine Re-PCI)

- 1: positiver Ischämienachweis (n=26)
- 2: negativer Ischämienachweis (n=160)
- 3: Dyspnoe (n=21)
- 4: Angina pectoris (n=66)
- 5: NYHA-Stadium 1 (n=130)
- 6: NYHA-Stadium 2 (n=38)
- 7: NYHA-Stadium 3 (n=10)

Ein IVUS konnte im Rahmen der invasiven Kontrolluntersuchung bei 127 Patienten durchgeführt werden, siehe Tabelle IV.

n=127	IVUS nach IVBT	Follow-Up IVUS	Signifikanz
Lumendiameter dist. Ref. (mm)	2,8 ± 0,6	2,7 ± 0,6	0,003
Gefäßdiameter dist. Ref. (mm)	3,7 ± 0,9	3,5 ± 0,8	0,050
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	6,9 ± 3,1	6,3 ± 2,8	< 0,001
Gefäßfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	11,8 ± 6,1	11,2 ± 5,2	n.s.
Plauefläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	5,0 ± 3,7	5,0 ± 3,1	0,004
Relative Plaueelast dist. Ref. (%)	38,8 ± 14,7	41,8 ± 13,9	0,001
Lumendiameter Stenose (mm)	2,6 ± 0,4	2,4 ± 0,4	< 0,001
Stentdiameter Stenose (mm)	3,1 ± 0,5	3,0 ± 0,6	n.s.
Gefäßdiameter Stenose (mm)	4,3 ± 0,8	4,3 ± 0,8	n.s.
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	5,8 ± 1,9	5,1 ± 1,8	<0,001
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	8,0 ± 2,9	8,1 ± 3,0	n.s.
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	16,5 ± 6,7	15,9 ± 5,6	n.s.
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	2,2 ± 2,0	2,9 ± 2,3	0,007
Intimahyperplasie (%)	25,2 ± 19,1	33,0 ± 20,2	0,003
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	8,6 ± 4,7	8,0 ± 3,7	n.s.
Relative Plaueelast Stenose (%)	51,2 ± 10,3	48,6 ± 13,0	n.s.
Lumendiameter prox. Ref. (mm)	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,6	n.s.
Gefäßdiameter prox. Ref. (mm)	4,7 ± 0,7	4,6 ± 0,7	n.s.
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	9,5 ± 3,9	9,2 ± 3,8	0,045
Gefäßfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	18,6 ± 5,6	18,2 ± 5,3	n.s.
Plauefläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	9,2 ± 4,2	8,9 ± 3,9	n.s.
Relative Plaueelast prox. Ref. (%)	48,5 ± 14,6	49,3 ± 14,8	n.s.
Flächen-Stenose (%)	14,4 ± 15,2	17,7 ± 18,0	n.s.

Tabelle VI: IVUS nach IVBT und im Follow-Up für alle Patienten

Im Weiteren werden die IVUS-Messwerte der 61 (25,2%) Patienten mit einer angiographisch sichtbaren Restenose und folgender Re-Intervention mit denen der 143 (59,1%) Patienten ohne Restenose verglichen. Die Messwerte des IVUS nach der Brachytherapie der beiden Patientengruppen sind im Mittel nahezu identisch. Die Lumendurchmesser der Stenose (2,5 mm bei den Patienten mit ISR bzw. 2,6 mm bei den Patienten ohne ISR im Durchschnitt,  $p=n.s.$ ) und Lumenflächen (5,5 mm<sup>2</sup> bzw. 5,9mm<sup>2</sup>,  $p=n.s.$ ) sowie die Größe der Intimahyperplasie (2,1 mm<sup>2</sup>, die 24,8% Stenose entsprechen bzw. 2,2 mm<sup>2</sup>, die 24,9% Stenosierung entsprechen,  $p=n.s.$ ) sind im Durchschnitt gleiche Größen.

Im Vergleich der Unterschiede in der Änderung der IVUS-Messwerte (nach IVBT und Follow Up) zwischen Patienten mit ISR und Re-PCI und Patienten ohne ISR ist zu erkennen, dass das Lumen der Patienten mit einer ISR kleiner wurde (vom durchschnittlichen Diameter von 2,5 mm auf 2,1 mm), während die Stentquerschnittsfläche unverändert blieb (im Mittel 3,0 bzw. 3,1 mm). Im Durchschnitt verengte sich die Lumenfläche der Patienten mit ISR um 1,5 mm<sup>2</sup> (von anfänglich

5,5mm<sup>2</sup> auf 4,0mm<sup>2</sup>). Die Intimahyperplasie nahm im Mittel um 21,1% zu, das entspricht 1,9mm<sup>2</sup>.

Patienten mit ISR (n=61)	IVUS nach IVBT	Follow-Up IVUS	Signifikanz
Lumendiameter dist. Ref. (mm)	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5	< 0,02
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	6,1 ± 2,3	5,8 ± 2,5	n.s.
Lumendiameter Stenose (mm)	2,5 ± 0,5	2,1 ± 0,4	< 0,001
Stentdiameter Stenose (mm)	3,0 ± 0,6	3,1 ± 0,5	n.s.
Gefäßdiameter Stenose (mm)	4,3 ± 0,9	4,4 ± 0,8	n.s.
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	5,5 ± 1,9	4,0 ± 1,4	< 0,001
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	7,7 ± 3,2	8,5 ± 3,0	n.s.
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	16,2 ± 7,5	16,8 ± 5,7	n.s.
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	2,1 ± 2,5	4,0 ± 2,7	0,005
Intimahyperplasie (%)	24,8 ± 23,1	45,9 ± 22,8	0,001
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	8,7 ± 5,4	8,4 ± 4,1	n.s.
Relative Plaueelast Stenose (%)	52,4 ± 9,7	47,3 ± 15,9	n.s.
Lumendiameter prox. Ref. (mm)	3,0 ± 0,6	3,1 ± 0,6	n.s.
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	8,4 ± 3,4	8,6 ± 3,2	n.s.

Tabelle VII: IVUS für Patienten mit ISR und Re-PCI

Bei den Patienten ohne ISR und Re-Intervention verengte sich die Lumenfläche der Stenose um 0,5 mm<sup>2</sup> von durchschnittlich 5,9 mm<sup>2</sup> auf 5,4 mm<sup>2</sup>, jedoch nicht so drastisch wie bei den Patienten mit einer ISR. Die Intimahyperplasie zeigte eine mäßige Zunahme um 0,4 mm<sup>2</sup>, das im Mittel 4,7% beträgt.

Patienten ohne ISR (n=143)	IVUS nach IVBT	Follow-Up IVUS	Signifikanz
Lumendiameter dist. Ref. (mm)	2,8 ± 0,6	2,7 ± 0,6	0,03
Lumenfläche dist. Ref. (mm <sup>2</sup> )	7,0 ± 2,9	6,4 ± 2,8	0,001
Lumendiameter Stenose (mm)	2,6 ± 0,4	2,5 ± 0,4	n.s.
Stentdiameter Stenose (mm)	3,1 ± 0,5	3,0 ± 0,6	n.s.
Gefäßdiameter Stenose (mm)	4,4 ± 0,8	4,2 ± 0,8	n.s.
Lumenfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	5,9 ± 1,9	5,4 ± 1,8	n.s.
Stentfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	8,1 ± 2,8	7,9 ± 2,9	n.s.
Gefäßfläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	16,9 ± 6,4	15,6 ± 5,6	n.s.
Intimahyperplasie (mm <sup>2</sup> )	2,2 ± 1,9	2,6 ± 2,1	n.s.
Intimahyperplasie (%)	24,9 ± 17,9	29,6 ± 17,9	n.s.
Plauefläche Stenose (mm <sup>2</sup> )	8,9 ± 4,5	7,9 ± 3,5	n.s.
Relative Plaueelast Stenose (%)	50,5 ± 11,0	49,1 ± 11,8	n.s.
Lumendiameter prox. Ref. (mm)	3,2 ± 0,6	3,1 ± 0,7	n.s.
Lumenfläche prox. Ref. (mm <sup>2</sup> )	9,8 ± 3,8	9,2 ± 3,9	0,033

Tabelle VIII: IVUS für Patienten ohne ISR

Bei 10 von 18 Patienten (55,6%), die ein Candy-Wrapper entwickelt hatten, wurde zuvor eine Plaquezunahme in den Referenzen bei der PCI beobachtet.

Jedoch hatte sich von den insgesamt 116 Patienten, bei denen eine Plaquezunahme stattfand, nur bei 10 von ihnen (10,1%) ein Candy-Wrapper entwickelt, während sich von den 50 Patienten, die keine Plaquezunahme in den Referenzen bei PCI zeigten, 8 ein Candy-Wrapper entwickelten (18,6%).

Bei 134 Patienten konnte ein IVUS im Follow-Up durchgeführt werden. Dabei zeigte sich bei 4 Patienten (3,0%) ein positives Remodeling, bei 39 Patienten (29,1%) ein mittleres Remodeling und bei 91 Patienten (67,9%) ein negatives Remodeling.

#### **IV.2.1. Risikopatienten:**

Von den 68 Diabetikern, die in der Studie eingeschlossen waren, sind 53 zum Follow-Up erschienen (77,9%). Bei 19 Patienten von ihnen (27,9%) musste eine Revaskularisierung durchgeführt werden, davon 4 aufgrund von Candy-Wrapper-Läsionen und 15 aufgrund von In-Stent-Restenosen. Von den insgesamt 61 Interventionen mussten 31,1% (n=19) bei Diabetikern durchgeführt werden (p=0,365).

Von den Nicht-Diabetikern mussten sich 42 Patienten (24,1%) einer Revaskularisierung unterziehen (p=n.s.).

Diese Interventionen wurden in der Gruppe der Diabetiker bei einem Patienten nach 3 Monaten durchgeführt, bei 2 Patienten nach 5 Monaten, bei 8 Patienten nach 6 Monaten, bei 5 Patienten nach 7 Monaten, bei jeweils einem Patienten nach 8, 10 und 14 Monaten.

Die durchschnittliche maximale Intimahyperplasie in dieser Gruppe lag bei  $3,5 \text{ mm}^2 \pm 2,3 \text{ mm}^2$  (40,1%  $\pm$  17,0%). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker lag sie bei  $2,8 \text{ mm}^2 \pm 2,3 \text{ mm}^2$  (31,3%  $\pm$  21,0%), p<0,05.

In der Gruppe der Patienten mit kleinen Gefäßen (LD distale Referenz  $\leq 2,5 \text{ mm}$ ), n=85, sind 71 Patienten zum Follow-Up erschienen (83,5%). Bei 20 Patienten (23,5%) musste eine Revaskularisierung durchgeführt werden, davon 10 aufgrund von ISR und 10 aufgrund von Candy-Stenosen. Eine Re-PCI wurde bei 6 Patienten durchgeführt, ein neuer Stent wurde bei 11 Patienten implantiert, 3 Patienten bekamen einen ACVB.

Von den Patienten mit größeren Gefäßen bekamen 41 Patienten (26,1%) eine Re-PCI,  $p = \text{n.s.}$

Die durchschnittliche maximale Intimahyperplasie bei diesen Patienten lag bei  $1,8 \text{ mm}^2 \pm 2,0 \text{ mm}^2$  (21,5%  $\pm$  19,4%). In der Gruppe der Patienten mit größeren Gefäßen lag sie bei  $2,4 \text{ mm}^2 \pm 1,9 \text{ mm}^2$  (26,1%  $\pm$  17,8%,  $p = 0,09$ ).

Von den Diabetikern mit kleinen Gefäßen ( $n = 26$ ) kamen 20 Patienten (76,9%) zum Follow-Up. In dieser Gruppe hatten 6 Patienten ISR (23,1%), 2 davon Candy, so dass 2 Re-PCI's durchgeführt wurden, 2 Patienten bekamen einen Stent und 2 Patienten einen ACVB. Die durchschnittliche maximale Intimahyperplasie bei diesen Patienten lag bei  $2,5 \text{ mm}^2 \pm 2,1 \text{ mm}^2$  (27,7%  $\pm$  20,0%). 2 Patienten (7,7%) hatten eine neue Stenose außerhalb des Zielgebietes entwickelt, welche durch Stentimplantationen behoben wurden.

### **IV.3. Langzeit-Follow-Up**

Die Patienten wurden auch nach dem Follow-Up nach 6 Monaten weiterhin betreut. Insgesamt konnten 227 Patienten beobachtet werden, nur 15 Patienten entzogen sich der Langzeitbeobachtung. Der längste Beobachtungszeitraum beträgt 72 Monate, der kürzeste 10 Monate, siehe Abb. 8. Im Durchschnitt liegt die Gesamt-Beobachtungszeit bei 45 Monaten.

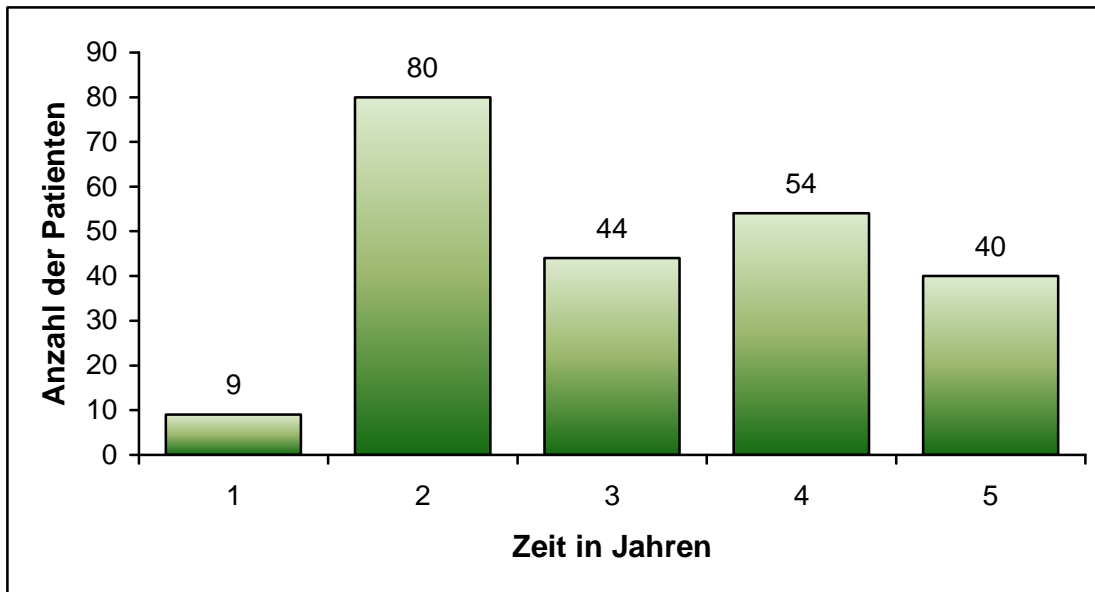


Abb. 8: Verteilung des Langzeit-Follow-Up

Im Zeitraum des Langzeit-Follow-Up verstarben 7 Patienten (3,1%). Bei 6 von ihnen (2,6%) lag eine extrakardiale Todesursache vor. Ein Patient (0,4%) verstarb aufgrund eines Myokardinfarktes 10 Monate nach IVBT.

Von den 227 Patienten blieben 99 Patienten beschwerdefrei (43,6%), so dass bei ihnen keine Indikation zur erneuten invasiven Diagnostik bestand.

Bei den anderen 128 Patienten (56,4%) traten Beschwerden auf, so dass bei ihnen Kontrollangiographien durchgeführt wurden, siehe Abb. 9.

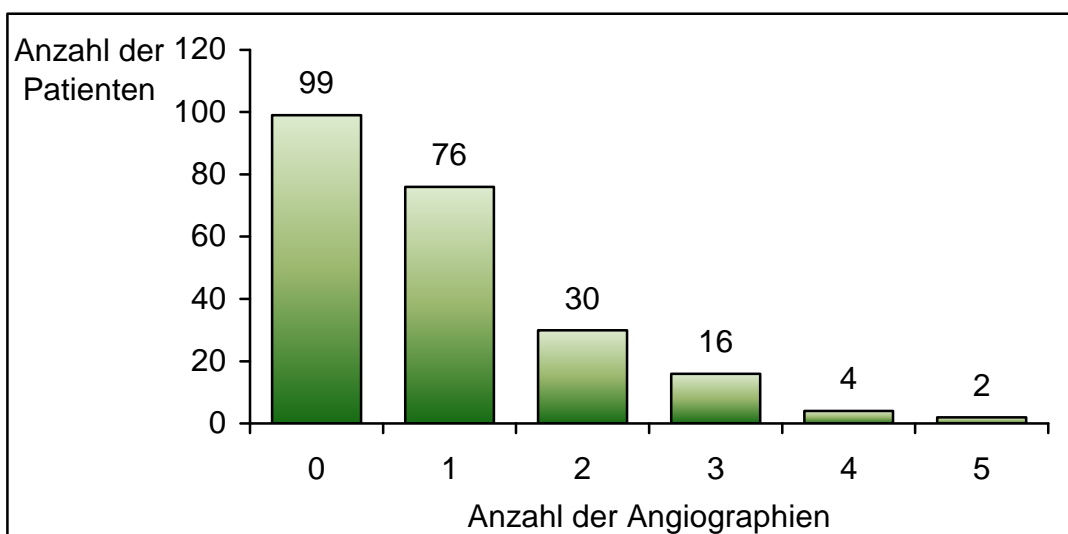


Abb. 9: Weitere Angiographien nach dem Follow-Up

Von den 128 untersuchten Patienten waren 72 frei von Restenosen (31,7%), bei 56 Patienten (24,7%) fanden sich Restenosen im Stentbereich. Davon zeigten 9 Patienten (4,0%) komplette Gefäßverschlüsse im brachytherapierten Stent. Eine Candy-Stenose distal des Stents fand sich bei 11 Patienten (4,8%), eine proximale Candy-Stenose hatten 5 Patienten (2,2%). Bei weiteren 3 Patienten (1,3%) waren Candy-Wrapper (distale und proximale Stenosen) entstanden.

Bei 43 von den 128 untersuchten Patienten (18,9%) bestand im Beobachtungszeitraum keine Indikation zur Re-Intervention.

Bei insgesamt 55 (24,2%) Patienten wurde eine erneute Intervention im Zielgebiet durchgeführt. 30 weitere Patienten (13,2%) bekamen eine Intervention aufgrund einer Stenose in einem anderen Gefäß bzw. einer Stenose außerhalb des Zielgebietes.

10 Patienten (4,4%) bekamen aufgrund der In-Stent-Restenose eine alleinige Re-PCI, bei 35 weiteren Patienten (15,4%) wurde ein weiterer Stent implantiert. 5 Patienten (2,2%) wurde wegen einer Candy-Stenose ein weiterer Stent implantiert. Die Indikation zur ACVB-Operation wurde bei 5 Patienten (2,2%) gestellt.

Insgesamt blieben 172 Patienten ohne folgende Zielgebiet-Interventionen (75,8%). Von den 55 erneut behandelten Patienten genügte bei 36 Patienten (15,9%) eine Intervention, bei 16 Patienten (7,0%) wurden 2 Interventionen durchgeführt, bei 2 Patienten (0,9%) 3 und bei einem Patienten (0,4%) 4 Interventionen. Die Anzahl der Re-Interventionen im bestrahlten Zielgebiet nach dem Follow-Up betrug im Mittel 1,42. Zwischen dem Follow-Up nach 6 Monaten und der nachfolgenden Re-Intervention vergingen im Mittel  $19,3 \pm 12,6$  Monate.

Von den 55 Patienten wurden 21 Patienten interventionell behandelt, nachdem sie bereits im Rahmen des Follow-Up eine Re-Intervention bekamen. Bei den anderen 34 Patienten war die Intervention im Langzeit-Follow-Up die erste PCI nach Brachytherapie.

Von den 61 Patienten, die im Follow-Up eine Re-PCI erhielten, mussten 21 Patienten im Rahmen des Langzeit-Beobachtungszeitraumes erneut interventionell behandelt werden.

Somit wurde bei insgesamt 95 Patienten (39,3%) nach IVBT eine erneute PCI im bestrahlten Gebiet erforderlich.

Bei 14 Patienten (5,8%) wurde ein medikamentenbeschichteter Stent im Zeitraum des 6-monatigen Follow-Up implantiert. Im Langzeit-Follow-Up blieben von dieser Patientengruppe 7 Patienten (2,9%) frei von Restenosen. 4 Patienten entwickelten ISR (1,7%) und 3 Patienten bekamen Candy-Stenosen (1,2%).

Wie die Abb. 10 zeigt, wurden in einem Zeitraum von 12 Monaten nach IVBT 63 Patienten (27,8%) erneut interventionell behandelt, unter Einbeziehung der 27 Patienten aus dem Follow-Up, die später als 6 Monate nach IVBT interventionell therapiert wurden.

In den darauffolgenden 12 Monaten bekamen 19 Patienten (8,4%) eine PCI. Im dritten Jahr nach Follow-Up waren es noch 7 Patienten (3,1%), im vierten Jahr 4 Patienten (1,8%), im fünften Jahr 1 Patient (0,4%) und im sechsten Jahr 1 Patient (0,4%).

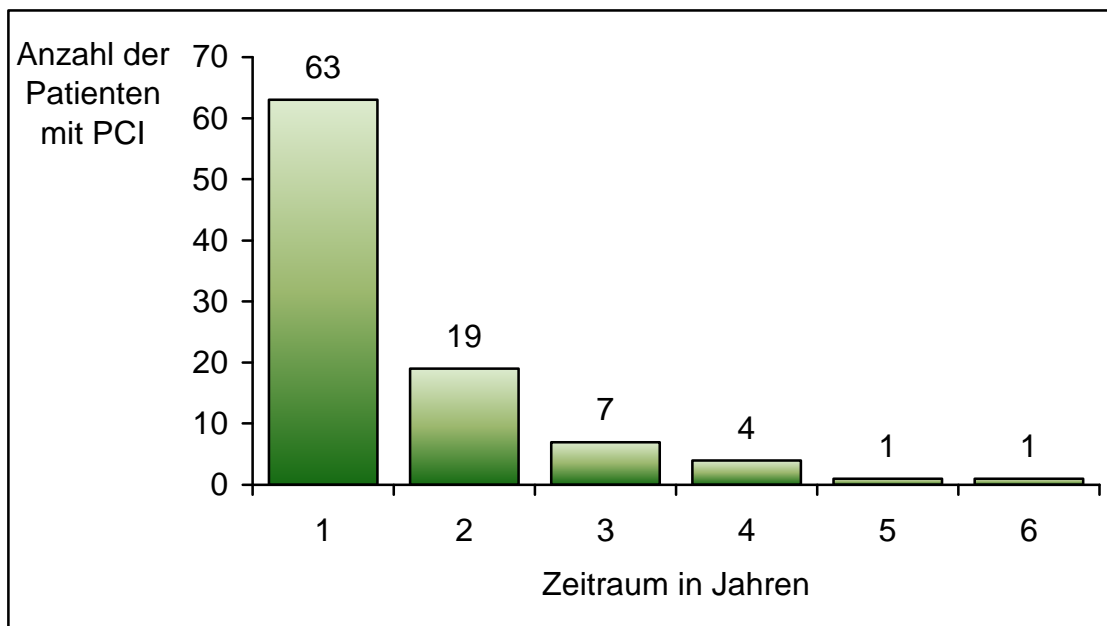


Abb. 10: Anzahl der Patienten mit erster folgender Re-PCI nach IVBT

Der Zeitraum zwischen IVBT und erster PCI beträgt im Mittel  $13,13 \pm 11,7$  Monate. Der Median ist 7. Der kürzeste Zeitraum war 3 Monate, der längste 63 Monate.

34 Patienten (15,0%) bekamen eine Re-Intervention im Follow-Up innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten. Von diesen Patienten benötigten 22 (9,7%) im gesamten Beobachtungszeitraum keine weitere PCI. 12 Patienten (5,3%) brauchten nach einer



Re-Intervention im Follow-Up innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine weitere PCI. Davon bekamen 2 Patienten (0,9%) eine Re-PCI mit alleiniger Ballondilatation, 8 Patienten (3,5%) erhielten einen neuen Stent bei ISR und bei 2 Patienten (0,9%) wurde ein ACVB gelegt.

194 Patienten (85,5%) waren im Follow-Up nach 6 Monaten beschwerdefrei, so dass keine Re-Intervention nötig war. Eine spätere Re-Intervention war jedoch bei 60 Patienten (26,4%) indiziert. Der Zeitpunkt der Re-Intervention reicht vom 7. Monat nach IVBT bis zum 63. Monat nach IVBT. Der Median beträgt 13 Monate.

Im Zeitraum des Follow-Up bekamen 14 Patienten (5,8%) einen Verschluss des Zielgefäßes.

#### **IV.3.1. Risikopatienten:**

In der Patientengruppe der Diabetiker (n=68) konnten 64 Patienten im Beobachtungszeitraum verfolgt werden, 4 Patienten entzogen sich der Langzeitbeobachtung. Von den 64 Patienten blieben 30 (46,9%) beschwerdefrei, so dass bei ihnen keine Indikation zur weiteren Intervention bestand.

Bei den anderen 34 Patienten (53,1%) wurden aufgrund von erneuten Beschwerden Kontroll-Angiographien durchgeführt. Davon blieben 21 Patienten (32,8%) frei von Re-Stenosen, 13 Patienten (20,3%) bekamen eine ISR, wobei 5 Patienten von ihnen (7,8%) Candy-Stenosen bekamen.

Bei zwei von diesen Patienten (3,1%) wurde eine alleinige Re-PCI durchgeführt, bei 10 Patienten (15,6%) wurde ein neuer Stent gelegt und ein Patient (1,6%) bekam einen ACVB. Neun weitere Patienten (14,1%) wurden an einem anderen als dem brachytherapierten Gefäß behandelt.

Der Zeitraum zwischen IVBT und erster PCI beträgt zwischen 3 und 39 Monaten, im Mittel  $12,4 \pm 9,9$  Monate. Der Median ist 7 Monate. Insgesamt bekamen 27 Diabetiker (42,2%) eine Re-PCI nach Brachytherapie im Laufe des Beobachtungszeitraumes von 60 Monaten. In den ersten 12 Monaten nach IVBT bekamen 18 (28,1%) Patienten eine

erste Re-PCI, im 2. Jahr nach IVBT waren es 5 Patienten (7,8%), im 3. Jahr 3 Patienten (4,7%) und im 4. Jahr nach IVBT ein Patient (1,6%).

10 Patienten (15,6%) bekamen eine Re-Intervention im Follow-Up innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten. Von diesen Patienten benötigten 6 (9,4%) im gesamten Beobachtungszeitraum keine weitere PCI. 4 Patienten (6,3%) brauchten nach einer Re-Intervention im Follow-Up innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine weitere PCI. Davon bekam ein Patient (1,6%) eine Re-PCI mit Ballondilatation, 3 Patienten (4,7%) erhielten einen neuen Stent bei ISR.

54 Patienten (84,4%) waren im Follow-Up nach 6 Monaten beschwerdefrei, so dass keine Re-Intervention nötig war. Eine spätere Re-Intervention war jedoch bei 17 Patienten (26,6%) indiziert, einschließlich der 8 Patienten aus dem Follow-Up, die eine PCI zu einem späteren Zeitpunkt als 6 Monate bekamen. Der Zeitpunkt der Re-Intervention reicht vom 7. Monat nach IVBT bis zum 39. Monat nach IVBT. Der Median beträgt 14 Monate.

In der Gruppe der Nicht-Diabetiker benötigten im gesamten Beobachtungszeitraum 68 Patienten (41,7%) eine Reintervention (163 Nicht-Diabetiker konnten im gesamten Beobachtungszeitraum verfolgt werden),  $p=n.s.$

In der Gruppe der Patienten mit einem kleinen Gefäß (LD distale Referenz  $\leq 2,5\text{mm}$ ),  $n=85$ , konnten 79 Patienten (92,9%) im Langzeitbeobachtungszeitraum betreut werden. Von den 79 Patienten blieben 33 Patienten (41,8%) beschwerdefrei. Aufgrund von erneuten Beschwerden wurden Kontrollangiographien bei 46 Patienten (58,2%) durchgeführt. Davon blieben 25 Patienten (31,6%) frei von Restenosen. Eine ISR bekamen 20 Patienten (25,3%), wovon 5 Patienten (6,3%) Candy-Stenosen bekamen. Von diesen Patienten bekamen 15 (19,0%) einen Stent-in-Stent, bei 2 Patienten (2,5%) wurde eine Re-PCI mit Ballondilatation durchgeführt, 2 Patienten (2,5%) bekamen einen Stent bei Candy-Stenosen und ein Patient (1,3%) bekam einen ACVB.

Der Zeitraum zwischen IVBT und erster PCI beträgt bei dieser Patientengruppe 4 bis 50 Monate, im Mittel 14,9 Monate. Der Median ist 8 Monate. Insgesamt bekamen 34 Patienten (43,0%) aus dieser Patientengruppe eine Reintervention im Laufe des Beobachtungszeitraumes von 60 Monaten.

In den ersten 12 Monaten nach IVBT bekamen 22 (27,8%) Patienten eine erste Re-PCI, im 2. Jahr nach IVBT waren es 6 Patienten (7,6%), im 3. Jahr 2 Patienten (2,5%), im 4. Jahr 3 Patienten (3,8%) und im 5. Jahr nach IVBT war es ein Patient (1,3%).

10 Patienten (12,7%) bekamen eine Re-Intervention im Follow-Up innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten. Von diesen Patienten benötigten 8 (10,1%) im gesamten Beobachtungszeitraum keine weitere PCI. 2 Patienten (2,5%) brauchten nach einer Re-Intervention im Follow-Up innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine weitere PCI. Beide Patienten erhielten einen neuen Stent bei ISR.

69 Patienten (87,3%) waren im Follow-Up nach 6 Monaten beschwerdefrei, so dass keine Re-Intervention nötig war. Eine spätere Re-Intervention war jedoch bei 24 Patienten (30,4%) indiziert, einschließlich der 9 Patienten vom Follow-Up, die nach einem Zeitraum von 6 Monaten eine Re-Intervention bekamen. Der Zeitpunkt der Re-Intervention reicht vom 7. Monat nach IVBT bis zum 50. Monat nach IVBT. Der Median beträgt 14 Monate.

Von den Patienten mit einer dist. Referenz  $> 2,5$  mm konnten 148 Patienten beobachtet werden. Von ihnen bekamen 61 Patienten (41,2%) innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Reintervention,  $p=n.s.$

In der Gruppe der Diabetiker mit kleinen Gefäßen ( $n=26$ ) konnten 25 Patienten im Rahmen des Beobachtungszeitraumes verfolgt werden. Von ihnen mussten sich 9 Patienten (36,0%) nach Brachytherapie erneut einer Reintervention aufgrund einer ISR unterziehen.

Davon erfolgte die Re-PCI bei 5 Patienten (20,0%) innerhalb des ersten Jahres nach IVBT, bei 3 Patienten (12,0%) innerhalb des 2. Jahres nach IVBT und bei einem Patienten (4,0%) im 3. Jahr nach IVBT.

Drei Patienten (12%) mussten sich einer Intervention an einem anderem als dem bestrahlten Gefäß unterziehen und 2 Patienten (8,0%) entwickelten eine neue Stenose außerhalb des Zielgebietes.

## V. Diskussion

### V.1. Resultate

In der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von Februar 2000 bis August 2004 insgesamt 242 Patienten mit In-Stent-Restenosen eingeschlossen. Es wurde eine IVUS-kontrollierte PCI mit anschließender IVBT durchgeführt und die Patienten wurden anschließend bis zu sechs Jahre nachbeobachtet. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention wurde bei 84,3% der Patienten eine Koronarangiographie mit IVUS durchgeführt. Innerhalb dieses Zeitraumes musste bei 25,2% der Patienten im Zielgebiet aufgrund einer Restenose eine erneute Intervention durchgeführt werden. Bei den Risikopatienten, Diabetiker und Patienten mit kleinen Gefäßen, zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Im Langzeit-Follow-Up war bei 39,3% der Patienten eine Reintervention indiziert.

Initial wurden insgesamt 293 Patienten mittels IVUS untersucht. Dabei fiel auf, dass in 17,4% der Fälle Stent-Unterentfaltungen die Ursache für die Stenosen waren, obwohl durch die Koronarangiographie der Verdacht auf Intimahyperplasie bestanden hatte. Der weitere Einsatz des IVUS diente zur genauen Kontrolle der PCI-Ergebnisse sowie zur exakten Berechnung der erforderlichen Bestrahlungsdosis der IVBT.

Die Brachytherapie wurde mittlerweile in mehreren prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studien untersucht. Nach den vielversprechenden Ergebnissen folgten weitere Register, die den Erfolg in der klinischen Praxis klären sollten.

Die Ergebnisse nach 6 Monaten in der vorgestellten Studie sind vergleichbar mit den randomisierten Studien und Registern. Die Erfolgsrate war ca. 95% und die Komplikationsrate nach 6 Monaten war so niedrig wie bei früheren Studien. Wir verzeichneten im gesamten Studienzeitraum 7 Todesfälle (2,9%) unter den bestrahlten Patienten, darunter kein therapieassoziiertes Todesfall, einer (0,4%) mit kardialer Ursache 10 Monate nach IVBT. Die verabreichte Strahlendosis und die Revaskularisierungsraten stimmen mit den Daten der meisten veröffentlichten Studien überein.

Die Daten unserer Studie lassen sich am besten mit dem RENO-Register<sup>[105]</sup> vergleichen, da diese die alltägliche Kardiologie am besten reflektiert. In dem RENO-Register wurden insgesamt 1098 Patienten aufgenommen, die im Zeitraum von April 1999 bis September 2000 an insgesamt 46 europäischen Kliniken behandelt wurden. Wegen ISR wurden 878 Patienten in das Register aufgenommen. Wie in dieser vorgestellten Studie waren die Ausschlusskriterien bei RENO nicht so eng, wie bei früheren Studien, so dass auch Risikopatienten mit eingeschlossen waren, wie Patienten mit langen Läsionen, chronischen Verschlüssen, Läsionen in Venenbypässen und Patienten mit PCI an mehreren Koronargefäßen. Die Brachytherapie der Patienten in RENO erfolgte mit dem Beta-Cath-System von Novoste mit einer Dosis zwischen 18,4 und 25,3 Gy, vergleichbar mit unserer Durchschnittsdosis von 21,8 Gy, die zu einem Teil auch mit dem Bata-Cath-System von Novoste durchgeführt wurde, zum anderen Teil mit dem Galileo-System von Guidant.

Die Dauer des Follow-Up im RENO-Register betrug 6 Monate. Nach diesem Zeitraum stand die Mortalitätsrate der Patienten mit ISR bei 2,1% und die Rate der akuten Myokardinfarkte lag bei 2,4%. Im RENO-Register wurde angiographisch eine Restenose bei 23,7% der Patienten nachgewiesen, die Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes war jedoch mit 15,4% niedriger als in der vorgestellten Studie mit 25,2%.

In der vorgestellten Studie lag die Mortalitätsrate bei 0,4%. Myokardinfarkte sind nicht aufgetreten, aber bei 6,6% der Patienten bestand eine instabile Angina pectoris. Angiographisch wurden bei 25,2% der Patienten Restenosen festgestellt, die alle einer sofortigen Reintervention zugeführt wurden.

Das Risiko einer ISR wurde bei RENO durch eine zusätzliche Stentimplantation erhöht, da das Auftreten von späten Stentthrombosen anstieg. Dies zeigte sich bei den 18,4% der Patienten, wodurch die Anzahl von MACE (major adverse cardiac events) um 60% zunahm im Vergleich zu Patienten ohne Stentimplantation. In der vorgestellten Studie musste bei 26% der Patienten ein zusätzlicher Stent implantiert werden.

RENO verdeutlichte, dass durch den Gebrauch eines „Cutting Balloon“ das Risiko einer ISR vermindert wurde<sup>[106]</sup>. Der Vorteil im Gebrauch eines „Cutting Balloons“ liegt darin, dass man eine sehr stabile Ballonplatzierung erreicht und damit das Risiko eines Verrutschens des Ballons und folgendem „geographical miss“ vermindert. So wurde bei diesen Patienten ein „geographical miss“ bei 2,3% von insgesamt 166 Patienten beobachtet, in der Gruppe der Patienten mit normalen PCI-Balloons 6,8%. In der RENO-Studie hatte die Patientengruppe, bei der ein „Cutting Balloon“ eingesetzt wurde, eine

geringere MACE-Rate von 10,8% gegenüber der mit konventionellen Ballons behandelten Gruppe von 19,2%. Auch die Anzahl der Reinterventionen war geringer (10,2% zu 16,6%).

Die Überlegenheit des „Cutting Balloons“ scheint darin zu bestehen, dass geringere Dilatationsdrücke angewendet werden können und dadurch das Verletzungsausmaß in dem Gefäß verringert wird, was zu einer verminderten Bildung von erneuter Intimahyperplasie führt. Des Weiteren werden durch die Einschnitte in die Neointima die elastischen und fibrösen Schichten zertrennt und das Gewebe kann erfolgreich dauerhaft durch die Stentstrukturen gedrückt werden, ohne dass ein „elastic recoil“ erfolgt. Der Einsatz des „Cutting Balloon“ beschränkt sich allerdings auf kurze (maximal (max.) 20 mm), gering gewundene und ungewinkelte (<45 Grad) Gefäße<sup>[107, 108]</sup>.

In dieser vorgestellten Studie wurde nur bei einer Minderheit der Patienten ein „Cutting Balloon“ verwendet. Dagegen wurde bei der Mehrzahl der Patienten das Verrutschen des Ballons mit einem „buddy wire“ verhindert. Hierbei legt sich der Untersucher einen zweiten PTCA-Führungsdraht in das Gefäß, welcher zwischen Stent und Ballon zu liegen kommt. Dieser Draht verhindert wie eine Schneekette am Autorad das Verrutschen des Ballons auf der glatten Stentinnenfläche.

Die erhobenen Daten zeigen, dass der Gebrauch von IVUS bei der Brachytherapie einen hohen Stellenwert hat für die Unterscheidung von einer „echten“ In-Stent-Restenose, hervorgerufen durch Intimahyperplasie und Stent-Unterentfaltung. 293 Patienten wurden per IVUS auf ihre Eignung für die Behandlung mit IVBT untersucht. In 17,4% der Fälle entdeckten wir Stent-Unterentfaltungen, obwohl die Angiographie den Verdacht auf eine Intimahyperplasie erhoben hatte. Dadurch, dass man den Unterschied zwischen echter ISR und Stentunterentfaltung unterscheiden kann, ist es möglich geworden differenzierter zu intervenieren und so unter Umständen im Sinne des Patienten und des Krankenhaus-Budgets auf eine IVBT zugunsten einer angemesseneren medikamentösen Therapie oder einer alleinigen Ballondilatation zu verzichten.

Durch die genaue Kenntnis der Morphologie können möglicherweise gefährliche Interventionen verhindert werden (z.B. Patienten mit Hauptstammstenose der linken Koronararterie oder komplexer Morphologie) oder werden durch IVUS-Steuerung erst möglich.

In der START-Studie<sup>[109]</sup> wurden im Zeitraum von 1998 bis 1999 in 50 klinischen Zentren insgesamt 476 Patienten betreut. Die Einschluss-Kriterien waren enger gestellt als in der hier vorgestellten Studie. So durfte die Größe des Gefäßes nur zwischen 2,7 und 4,0 mm betragen, nur ein Gefäß betroffen sein und nur ein einziger Stent in dem Gefäß liegen. In der hier vorgestellten Studie wurden auch kleinere und damit risikoträchtiger Gefäße bestrahlt und zum Teil auch mehrere Gefäße von Patienten behandelt und auch Gefäße mit mehreren Stents. Die Bestrahlung erfolgte in der START-Studie bei 244 Patienten mit dem Beta-Cath-System von Novoste, die anderen 232 Patienten waren in der Placebo-Kontrollgruppe. Die Dosis betrug 18,4-23 Gy, vergleichbar zu unserer Studie mit 21,8 Gy. In der START-Studie kam im Gegensatz zu unserer Studie die Rotablation in 43,9% der bestrahlten Patienten zum Einsatz, die Laserangioplastie in 5,7%. Neue Stents wurden bei 20,9% der Patienten implantiert. Es wurden meist nur sehr kurze Stenosen behandelt, die durchschnittliche Länge des bestrahlten Segmentes betrug 30,0 mm. In der vorgestellten Studie wurden auch wesentlich längere Stenosen bestrahlt, zum Teil bis zu 60 mm. Das Follow-Up erfolgte nach 8 Monaten. Die angiographische Restenoserate der bestrahlten Patientengruppe betrug 28,8%. Die Rate der Revaskularisierungen war 17%, die Mortalität war 1,3% und 1,7% der Patienten hatte im Follow-Up einen Myokardinfarkt.

Die Ergebnisse der START-Studie sind nur bedingt mit den hier vorgestellten Ergebnissen vergleichbar. So ist z.B. der Zeitraum des Follow-Up nicht gleich lang, dadurch muss man mit höheren Raten an MACE bei der START-Studie rechnen, als wenn das Follow-Up schon nach 6 Monaten durchgeführt worden wäre. Trotz der vergleichbaren angiographischen Restenoseraten (28,8% (START) und 25,2%) ist bei der START-Studie die Revaskularisierungs-Rate mit 17,0% weit geringer als in den vorgestellten Ergebnissen (25,2%).

Eine mögliche Erklärung dieser differierenden Ergebnisse sind die unterschiedlichen Einschlusskriterien. So wurden bei START nur Patienten mit sehr kurzen stenosierte ( $\leq 30$  mm), nicht zu kleinen ( $\geq 2,7$  mm), ungewinkelten Gefäßen mit jeweils nur einem Stent eingeschlossen, während in der vorgestellten Studie auch Risikogefäße (lange, kleine Gefäße, mehrere Stents, diffuse Stenosen,...) mit inbegriffen waren. In der START-Studie wurden auch bei 20,4% der Patienten zusätzliche Stents implantiert, die das Risiko einer ISR erhöhen, jedoch auch zu einem geringeren Anteil als in der vorgestellten Studie mit 26,0%. Der Einsatz der Rotablation und Laserangioplastie bei fast 50% der Patienten schien in der START-Studie keinen Einfluss auf die

angiographischen und klinischen Ergebnisse im Follow-Up zu haben. Jedoch sollte man bedenken, dass diese Verfahren bevorzugt bei diffusen und komplexen ISR eingesetzt werden, die besonders resistent gegen Brachytherapie sind. In verschiedenen Studien zeigten diese Läsionen, die zusätzlich zur Brachytherapie mit Laserangioplastie oder Rotablation und PCI behandelt wurden, ein vergleichbar gutes Ergebnis wie kurze unkomplizierte ISR-Läsionen<sup>[110]</sup>.

Die im Jahr 2000 veröffentlichte BETA WRIST-Studie<sup>[59]</sup> umfasste 50 Patienten, die mit einem 90-Yttrium  $\beta$ -Emitter bestrahlt wurden. Die Einschlusskriterien waren vergleichbar mit der vorgestellten Studie. Die verabreichte Strahlendosis lag bei 20,6Gy. Der dafür gebrauchte Katheter war 30 mm lang, für Läsionen >25 mm Länge (34,0%) wurde ein „Tandem positioning“ durchgeführt, um die erforderliche Dosis über die gesamte Läsionslänge zu verabreichen. Bei fokalen ISR wurde eine alleinige Ballondilatation durchgeführt, bei diffusen Läsionen kam zusätzlich die Rotablation (54,0%) oder Laserangioplastie (10,0%) zum Einsatz. Im Follow-Up nach 6 Monaten zeigte sich bei 34% der Patienten angiographisch eine Restenose im bestrahlten Segment, die erneut revaskularisiert werden musste. Im Follow-Up-Zeitraum verstarben keine Patienten, 10% der Patienten zeigten Symptome der instabilen Angina pectoris oder eines Non-Q-Wave-Myokardinfarktes.

Die BETA-WRIST-Studie zeigte eine etwas höhere Rate an Revaskularisierungen (34,0%) gegenüber der vorgestellten Studie (25,2%). Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse ist die unzureichende Bestrahlung an den Rändern der behandelten Läsion. In der vorgestellten Studie wurde auf einen Sicherheitsabstand von 5mm distal und proximal des verletzten Koronarsegmentes geachtet. Randstenosen, sogenannte „Candy wrapper“, traten bei 9,9% der Patienten auf. In der BETA-WRIST-Studie wurden Läsionen bis 25 mm mit einem 30 mm langen Katheter bestrahlt, in dem die Ränder deutlich kleiner sind als 5 mm. Dadurch verzeichneten 12% der Patienten Restenosen außerhalb der ISR.

Im Rahmen der PCI wurde zudem ein höherer Anteil an Stents implantiert (36,0%) als in der vorgestellten Studie (26,0%), wodurch das Risiko von späten Stentthrombosen erhöht wurde.

Die INHIBIT-Studie<sup>[111]</sup> betreute 332 Patienten im Zeitraum von August 1998 bis Dezember 1999, die an 24 Zentren behandelt wurden. Die Einschlusskriterien waren



vergleichbar mit der vorgestellten Studie. 166 Patienten erhielten eine Dosis von 20 Gy, verabreicht mit einer <sup>32</sup>Phosphor-Strahlenquelle, die anderen 166 Patienten wurden der Placebo-Kontrollgruppe zugeteilt. Nach 9 Monaten wurde eine angiographische Restenoserate von 26% ermittelt. In diesem Zeitraum verstarben 3% der Patienten und 5% der Patienten erlitten Myokardinfarkte. Die Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes beträgt 19%, die angiographische Restenoserate 26,0%. Auch in dieser Studie wurden bei 30% neue Stents implantiert. Die sehr guten Follow-Up-Ergebnisse nach 9 Monaten lassen sich zum Einen durch den Gebrauch von Laserangioplastie (5%) und Atherektomie (32%) erklären. Zum Anderen wurden bei langen Läsionen >22 mm und <47 mm ein „Tandem positioning“ durchgeführt (42%). Dabei wird die Strahlenquelle erst in das distale Läsionssegment gebracht und danach in das proximale Segment. Dabei durfte die Katheterposition nicht mehr als 2 mm überlappen und die Lücke nicht mehr als 1 mm betragen. Die verabreichte Dosis in dem überlappenden Segment kann bis zu 30% höher sein als die festgesetzte Dosis. In diesen Gefäßen wurde eine Restenoserate von 34,0% festgestellt und eine TVR von 23,8% erreicht. Diese Gefäße verzeichneten im Follow-Up eine Lumenzunahme ohne negative Effekte in dem überlappten Segment.

Noch ausführlicher als die Brachytherapie mit  $\beta$ -Strahlen wurde die  $\gamma$ -Bestrahlung untersucht. Es wurden viele Studien zu diesem Thema durchgeführt. Eine repräsentative Studie ist die WRIST-Studie von R. Waksman<sup>[112]</sup>. In die WRIST-Studie wurden 130 Patienten aufgenommen, von denen die ISR in nativen Koronararterien (n = 100) und Restenosen von ACVBs (n = 30) mit PCI behandelt wurden. Die Hälfte der Patienten wurde zusätzlich einer  $\gamma$ -Bestrahlung unterzogen. Die Basisdaten sind vergleichbar mit unseren Daten. Die Prozedur der Revaskularisierung war jedoch unterschiedlich, da nur 10,7% der Patienten ausschließlich eine Ballondilatation bekamen. Die anderen 90% der Patienten wurden zusätzlich ablativen Verfahren unterzogen, wie Laserangioplastie oder Rotablation. Eine zusätzliche Stentimplantation wurde bei 35,4% der Patienten vor der Brachytherapie durchgeführt. Wie in unserer Studie wurden die verdächtigen Läsionen vor der PCI mittels IVUS untersucht. Jedoch wurden Patienten mit einem Gefäßdurchmesser von <3 mm und mit langen Läsionen (> 47 mm) von der WRIST-Studie ausgeschlossen. Diese exklusivere Patientenselektion und die aggressivere Therapie könnte die niedrigere Restenose-Rate von 22% beim

Follow-Up nach 6 Monaten erklären. Auch der rapide Dosisabfall am Rand des Bestrahlungsfeldes bei  $\beta$ -Strahlen könnte die höhere Restenoserate erklären.

Im Vergleich zu den vielen Veröffentlichungen über die Kurzzeitergebnisse der IVBT, gibt es nur sehr wenige Artikel, die Langzeitergebnisse präsentieren. Am wichtigsten sind die Follow-Ups der WRIST-Studie<sup>[112]</sup>. Nach 36 Monaten wurde eine klinische Nachuntersuchung von allen Patienten durchgeführt<sup>[113]</sup>. Sie zeigte ein Aufholphänomen der bestrahlten Patienten im Vergleich zu der Placebogruppe. Im Zeitraum zwischen 6 und 36 Monaten hatten die bestrahlten Patienten deutlich mehr Revaskularisierungen im Zielgefäß (17% zu 3% Placebogruppe). Des Weiteren wurde ein Trend zu einer höheren Rate an später Thrombose erkennbar (12% zu 6%). Jedoch zeigte die Regressionsanalyse, dass die Brachytherapie nach drei Jahren der einzige unabhängige Prädiktor für das Fehlen von MACE (major adverse cardiac events) war, wie Revaskularisierung, Tod oder Myokardinfarkt. Das sieht man auch in der Reduktion der Restenose um über 60% nach den ersten 6 Monaten nach Brachytherapie.

Diese Daten reflektieren auch die Ergebnisse der SCRIPPS-Studie<sup>[114]</sup>. Nach einem Zeitraum von drei Jahren wurde in der Gruppe der bestrahlten Patienten angiographisch bei 33% eine Restenose festgestellt. Das bedeutet eine Zunahme um 16% von dem Follow-Up nach 6 Monaten (17%). In der Placebogruppe stieg dagegen die Restenoserate in demselben Zeitraum um 10% (von 54% nach 6 Monaten auf 64% nach 3 Jahren). Zusätzlich wurde in der dreijährigen Nachbeobachtungszeit in der bestrahlten Gruppe eine Verminderung des kleinsten Lumendurchmessers nach Stentimplantation und Bestrahlung von nativen Koronarien beobachtet. Die Patienten, die in der 6-monatigen Nachuntersuchung keine Revaskularisierung bekamen, hatten einen durchschnittlichen Lumendiameter von 2,49 mm (Placebo-Gruppe: 2,35 mm). Nach 36 Monaten hatte er sich auf 2,12 mm verringert ( $p = 0,15$ ), während der Lumendiameter in der Vergleichsgruppe konstant blieb. Auch hier lässt sich ein Trend des Aufholens erkennen. Die Reaktion des Gefäßes auf die Bestrahlung erscheint dynamisch über einen längeren Zeitraum zu verlaufen. In den 3-Jahres-Follow-Ups erkennt man kontinuierliche späte Lumenverluste. Daher war es von Bedeutung, diese Entwicklung auch über längere Zeiträume als drei Jahre zu beobachten.

Nach 60 Monaten führte WRIST eine angiographische Nachuntersuchung aller Patienten durch<sup>[115]</sup>. Diese bestätigte die Tendenz des Aufholens bei den bestrahlten Patienten im Vergleich zu den Placebopatienten bezüglich (bzgl.) der

Revaskularisierung. Die Revaskularisierungs-Rate war 39% nach einem Zeitraum von 60 Monaten nach Brachytherapie, in der Vergleichsgruppe war sie 66%. Es gab keine Unterschiede in der Anzahl von Todesfällen (15%) oder Myokardinfarkten (19%), aber eine späte Thrombose wurde bei 12,3% der bestrahlten Patienten entdeckt, im Vergleich zu 6,2% aus der Placebogruppe.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten der vorgestellten Studie. Im direkten Vergleich der Nachuntersuchungen der WRIST-Studie nach 3 Jahren und nach 6 Jahren fällt auf, dass die Rate der Revaskularisierungen im Zielgefäß zwischen dem 6. und 36. Monat bei 43% lag und zwischen dem 6. und 60. Monat bei 48% lag. Die Rate der späten Thrombose war sogar konstant zwischen dem 36. und 60. Monat. Eine mögliche Erklärung ist eine konstante Phase der Intimaproliferation, welche drei Jahre nach Brachytherapie erreicht wird. Diese Hypothese wird durch unsere Daten unterstützt. Der Hauptteil der Reinterventionen wurde innerhalb der ersten 24 Monate nach Brachytherapie durchgeführt. Die Anzahl der Interventionen sank stetig ab dem 2. bis zum 6. Jahr nach IVBT.

Die Brachytherapie scheint die biologischen Prozesse nur zu verzögern aber nicht aufzuhalten. Die guten Kurzzeit-Ergebnisse können nicht über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden. Der anfängliche Vorteil und Nutzen wird durch das späte Aufholen und die erhöhte Rate an später Thrombose vermindert.

Es konnten sonst keine Verbesserungen in den Ergebnissen der Untersuchungen gezeigt werden, weder in den Kurzzeit- noch in den Langzeitergebnissen.

## **V.2. Resultate der Risikopatienten**

Bis zu diesem Zeitpunkt existieren nur Veröffentlichungen über die Kurzzeit-, nicht aber über die Langzeitergebnisse von Hochrisikopatienten, wie Diabetiker oder Patienten mit kleinen Gefäßen. Die Ergebnisse der vorgestellten Studie bestätigen eine sehr gute Entwicklung der Diabetiker innerhalb der ersten sechs Monate (Reinterventionsrate von 27,9%). Auch schon in der RENO-Studie zeigten die Diabetiker ähnlich gute Ergebnisse wie Nicht-Diabetiker<sup>[116]</sup>. Die Anzahl der negativen kardialen Ereignisse MACE in der Behandlung der ISR war mit 17,7% fast genau so niedrig wie bei den Nicht-Diabetikern mit 17,5%. Auch die Rate der späten Thrombosen ist mit 6,3% nur etwas höher als bei den Nicht-Diabetikern<sup>[117]</sup>. Diese Daten sind von besonderem Interesse, da Diabetes ein

bekannter Risikofaktor für interventionelle Therapien jeglicher Art ist. Im Besonderen lieferte die Stentimplantation bei Diabetikern bisher keine zufriedenstellenden Ergebnisse<sup>[20, 21, 41, 118-120]</sup>.

Es ist noch nicht ganz geklärt, warum Diabetiker so schlechte Ergebnisse nach perkutanen Koronarinterventionen erzielen. Serielle IVUS-Untersuchungen zeigen, dass die Hauptursache für Restenosen in gestenteten und nativen Läsionen eine erhöhte Intimahyperplasie ist<sup>[103]</sup>. Andere Studien deckten auf, dass bei Diabetikern die glatten Muskelzellen der Gefäße eine erhöhte Proliferation, Adhäsion und Migration aufwiesen<sup>[121]</sup> und dass bei histopathologischen Untersuchungen das kollagenreiche fibrotische Gewebe verstärkt proliferativ auf die Verletzungen bei interventionellen Katheteruntersuchungen reagierte und nicht so sehr die Intima<sup>[122]</sup>. Die Brachytherapie zeigte eine gute hemmende Wirkung auf diese proliferativen Reaktionen. Das Ansprechen auf diese Therapie war in der Gruppe der Diabetiker ähnlich wie in der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Dadurch wurden gleichwertige Ergebnisse im Follow-Up erzielt.

Auch in der SCRIPPS-Studie<sup>[123]</sup> hatten gerade die Patientengruppen, die mit einer sehr aggressiven Intimaproliferation assoziiert wurden, wie Diabetiker, Patienten mit kleinen Gefäßen (Gefäßdiameter < 3,0 mm) und Patienten mit In-Stent-Restenosen, einen geringen späten Verlust nach  $\gamma$ -Bestrahlung. So betrug der Lumenverlust im Follow-Up bei Diabetikern 0,19 mm. Der durchschnittliche Lumenverlust aller Patienten betrug  $0,38 \pm 1,06$  mm.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien mit  $\beta$ -Bestrahlung erzielt, wie z.B. die START-Studie, in denen Diabetiker im Follow-Up ähnlich gute Ergebnisse erzielten wie Nicht-Diabetiker. Die Restenose-Rate der Diabetiker in der Gruppe der bestrahlten Patienten war 32,8%, in der Placebo-Gruppe 45,0% ( $p=0,164$ ). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker war die Restenose-Rate bei den bestrahlten Patienten 26,9% und bei den Placebopatienten 45,3% ( $p=0,0019$ )<sup>[109]</sup>.

Gruberg stellte die Ergebnisse der Diabetiker aus der Gruppe der Wrist-Studien zusammen<sup>[63]</sup>. Die Diabetiker hatten im Follow-Up nach 6 Monaten eine Revaskularisierungsrate im Zielgebiet von 17,6%, im Gegensatz zu der Placebogruppe der Diabetiker mit 66,7%. Der kombinierte Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung des Zielgefäßes trat bei 25,3% der bestrahlten Patienten ein, bei 70,6% in der Kontrollgruppe. Im Vergleich der Diabetiker zu den Nicht-Diabetikern zeigten sich vergleichbare Ergebnisse bzgl. der Revaskularisierung nach 6 Monaten

(Diabetiker 17,6%, Nicht-Diabetiker 19,2%) und dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung (Diabetiker 25,3%, Nicht-Diabetiker 29,3%). Der Lumenverlust nach 6 Monaten war in der Diabetikergruppe 0,51 mm, bei den Nicht-Diabetikern 0,48 mm ( $p = 0,81$ ).

Moses analysierte die Daten der Diabetikergruppe aus der GAMMA I-Studie<sup>[124]</sup>. In der doppelblinden randomisierten GAMMA I-Studie wurden 252 Patienten eingeschlossen, die nach PCI einer ISR entweder mit dem Gammastrahler Ir-192 oder einem Placebokatheter behandelt wurden. 79 Patienten (31%) hatten einen Diabetes mellitus. Nach sechs Monaten wurde eine angiographische Nachkontrolle durchgeführt. Die Restenoserate der betroffenen Läsion war in der Diabetikergruppe um 40% gesenkt, dagegen in der Nicht-Diabetikergruppe nur um 16%. Nur das Ergebnis der Diabetiker war signifikant, so dass das Gesamtergebnis vor allem als positives Ergebnis für die Diabetiker gewertet werden konnte. In dieser Studie wurde deutlich, wie groß der Profit der Diabetiker von der Brachytherapie war.

Dieser positive Effekt wurde auch in der hier vorgestellten Studie sichtbar. Er blieb auch im Laufe der Zeit bestehen. Nach 45 Monaten zeigten diese Patienten in der Studie eine Revaskularisierungsrate des Zielgebietes von 42,2%, während die Gruppe der Nicht-Diabetiker eine Rate von 41,7% erreichte.

Die Patientengruppe mit kleinen Gefäßen hat ein erhöhtes Risiko an Restenosen nach Stentimplantation. IVUS-Untersuchungen zeigten, dass die sich bildende Neointima eine relativ konstante Dicke aufweist und unabhängig ist von der Stentgröße. Daher ist die Stentimplantation gerade in kleinen Gefäßen assoziiert mit einem höheren Risiko an Restenosen, da die Neointima die Lumina der kleinen Gefäße schneller einengt als es in größeren Gefäßen der Fall ist<sup>[32]</sup>. Weitere Studien deckten auf, dass Stentimplantationen in kleinen Gefäßen eine verstärkte proliferative Antwort herbeiführte als in größeren Gefäßen. Eine mögliche Erklärung wäre, dass eine ausreichende Lumenerweiterung in kleinen Gefäßen zu relativ starken Gefäßdehnungen führte und somit auch mehr Verletzungen mit sich brachte, die wiederum zu verstärkter Proliferation von Neointima führten<sup>[30]</sup>. So untersuchte I. Iakovou 423 Patienten, denen im Zeitraum von Dezember 1994 bis Juli 1999 Stents in kleinen Gefäßen implantiert wurden<sup>[32]</sup>. Die Einschlusskriterien beinhalteten ein Gefäßdiameter der proximalen Referenz von  $<2,75$  mm. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, Gruppe 1 (308 Patienten) mit einer Stentfläche nach PCI von

$\leq 6 \text{ mm}^2$  und Gruppe 2 (115 Patienten) mit einer Stentfläche nach PCI von  $> 6 \text{ mm}^2$ . Nach einem Jahr wurden die Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt. Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede bei den Todesfällen und Myokardinfarkten, aber Gruppe 1 hatte höhere Raten an Revaskularisierungen (23%) als Gruppe 2 (16%),  $p=0,02$ . Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Revaskularisierungsrate abnahm, je größer die Stentfläche wurde.

A. Ajani<sup>[66]</sup> untersuchte 416 Patienten aus der WRIST-Serie, um den Einfluss von Läsionslänge und Gefäßgröße auf die Ergebnisse der Brachytherapie bei ISR zu bestimmen. Die Einschlusskriterien beinhalteten Patienten mit einem Diameter von 2,5 - 5,0 mm des Referenzgefäßes, Läsionslänge  $< 80 \text{ mm}$  und erfolgreiche PCI bei ISR mit einer Stenosierung von  $> 50\%$ . Von den Patienten erhielten 311 die Brachytherapie, 105 Patienten erhielten eine Placebothherapie. Im Rahmen der PCI wurden 56% der Patienten einer Rotablation unterzogen, 44% bekamen eine zusätzliche Stentimplantation. Im Follow-Up nach sechs Monaten zeigte die bestrahlte Gruppe signifikant bessere Ergebnisse bzgl. des Lumendiameters (IVBT-Gruppe:  $1,55 \pm 0,79 \text{ mm}$ , Placebo-Gruppe:  $1,09 \pm 0,68 \text{ mm}$ ;  $p < 0,001$ ) und der Stenosierung (IVBT-Gruppe:  $48 \pm 26\%$ , Placebo-Gruppe:  $61 \pm 21\%$ ;  $p < 0,001$ ). Die angiographische Restenoserate betrug in der IVBT-Gruppe 30%, in der Placebo-Gruppe 66%. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Gefäßgrößen wurde deutlich, dass die IVBT in allen Gefäßgrößen die Restenose verringerte ( $p=0,03$ ), wobei der Effekt am deutlichsten in den kleinsten Gefäßen ( $< 2,5 \text{ mm}$ ) zu sehen war. Diese Gruppe zeigte eine Restenose-Rate von 25%, abhängig von der Läsionslänge, wobei in der Kontroll-Gruppe die Restenose-Rate bei 81% lag.

Auch die Ergebnisse aus der hier vorgestellten Studie zeigten, dass die Daten von Patienten mit kleinen Gefäßen sich nicht von den Daten der anderen Patienten unterschieden. Die Revaskularisierungsrate des Zielgebietes war ca. 39% nach 45 Monaten.

### **V.3. Restenose und Korrelation von Klinik mit angiographischem Befund**

Die Restenose geht nicht immer mit einer klinischen Symptomatik einher. Von den 67 Patienten, die im Laufe des Follow-Up dieser Studie eine ISR entwickelt hatten, waren 30 Patienten beschwerdefrei (42,3%). Ähnliches beobachtete auch Ortolani in einer

Studie<sup>[125]</sup>. Im Follow-Up nach 7 Monaten wurde eine Revaskularisierung des Zielgefäßes aufgrund von ISR bei 28,2% der Patienten durchgeführt. Jedoch bestand nur bei 14,5% der Patienten eine klinische Symptomatik.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei ca. der Hälfte der Patienten eine Revaskularisierung durchgeführt wurde, obwohl sie sich klinisch unauffällig zeigten.

Eine Restenose äußert sich nicht immer mit einer klinischen Symptomatik, so dass auch asymptomatische Restenosen vorliegen können. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese asymptomatischen Restenosen zu diagnostizieren. So kann ein Belastungs-EKG (Ergometrie) Hinweise auf eine Ischämie geben, jedoch sind die diagnostischen Ergebnisse in mehreren Studien als nicht ausreichend bewertet worden<sup>[126]</sup>. Auch andere nicht-invasive Methoden zum Ischämienachweis (Single-Photonenemissions-Computertomographie, Szintigraphie) haben einen geringen diagnostischen Wert im Vergleich zur Koronarangiographie<sup>[127, 128]</sup>. Derzeit ist die Koronarangiographie die einzige diagnostische Möglichkeit, um alle Restenosen aufzudecken, wenn sie unabhängig von der klinischen Symptomatik durchgeführt wird.

Diese Koronarangiographien bringen ein weiteres Problem mit sich. So werden neben den symptomatischen Patienten mit Restenosen auch asymptomatische Patienten mit einer Restenose einer erneuten Intervention unterzogen. Allein durch das angiographische Bild einer höhergradigen Stenose wird der Untersucher dazu verleitet, die Stenose zu dilatieren, unabhängig von der klinischen Symptomatik des Patienten. Diese erhöhte Bereitschaft zu Reinterventionen bei Routine-Koronarangiographien wird als „okulostenotischer Reflex“ bezeichnet<sup>[115, 129]</sup>. In der BAAS-Studie<sup>[130]</sup> wurden 1028 Patienten nach erfolgter PCI randomisiert verteilt, eine Gruppe (n=527) erhielt im Follow-Up ausschließlich klinische Untersuchungen, die andere Gruppe (n=531) erhielt neben Untersuchung der klinischen Symptomatik ein angiographisches Follow-Up nach sechs Monaten. Nach einem Jahr war die Anzahl der aufgetretenen Myokardinfarkte gleich, einen Unterschied gab es aber in der Reinterventionsrate. Die Angiographie-Gruppe hatte eine höhere Anzahl an Reinterventionen (19,2%) als die klinische Gruppe (11,6%),  $p=0,001$ . Auch nach drei Jahren hatte die Angiographie-Gruppe eine höhere Anzahl an Ereignissen wie Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung (34,5%) als die klinische Gruppe (26,3%),  $p=0,03$ . Auch diesmal hauptsächlich bedingt durch die höhere Anzahl an Reinterventionen. Jedoch verbesserte die höhere Reinterventionsrate nicht die Überlebenschancen der Patienten. Ein nicht signifikanter Unterschied zeigte

sich im Auftreten von Myokardinfarkten zugunsten der Angiographie-Gruppe (1,3%, bzw. 2,5% in der klinischen Gruppe).

Ruygrok et al.<sup>[131]</sup> bewertete die Ergebnisse von 10 Studien, die nach koronarer Intervention eine Angiographie im Follow-Up nach sechs Monaten durchführten. Von den insgesamt 2690 Patienten bekamen 607 Patienten (23,0%) Restenosen. Von diesen Patienten hatten 335 (55,0%) keine klinischen Symptome.

Koronarangiographien im Follow-Up können dazu führen, dass unnötigerweise in asymptomatischen Patienten reinterveniert wird.

Weintraub et al.<sup>[132]</sup> untersuchten 3363 Patienten 4 bis 12 Monate nach PCI mittels Koronarangiographie. Von den 1570 Patienten, die im Follow-Up eine Restenose entwickelt hatten, zeigten 70,7% Angina pectoris-Beschwerden. Von 1793 Patienten ohne Restenose hatten 38,7% Angina pectoris. Die Gruppe mit Restenose hatte zudem eine signifikant höhere Rate an Myokardinfarkten. Jedoch wurde dadurch die Überlebensrate nach sechs Jahren nicht beeinflusst (93% in der Restenose-Gruppe und 95% in der Gruppe ohne Restenose,  $p=0,16$ ).

In der vorliegenden Studie wurden nach sechs Monaten bei allen Patienten routinemäßig angiographische Nachkontrollen mit IVUS durchgeführt. Dabei war es unerheblich, ob die Patienten erneute Beschwerden hatten oder nicht. Die Entscheidung einer erneuten Intervention wurde aufgrund von der klinischen Symptomatik gestellt und zusätzlich anhand der Ergebnisse der Koronarangiographie. Zu beachten ist, dass von den 61 durchgeführten Reinterventionen im Zielgebiet bei 37 Patienten (60,7%) eine klinische Symptomatik vorlag, wie Angina pectoris, Dyspnoe oder ein Ischämienachweis in der Ergometrie. Die anderen 24 Patienten wurden allein aufgrund des angiographischen Befundes erneut interveniert. Unter diesen 24 Patienten befanden sich 9 Diabetiker, die möglicherweise aufgrund einer diabetischen Neuropathie keine Angina pectoris-Beschwerden bemerkten. Bei zwei Patienten erfolgten die Interventionen aufgrund von Dissektionen, bei einem anderen Patienten war der Stent unterentfaltet. Bei den anderen Patienten wurden erneute In-Stent-Restenosen oder Candy-Wrapper-Stenosierungen diagnostiziert. Jedoch ist wahrscheinlich, dass einige Patienten keine behandlungsbedürftigen höhergradigen Stenosierungen aufwiesen, sondern die Interventionen aufgrund des „okulostenostischen Reflexes“ durchgeführt wurden. Wäre also das Studiendesign ohne angiographische Nachkontrollen gewesen, wären diese 24 Patienten (39,3%) im



Follow-Up nach sechs Monaten nicht einer erneuten Intervention unterzogen worden, was die Ergebnisse der Studie signifikant verbessert hätte.

Jedoch ist bei einer wissenschaftlichen Studie gerade die angiographische Nachkontrolle mit IVUS wünschenswert, weil man nur so in der Lage ist, die Veränderungen im Gefäß genau zu studieren. Die Wirkungen und Folgen der IVBT auf das Gefäß lassen sich auf diese Weise präzise erfassen und dokumentieren, wie z.B. der Restenose-Mechanismus, die genauen Messwerte von Lumen-, Stent- und Gefäßwand-Dimensionen, die Darstellung und Charakterisierung von Dissektionen, Plaques und Thromben.

Die Vorteile einer angiographisch begründeten Reintervention, wie bessere Belastbarkeit, Reduzierung der Anfälle von Angina pectoris, Verminderung von kardialen Ereignissen gerade bei älteren Risikopatienten, besserem Wohlbefinden und geringere Notwendigkeit von antianginösen Medikamenten sollten genau abgewogen werden gegenüber der Nachteile dieser Therapiemethode. So hat die PCI mehr interventionelle Risiken, mehr Bypass-Operationen, die Anzahlen der Todesfälle und Myokardinfarkte sind vergleichbar mit anderen Therapiemöglichkeiten und die Kosten dieser Therapie sind erheblich höher als z.B. die medikamentöse Therapie<sup>[133]</sup>. Des Weiteren ist der Nutzen in der Langzeitbeobachtung einer Revaskularisierung von asymptomatischen Restenosen noch nicht eindeutig geklärt.

Ein Problem, das gerade nach Brachytherapie und Stentimplantation vermehrt auftritt, ist die späte Stentthrombose, definiert als Thrombose  $\geq 30$  Tage nach erfolgter Intervention. Costa et al. beschrieben den späten arteriellen Verschluss bei 6,6% der Patienten 2 bis 15 Monate nach Brachytherapie. Von diesen Patienten hatten 67,0% zusätzlich einen Stent implantiert bekommen<sup>[77]</sup>.

Die möglichen Ursachen der thrombotischen Ereignisse sind verlangsamte Reendothelialisierungen durch Brachytherapie, Fibrinablagerungen und Plättchenrekrutierung, beeinträchtigte Vasoreaktivität und Spasmen, Gewebeerrosionen im Bereich des Stents und unverheilte Dissektionen<sup>[134]</sup>. Durch verlängerte Gaben von aggregationshemmenden Medikamenten ist ein Großteil der Stentthrombosen vermeidbar. So bekamen die Patienten in der BETA-WRIST-Studie<sup>[59]</sup> nach erfolgter Intervention mit Brachytherapie Clopidogrel 75mg täglich für einen Monat. Im Follow-Up nach 6 Monaten hatten 10,0% der Patienten eine späte Thrombose. In der WRIST-

Studie<sup>[115]</sup> bekamen die Patienten nach der Intervention zwei Mal täglich 250 mg Ticlopidin für einen Monat verabreicht. Im Follow-Up nach 6 Monaten hatten 7,7% der Patienten eine Thrombose (dagegen 3,1% in der Placebo-Gruppe), nach 24 Monaten lag die Thrombose-Rate bei 12,3% (Placebo-Gruppe: 6,2%). Im Zeitraum zwischen dem 24. und 60. Monat trat keine weitere Thrombose im Zielgebiet auf. Im RENO-Register<sup>[117]</sup> wurde die Gabe von Ticlopidin oder Clopidogrel auf 3 Monate verlängert. Nach 6 Monaten entwickelten 5,2% der Patienten späte Thrombosen. In der WRIST PLUS-Studie<sup>[135]</sup> bekamen die Patienten Clopidogrel 75 mg pro Tag für 6 Monate nach der Intervention. Nach 6 Monaten hatten 2,5% der Patienten späte Stentthrombosen und insgesamt 5,8% hatten späte Verschlüsse des Zielgebietes. Eine weitere Studie verglich die Ergebnisse von WRIST PLUS mit WRIST 12<sup>[80]</sup>. Bei WRIST 12 wurde den Patienten Clopidogrel 75 mg für 12 Monate nach Intervention verabreicht. Im Follow-Up nach 6 Monaten hatte die WRIST 12-Gruppe eine späte Thrombose bei 1,7% der Patienten und späte Verschlüsse der Zielgefäße bei 2,5%. Nach 15 Monaten hatte die WRIST PLUS-Gruppe eine Thromboserate von 4,2% und späte Gefäßverschlüsse bei 11,7%, wohingegen in der WRIST 12-Gruppe die Thromboserate bei 3,3% blieb und die Verschlüsse bei 9,2% auftraten. Durch die längere Gabe von Clopidogrel wird das Auftreten von späten Gefäßverschlüssen und späten Thrombosen stark verringert, jedoch nicht vollständig verhindert.

Ortolani<sup>[125]</sup> erhält gleichwertig gute Ergebnisse in seiner Studie. Die Patienten bekamen Clopidogrel oder Ticlopidin für 6 bis 12 Monate nach Intervention mit  $\beta$ -Brachytherapie. Nach 7 Monaten zeigten 1,7% der Patienten eine späte Thrombose und 2,9% der Patienten hatten späte Gefäßverschlüsse. Eine Reintervention wurde bei 28,2% der Patienten durchgeführt, wobei nur 14,5% der Patienten klinisch symptomatisch waren. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde die Reintervention aufgrund der Angiographie beschlossen. Ob diese frühzeitige Intervention auch ein Grund für das geringere Auftreten von Gefäßverschlüssen und Thrombosen war, ist vorstellbar, jedoch noch nicht eindeutig geklärt.

In der vorgestellten Studie wurden die Patienten für 12 Monate nach Intervention mit 75mg Clopidogrel zusätzlich zu 100 mg ASS verabreicht. Insgesamt traten bei 5,8% der Patienten im Zeitraum des Follow-Up Gefäßverschlüsse auf.

#### V.4. Negatives Remodeling durch Brachytherapie

Die intravaskuläre Brachytherapie bewirkt Zelltod, Zellinaktivierung, eine Behinderung der Zellmigration, eine Unterdrückung des konstriktiven Gefäßumbaus und eine Blockierung der extrazellulären Matrixsynthese. IVUS-Untersuchungen haben gezeigt, dass Restenosen in ungestenteten Läsionen und später Lumenverlust in Referenzsegmenten von Läsionen ein Gleichgewicht zwischen arteriellem Remodeling und Hyperplasie der Neointima ist<sup>[136]</sup>. In der BERT-Studie<sup>[68]</sup> wurden de-novo-Läsionen mit  $\beta$ -Strahlen therapiert. Der Vergleich der Gefäßgrößen, Lumendiameter und Plaueflächen vom Zeitpunkt der Intervention und im Follow-Up zeigte keine Unterschiede. Dagegen entwickelte sich in einer zweiten Studie<sup>[69]</sup> im Läsionsbereich positives Remodeling. Der Gefäßdurchmesser vergrößerte sich etwa im gleichen Verhältnis wie sich die Plauelast erhöhte, der Lumendurchmesser blieb dadurch konstant.

Kay et al.<sup>[137]</sup> untersuchte in einer Studie das Remodeling nach Stentimplantation und folgender  $\beta$ -Brachytherapie mittels IVUS-Untersuchungen. Die 17 Patienten wurden nach sechs Monaten nachkontrolliert. Das Gefäßvolumen vergrößerte sich von  $258,9 \pm 73,6 \text{ mm}^3$  auf  $278,0 \pm 89,8 \text{ mm}^3$  ( $p=0,003$ ), auch das Plauevolumen vergrößerte sich signifikant, von  $130,3 \pm 34,2 \text{ mm}^3$  auf  $149,3 \pm 49,8 \text{ mm}^3$  ( $p=0,002$ ). Trotz des positiven Remodelings verkleinerte sich das Lumenvolumen von  $128,6 \text{ mm}^3$  auf  $121,8 \text{ mm}^3$  ( $p<0,05$ ). Die Intimahyperplasie blieb relativ gering ( $6,9 \text{ mm}^3$ ). Ähnliche Ergebnisse zeigen auch andere Studien<sup>[138]</sup>.

Eine Erklärung dieses Verhaltens ist, dass die Bestrahlung die Expression von Wachstumsfaktoren hemmt sowie die Proliferation von adventitiellen Myofibroblasten und die Produktion von  $\alpha$ -Aktin dieser Myofibroblasten verringert. Daher wird die Bildung einer Narbe um das Angioplastiegebiet herum verhindert und damit die Entstehung des negativen Remodelings<sup>[18]</sup>.

In der hier vorgestellten Studie kann man das positive Remodeling nicht beobachten. Der Gefäßdurchmesser der Läsion war nach der Brachytherapie durchschnittlich 4,3mm, im Follow-Up nach sechs Monaten betrug er auch noch 4,3 mm. Die Gefäßfläche verkleinerte sich sogar von  $16,5 \text{ mm}^2$  nach Therapie auf  $15,9 \text{ mm}^2$  im Follow-Up. Die Plauefläche verringerte sich leicht ( $8,6 \text{ mm}^2$  und  $8,0 \text{ mm}^2$ ). Diese Werte sind alle nicht signifikant, zeigen aber eine Tendenz in Richtung negatives Remodeling.

Die Stentfläche blieb gleich groß (8,0 mm<sup>2</sup> und 8,1 mm<sup>2</sup>), der Lumenverlust wurde nur durch Intimahyperplasie verursacht.

Eine mögliche Ursache wäre der hohe Dilatationsdruck bei der PCI. Die Patienten der vorliegenden Studie wurden mit einem durchschnittlichen Druck von 13,4 bar dilatiert, das durchschnittlich 5,8 Mal, bis ein ausreichend gutes Ergebnis im IVUS vorlag. Der hohe Druck kann eine akute Hypoxie in der Gefäßwand verursachen, was eine Strahlenresistenz des Gewebes zur Folge hätte. Des Weiteren schädigt die Bestrahlung die Vasa vasorum, was zu Mangelversorgungen des Gewebes mit Verzögerung und Hemmung von Reparaturvorgängen führt. Eine andere Erklärung wären Unregelmäßigkeiten der Dosisverteilung bei der Brachytherapie, verursacht durch stark kalziumhaltige Plaques in der Gefäßwand. Diese Plaques können stark die Reichweite der  $\beta$ -Strahlen hemmen und somit eine Unterdosierung der Adventitia verursachen<sup>[139]</sup>.

#### **V.5. Einsatz des IVUS bei der Brachytherapie**

Der Einsatz des IVUS in der interventionellen Kardiologie brachte wesentliche Erkenntnisse bzgl. der Pathophysiologie des akuten Koronarsyndroms und Fortschritte in der interventionellen Therapie. Die Möglichkeit detaillierter Darstellungen der Wandbeschaffenheiten der Gefäße erlaubt die Verwendung bei der Auswahl und Durchführung verschiedener interventioneller Verfahren, der Überprüfung postinterventioneller Resultate als Qualitätssicherung, der Evaluierung von angiographisch unsicheren Befunden oder der genauen Vermessung von Gefäßen und Gefäßmorphologien. So wurde der IVUS auch zur Untersuchung von Mechanismen und Ergebnissen bei der IVBT eingesetzt.

In einigen Studien wurde der IVUS zur Dosis-Berechnung der IVBT herangezogen. Die SCRIPPS-<sup>[56]</sup> und Gamma-1-Studien<sup>[53]</sup> nutzten die IVBT zur Behandlung der ISR. In beiden Studien wurde vor Applikation der Bestrahlung ein IVUS zur genauen Darstellung der Gefäßwand durchgeführt. Entlang der Läsion wurde in 1mm-Abständen die minimale und maximale Distanz der Adventitia zum IVUS-Katheter, welcher dem späteren Strahlenkatheter entspricht, ermittelt. Anhand dieser Angaben, einschließlich der Aktivität der Strahlerquelle, wurde die erforderliche Zeit der Bestrahlung berechnet, um eine Über- und Unterdosierung des Zielgewebes zu vermeiden. In der Gamma-1-Studie erfolgte nach acht Monaten das Follow-Up. IVUS-Untersuchungen ergaben

einen Zuwachs der Intimahyperplasie bei den bestrahlten Patienten von  $0,8 \pm 1,0 \text{ mm}^2$  und  $1,6 \pm 1,2 \text{ mm}^2$  bei den Placebo-Patienten,  $p=0,0065$ . In der SCRIPPS-Studie erfolgte das Follow-Up nach sechs Monaten. Der Zuwachs der Intimahyperplasie in der bestrahlten Gruppe lag bei  $0,7 \pm 0,9 \text{ mm}^2$  und in der Placebo-Gruppe bei  $2,2 \pm 1,8 \text{ mm}^2$ ,  $p=0,01$ . Die von Studiendesign vergleichbare WRIST-Studie<sup>[140]</sup> benutzte festgelegte Dosen von 15 Gy in einer Tiefe von 2 mm vom Strahlenkatheter entfernt bei Gefäßgrößen zwischen 3,0 und 4,0 mm. Im Follow-Up nach sechs Monaten war der Zuwachs der Intimahyperplasie in der bestrahlten Gruppe um  $0,7 \pm 1,7 \text{ mm}^2$  bzw. um  $3,3 \pm 2,2 \text{ mm}^2$  in der Placebo-Gruppe erfolgt,  $p < 0,0001$ .

In der vorgestellten Studie, in der die Bestrahlungsdosis anhand eines IVUS berechnet wurde, hatte sich die Intimahyperplasie während des sechsmonatigen Follow-Up um  $0,7 \pm 2,6 \text{ mm}^2$  vergrößert. In dem Beta-WRIST-Register<sup>[141]</sup> wurden die Patienten mit ISR mit einer festen Dosis von 20,6 Gy in einem Abstand von 1,0 mm von der Strahlenquelle bestrahlt. Im Follow-Up nach sechs Monaten vergrößerte sich die Intimahyperplasie um  $0,7 \pm 1,2 \text{ mm}^2$ .

Die Ergebnisse der Studien mit fester Dosis unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen der Studien mit IVUS-berechneten Bestrahlungsdosen. Es zeigte sich keine weitere Reduktion der Intimahyperplasie im Follow-Up. Der Einsatz des IVUS in der Berechnung der Bestrahlungsdosis scheint keine weiteren Vorteile zu bringen.

## V.6. Brachytherapie und medikamentenbeschichtete Stents

Wie bekannt, ist die Brachytherapie mittlerweile aus den Katheterlaboren verschwunden und wurde durch medikamentenbeschichtete Stents in der Therapie der ISR ersetzt.

Nachdem die ersten Studien über medikamentenbeschichtete Stents sehr gute Ergebnisse zeigten in der Behandlung der ISR<sup>[31, 142]</sup>, wurden im Jahr 2004 die ersten Studien veröffentlicht, in denen die Brachytherapie mit den medikamentenbeschichteten Stents verglichen wurde.

So verglich Radke et al.<sup>[143]</sup> Paclitaxel-beschichtete Stents mit der Brachytherapie in der Behandlung der ISR. Die Patientenpopulation war sehr klein, jeweils 25 Läsionen wurden in beiden Gruppen therapiert. Die Patienten wurden nach sechs Monaten angiographisch und nach 12 Monaten klinisch nachuntersucht. Nach sechs Monaten wurden bei 20% der DES-Gruppe und bei 16% der IVBT-Gruppe Restenosen

angiographisch festgestellt ( $p=1,0$ ). Der Lumendiameter nach der Intervention war in der DES-Gruppe größer als in der anderen Gruppe (2,54 mm und 2,29 mm,  $p=0,01$ ). Der Lumenverlust in beiden Gruppen war etwa gleich groß, so dass nach sechs Monaten die DES-Gruppe einen größeren Lumendiameter aufwies (2,10 mm und 1,75 mm,  $p=0,03$ ). Der Stenosegrad war damit 27% in der DES-Gruppe und 34% in der IVBT-Gruppe,  $p=0,05$ . Nach 12 Monaten mussten 2 Patienten (9%) der DES-Gruppe und 6 Patienten der IVBT-Gruppe (24%) im Zielgebiet revaskularisiert werden,  $p=0,25$ . Diese Studie zeigte bessere interventionelle Ergebnisse und geringeren späten Lumenverlust im Einsatz der DES als die Brachytherapie.

Der Gebrauch von Paclitaxel-beschichteten Stents zeigte in den TAXUS-Studien weiter gute Ergebnisse<sup>[31, 144, 145]</sup>. Die TAXUS V ISR-Studie<sup>[86]</sup> verglich Paclitaxel-beschichtete Stents ( $n=195$ ) mit der  $\beta$ -Brachytherapie ( $n=201$ ) in der Behandlung der ISR. Es bestanden keine Unterschiede bzgl. MACE in den neun Monaten des Beobachtungszeitraumes. Die Anzahl an Myokardinfarkten war in der DES-Gruppe 3,7%, in der IVBT-Gruppe 4,6%,  $p=0,63$ . Die Thromboserate in der DES-Gruppe lag bei 1,6%, in der IVBT-Gruppe 2,6%,  $p=0,72$ . Ein signifikanter Unterschied bestand allerdings in der Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes. Da zeigten die DES mit 12,0% eine hochsignifikante Verbesserung gegenüber der IVBT mit 23,7%,  $p=0,003$ . Die angiographische Auswertung der Zielläsion ergab einen Lumendiameter von durchschnittlich 1,99 mm in der DES-Gruppe und 1,55 mm in der IVBT-Gruppe,  $p<0,001$ .

Die SISR-Studie<sup>[87]</sup> benutzte Sirolimus-beschichtete Stents im Vergleich zur Brachytherapie. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit der TAXUS V ISR-Studie. Die Anzahl von MACE war nicht signifikant unterschiedlich. Das Zielgefäß musste nach IVBT bei 21,6% revaskularisiert werden und nur bei 10,8% der Patienten mit beschichteten Stents,  $p=0,008$ .

Diese hervorragenden Ergebnisse wurden noch unterstützt durch den Vergleich der anfallenden Kosten von medikamentenbeschichteten Stents mit der IVBT<sup>[146]</sup>. Die hohen Stentkosten wurden durch die höheren Personalkosten bei der Brachytherapie aufgewogen, jedoch zeigten sich die beschichteten Stents im Zeitraum nach der Intervention als kosteneffektiver, da sie eine geringere Anzahl an Revaskularisierungen und den damit anfallenden Folgekosten nach sich zogen als die IVBT.

Es ist bekannt, dass die späte Thrombose auch nach der Implantation nach solch einem Stent auftreten kann. Verschiedene Studien berichten von einer Rate zwischen

0,19<sup>[147]</sup> und 2,0%<sup>[148]</sup>. Während bei unbeschichteten Metallstents das Thromboserisiko sein Maximum nach sechs Monaten erreicht hat, tritt die späte Stentthrombose bei beschichteten Stents auch häufig noch nach über einem Jahr auf. Joner et al.<sup>[88]</sup> untersuchte in einer Studie 32 medikamentenbeschichtete Stents von 23 verstorbenen Patienten und verglich sie mit 36 unbeschichteten Stents von 25 Patienten. 14 Patienten (61%) hatten späte Stentthrombosen, bei der Kontrollgruppe 8%,  $p=0,0001$ . Obwohl die medikamentenbeschichteten Stents signifikant weniger Intimahyperplasie zeigten, waren diese mehr fibrinbelastet. Die unbeschichteten Stents hatten dagegen signifikant höhere Endothelialisierungen als die beschichteten Stents. Bei allen 14 Patienten mit später Stentthrombose befand sich eine verzögerte arterielle Heilung. Diese nur teilweise endothelisierten, fibrinreichen Stellen blieben potente thrombogene Stimuli. Der genaue Mechanismus der verzögerten Heilung ist bisher nur wenig geklärt. Obwohl Sirolimus und Paclitaxel die Bildung von Neointima reduzieren, indem sie die Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen behindern, beeinträchtigen sie zudem den normalen Heilungsprozess des verletzten Gefäßes.

Bis jetzt zeigten keine Studien, die De-novo-Stenosen behandelt haben, ein „catch-up“-Phänomen, wie es nach Brachytherapie auftrat. Stone et al.<sup>[149]</sup> analysierte neun doppelblinde Studien, in denen insgesamt 5261 Patienten entweder Sirolimus-beschichtete Stents implantiert bekamen, Paclitaxel-beschichtete Stents oder als Kontrollgruppe unbeschichtete Stents. Nach einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren traten bei zehn Patienten (1,2%) der Sirolimus-Gruppe Stentthrombosen auf, bei fünf Patienten (0,6%) in der Kontrollgruppe,  $p=0,20$ . In der Paclitaxel-Gruppe kam es bei 20 Patienten (1,3%) zu Stentthrombosen, bei 14 Patienten (0,9%) in der Kontrollgruppe,  $p=0,30$ . Bemerkenswert ist die Anzahl an Stentthrombosen im Zeitraum von einem Jahr nach Intervention und Follow-Up nach vier Jahren. In der Sirolimus-Gruppe traten bei 5 Patienten (0,6%) Stentthrombosen auf, in der Kontrollgruppe bei keinem Patienten ( $p=0,025$ ), in der Paclitaxel-Gruppe gab es 9 Stentthrombosen (0,7%), dagegen bei 2 Patienten in der Kontrollgruppe ( $p=0,028$ ). Trotzdem zeigten beide Gruppe nach 4 Jahren noch gute Ergebnisse bzgl. der Reinterventionsraten. Die Sirolimusgruppe musste im Zielgefäß bei 12,1% (102 Patienten) und die Paclitaxelgruppe bei 17,2% (272 Patienten) revaskularisiert werden. In den Kontrollgruppen lag diese Rate bei 27,5% bzw. 24,7%,  $p<0,001$ .

Die medikamentenbeschichteten Stents zeigten gute Wirkungen bei den bisherigen Patientenpopulationen. Die DIABETES-Studie<sup>[150]</sup> untersuchte die Wirksamkeit von Sirolimus-beschichteten Stents bzgl. der Restenoserate in de-novo-Stenosen. In die Studie wurden 160 Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen, wovon 80 Patienten mit dem Sirolimus-beschichteten Stent und 80 Patienten mit einem unbeschichteten Stent behandelt wurden. Nach 2 Jahren mussten bei 6 Patienten (7,7%) in der Sirolimus-Gruppe und bei 28 Patienten (35,0%) der Kontroll-Gruppe Revaskularisierungen im Bereich der Zielläsion durchgeführt werden,  $p < 0,0001$ . Eine Revaskularisierung aufgrund des Fortschreitens der Atherosklerose wurde bei 6 Patienten (7,7%) der Sirolimus-Gruppe und bei 8 Patienten der Kontroll-Gruppe (10,0%) durchgeführt,  $p = 0,7$ . Stentthrombosen traten in der Sirolimus-Gruppe bei 3 Patienten (3,8%) nach mehr als einem Jahr der Intervention nach Absetzen von Clopidogrel auf. In der Kontrollgruppe gab es 2 Fälle (2,6%) von Stentthrombosen, beide innerhalb eines Jahres nach der Intervention. Diese Studie ließ erkennen, dass der klinische Nutzen einer reduzierten Notwendigkeit der Revaskularisierung der medikamentenbeschichteten Stents auch noch nach einem Follow-Up von 2 Jahren bestand. Jedoch gab es noch eine deutliche Anzahl an Revaskularisierungen aufgrund von einer weiterhin andauernden Progression der Atherosklerose.

Die Meta-Analyse von 10 Studien, durchgeführt von C. Stettler et al.<sup>[151]</sup>, ergab ebenfalls, dass Diabetes mellitus ein Risikofaktor in der Zeit der medikamentenbeschichteten Stents blieb. Das Verhältnis der Inzidenzraten von der Gruppe der medikamentenbeschichteten Stents zu den Inzidenzen in der Gruppe der unbeschichteten Stents betrug in der Frage der ISR 0,1 (Sirolimus-Stents) bzw. 0,27 (Paclitaxel-Stents). Dabei lag das Inzidenzraten-Verhältnis bei den Nicht-Diabetikern mit Sirolimus-Stents bei 0,06, bei den Nicht-Diabetikern mit Paclitaxel-Stents bei 0,28. In der Diabetiker-Gruppe betrug das Inzidenzratenverhältnis 0,15 (Sirolimus) bzw. 0,18 (Paclitaxel). Das Verhältnis der Inzidenzraten bei den Revaskularisierungen der Zielläsionen beträgt bei den Nicht-Diabetikern 0,19 (Sirolimus) bzw. 0,35 (Tacrolimus), bei den Diabetikern 0,27 (Sirolimus) und 0,31 (Tacrolimus). Beide beschichteten Stents zeigten deutliche Abnahmen in der Anzahl der Revaskularisierungen und Restenosierungen in Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Es deuteten sich jedoch Unterschiede zwischen den Medikamenten an.



Es werden noch mehr Studien benötigt, die vor allem längere Beobachtungszeiträume enthalten, um die Überlegenheit der medikamentenbeschichteten Stents gegenüber der Brachytherapie zu beweisen. Auch in diesem eintretenden Fall hätte die IVBT weiterhin einige Vorteile gegenüber der medikamentenbeschichteten Stents. Da der Strahlenkatheter im Gefäß in unterschiedliche Positionen gebracht werden kann, um längere Stenosen oder mehrere Gefäße zu behandeln, kann diese Therapie kosteneffektiver sein als die Implantation mehrerer medikamentenbeschichteter Stents. Des Weiteren können Gefäße bestrahlt werden an Stellen, an denen es unmöglich ist Stents zu implantieren, wie sehr gewundene und gebogene Gefäße, sehr kleine Gefäße, bei Gefäßabgängen und Bifurkationen oder bei vorangegangenen Stentimplantationen. Auch kann die Bestrahlungsdosis bei Bedarf variiert werden und gegebenenfalls wiederholt werden. Jedoch sind die neueren DES sehr flexibel geworden, so dass sie auch in komplexen Läsionen zum Einsatz gebracht werden können.

Derzeit gibt es keine Vergleichsdaten im Langzeitverlauf über 60 Monate, jedoch scheint der DES der IVBT überlegen. Die bisherigen Studien zeigten im Kurzzeitverlauf deutliche Vorteile der DES bei vergleichbar kleinen Risiken (wie z.B. Stentthrombose). Zusätzlich können die erforderlichen logistischen, personellen und finanziellen Aufwände bei der IVBT deren Einsatz nicht mehr rechtfertigen.

## VI. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Ergebnisse einer monozentrischen Studie am Campus Benjamin Franklin der Charité Berlin über den Einsatz des IVUS bei der IVBT. In die Studie wurden im Zeitraum von Februar 2000 bis August 2004 insgesamt 242 Patienten mit In-Stent-Restenosen eingeschlossen, bei denen eine IVUS-kontrollierte PCI mit anschließender IVBT durchgeführt wurde. Die Patienten wurden bis zu sechs Jahre klinisch nachbeobachtet. Innerhalb der ersten sechs Monate nach Intervention wurde bei 84,3% der Patienten eine Rekoronarangiographie mit IVUS durchgeführt. In diesem Zeitraum mussten bei 25,2% der Patienten Reinterventionen im Zielgebiet aufgrund einer Restenose durchgeführt werden. Risikopatienten mit Diabetes mellitus oder mit kleinen Gefäßen hatten keine signifikant unterschiedlichen Reinterventionsraten zu den von Nichtrisikopatienten. Im Zeitraum des Langzeit-Follow-Up von sechs Jahren wurden bei 39,3% der Patienten Reinterventionen durchgeführt, insgesamt gab es 7 Todesfälle (2,9%), alle nicht therapieassoziiert. Auch nach dieser Zeit gab es keine signifikanten Unterschiede zu den Risikopatienten.

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 293 Patienten per IVUS untersucht. In 17,4% der Fälle bestanden Stent-Unterentfaltungen, obwohl durch die Koronarangiographie der Verdacht auf Intimahyperplasie erhoben wurde. Der Einsatz des IVUS erfolgte zur genauen Kontrolle des PCI-Ergebnisses und diente zur exakten Berechnung der erforderlichen Bestrahlungsdosis. Die Ergebnisse dieser Studie bzgl. der Anzahl der Reinterventionen wiesen keine weiteren Verbesserungen gegenüber Studien auf, die die Bestrahlungsdosis ohne IVUS festsetzten.

Diese Studie zeigt, dass die IVBT in einem erfahrenen Zentrum bei unselektionierten Patienten mit zum Teil komplexen Morphologien, langen Stenosen und kleinen Gefäßen vergleichbare Resultate gebracht werden wie unter den kontrollierten randomisierten Studien und Registern.

Der Vergleich der IVBT zu den DES macht die Überlegenheit der Stents deutlich. Bei vergleichbar kleinen Risiken sind die Verläufe bzgl. Reintervention deutlich besser. Obwohl es noch keine Langzeiterfahrungen mit den DES gibt, scheinen sie trotzdem als geeignetere Therapieoption bei ISR.

## VII. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	American College of Cardiology
ACIP	Multicenter-Studie: Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot trial
ACME	Studie: Angioplasty Compared to Medicine
ACVB	aorto-coronarvenöser Bypass
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
AVERT	Multicenter-Studie: Atorvastatin Versus Revascularization Treatment
BAAS	Studie: Balloon Angioplasty and Anticoagulation Study
BENESTENT	Studie: Belgium Netherlands Stent
BERT	Studie: Beta Energy Restenosis Trial
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DCA	direktionale koronare Atherektomie
DES	drug eluting stents – medikamentenbeschichtete Stents
d.h.	das heißt
DIABETES	Studie: Diabetes And Sirolimus Eluting Stent
dist.	distal
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
EVEREST	Studie: Evaluation of Endoluminal Radiation in Elective Stenting
INHIBIT	Studie: Intimal Hyperplasia Inhibition With Beta Instent Trial
ISR	In-Stent-Restenose
IVBT	intravaskuläre Brachytherapie
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	Lumen area = Lumenfläche
LD	Lumendiameter

## Abkürzungsverzeichnis

LIMA	linke Arteria mammaria interna
MACE	major adverse cardiac events
MASS	Studie: Medicine, Angioplasty or Surgery Study
max.	maximal
mind.	mindestens
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
MUSIC	Studie: Multicenter Ultrasound Stenting In Coronaries
n.s.	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
PCI	Perkutane koronare Intervention
prox.	proximal
Ref.	Referenz
RENO	Multicenter-Studie: Radiation in Europe With Novoste
RITA-2	Multicenter-Studie: Second Randomized Intervention Treatment of Angina
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RD1	Ramus diagonalis
RMS	Ramus marginalis
SCRIPPS	Studie: Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Post Stenting
SISR	Multicenter-Studie: Sirolimus-eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent-Restenosis
START	Multicenter-Studie: Stents And Radiation Therapy
STRESS	Studie: Stent Restenosis Study
TIMI	Thrombolysis in Myokardial Infarction
V. a.	Verdacht auf
VA	Gefäßfläche
WRIST	Studie: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial
z.B.	zum Beispiel

## VIII. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Deutschland
2. Pieper, L., et al., *[Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2005. **48**(12): p. 1374-82.
3. Davies, R.F., et al., *Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization*. Circulation, 1997. **95**(8): p. 2037-43.
4. Garas, S.M., P. Huber, and N.A. Scott, *Overview of therapies for prevention of restenosis after coronary interventions*. Pharmacology & Therapeutics, 2001. **92**(2-3): p. 165-78.
5. Glagov, S., et al., *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries*. N Engl J Med, 1987. **316**(22): p. 1371-5.
6. Gruntzig, A.R., A. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*. N Engl J Med, 1979. **301**(2): p. 61-8.
7. Holmes, D.R., Jr., et al., *Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute*. Am J Cardiol, 1984. **53**(12): p. 77C-81C.
8. Mehran, R., et al., *Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 1996. **78**(6): p. 618-22.
9. Serruys, P.W., 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. **331**(8): p. 489-95.
10. Fischman, D.L., 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. **331**(8): p. 496-501.
11. Riessen, R., et al., *Distribution of hyaluronan during extracellular matrix remodeling in human restenotic arteries and balloon-injured rat carotid arteries*. Circulation, 1996. **93**(6): p. 1141-7.
12. Karsch, K.R., et al., *Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of Restenosis After PTCA, Early Administration of Reviparin in a*

- Double-Blind Unfractionated Heparin and Placebo-Controlled Evaluation.* J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(6): p. 1437-43.
13. Hoffmann, R., et al., *Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study.* Circulation, 1996. **94**(6): p. 1247-54.
  14. Kuntz, R.E., et al., *Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy.* J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(1): p. 15-25.
  15. Dorn, G.W., 2nd, *Role of thromboxane A2 in mitogenesis of vascular smooth muscle cells.* Agents Actions Suppl, 1997. **48**: p. 42-62.
  16. Pakala, R., J.T. Willerson, and C.R. Benedict, *Effect of serotonin, thromboxane A2, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation.* Circulation, 1997. **96**(7): p. 2280-6.
  17. Ward, M.R., et al., *Low blood flow after angioplasty augments mechanisms of restenosis: inward vessel remodeling, cell migration, and activity of genes regulating migration.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(2): p. 208-13.
  18. Waksman, R., et al., *Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries.* Circulation, 1997. **96**(6): p. 1944-52.
  19. Pickering, J.G., C.M. Ford, and L.H. Chow, *Evidence for rapid accumulation and persistently disordered architecture of fibrillar collagen in human coronary restenosis lesions.* Am J Cardiol, 1996. **78**(6): p. 633-7.
  20. Kastrati, A., et al., *Predictive factors of restenosis after coronary stent placement.* J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1428-36.
  21. Klugherz, B.D., et al., *Predictors of clinical outcome following percutaneous intervention for in-stent restenosis.* Am J Cardiol, 2000. **85**(12): p. 1427-31.
  22. Takebayashi, H., et al., *Restenosis due to underexpansion of sirolimus-eluting stent in a bifurcation lesion.[see comment].* Catheterization & Cardiovascular Interventions, 2003. **60**(4): p. 496-9.
  23. Kastrati, A., et al., *Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement.* Am J Cardiol, 1999. **83**(12): p. 1617-22.
  24. Strauss, B.H., et al., *Relative risk analysis of angiographic predictors of restenosis within the coronary Wallstent.* Circulation, 1991. **84**(4): p. 1636-43.

25. Safian, R.D., et al., *Initial success and long-term follow-up of percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic total occlusions versus conventional stenoses*. Am J Cardiol, 1988. **61**(14): p. 23G-28G.
26. Stone, G.W., et al., *Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part II*. Circulation, 2005. **112**(16): p. 2530-7.
27. Violaris, A.G., et al., *Role of angiographically identifiable thrombus on long-term luminal renarrowing after coronary angioplasty: a quantitative angiographic analysis*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 889-97.
28. Platko, W.P., et al., *Percutaneous transluminal angioplasty of saphenous vein graft stenosis: long-term follow-up*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(7): p. 1645-50.
29. Piana, R.N., et al., *Palmaz-Schatz stenting for treatment of focal vein graft stenosis: immediate results and long-term outcome*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(6): p. 1296-304.
30. Akiyama, T., et al., *Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: a comparison with coronary stenting of large vessels*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6): p. 1610-8.
31. Degertekin, M., et al., *Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(2): p. 184-9.
32. Iakovou, I., et al., *Optimal final lumen area and predictors of target lesion revascularization after stent implantation in small coronary arteries*. Am J Cardiol, 2003. **92**(10): p. 1171-6.
33. Bossi, I., et al., *In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(6): p. 1569-76.
34. Kuntz, R.E., et al., *The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting*. Circulation, 1992. **86**(6): p. 1827-35.
35. Serruys, P.W., et al., *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. **34**(4): p. 1067-74.
36. Mehran, R., et al., *Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1872-8.

37. Mahdi, N.A., et al., *Directional coronary atherectomy for the treatment of Palmaz-Schatz in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 1998. **82**(11): p. 1345-51.
38. Dietz, U., et al., *Angiographic analysis of immediate and long-term results of PTCR vs. PTCA in complex lesions (COBRA study)*. Catheter Cardiovasc Interv, 2001. **53**(3): p. 359-67.
39. Mehran, R., et al., *Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone*. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2183-9.
40. Goldberg, S.L., et al., *Rotational atherectomy or balloon angioplasty in the treatment of intra-stent restenosis: BARASTER multicenter registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2000. **51**(4): p. 407-13.
41. Koster, R., et al., *Six-month clinical and angiographic outcome after successful excimer laser angioplasty for in-stent restenosis*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(1): p. 69-74.
42. Meurice, T., et al., *Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2001. **357**(9265): p. 1321-4.
43. Poon, M., et al., *Trapidil inhibits monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage accumulation after balloon arterial injury in rabbits*. Lab Invest, 1999. **79**(11): p. 1369-75.
44. Serruys, P.W., et al., *The TRAPIST Study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound*. Eur Heart J, 2001. **22**(20): p. 1938-47.
45. Holmes, D., et al., *The PRESTO (Prevention of restenosis with tranilast and its outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial*. Am Heart J, 2000. **139**(1 Pt 1): p. 23-31.
46. Silber, S., et al., *Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal, 2005. **26**(8): p. 804-47.
47. Schomig, A., et al., *A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents*. N Engl J Med, 1996. **334**(17): p. 1084-9.



48. Serruys, P.W., et al., *A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial*. Eur Heart J, 1999. **20**(1): p. 58-69.
49. vom Dahl, J., et al., *Clinical and angiographic predictors of recurrent restenosis after percutaneous transluminal rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 1999. **83**(6): p. 862-7.
50. Arjomand, H., et al., *Percutaneous coronary intervention: historical perspectives, current status, and future directions*. American Heart Journal, 2003. **146**(5): p. 787-96.
51. vom Dahl, J., 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. **105**(5): p. 583-8.
52. Shiran, A., et al., *Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study*. Circulation, 1998. **98**(3): p. 200-3.
53. Mintz, G.S., et al., *Effect of intracoronary gamma-radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study*. Circulation, 2000. **102**(24): p. 2915-8.
54. Bhargava, B., et al., *Serial volumetric intravascular ultrasound analysis of the efficacy of beta irradiation in preventing recurrent in-stent restenosis*. American Journal of Cardiology, 2000. **85**(5): p. 651-3.
55. King, S.B., 3rd, et al., *Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT)*. Circulation, 1998. **97**(20): p. 2025-30.
56. Teirstein, P.S., et al., *Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting*. N Engl J Med, 1997. **336**(24): p. 1697-703.
57. Leon, M.B., et al., *Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting*. N Engl J Med, 2001. **344**(4): p. 250-6.
58. Raizner, A.E., et al., *Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT)*. Circulation, 2000. **102**(9): p. 951-8.
59. Waksman, R., et al., *Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis*. Circulation, 2000. **101**(16): p. 1895-8.

60. Waksman, R., 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. **107**(13): p. 1744-9.
61. Waksman, R., *Vascular brachytherapy: applications in the era of drug-eluting stents*. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2002. **3 Suppl 5**: p. S23-30.
62. Suntharalingam, M., et al., *Clinical and angiographic outcomes after use of 90Strontium/90Yttrium beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the Stents and Radiation Therapy 40 (START 40) registry*. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2002. **52**(4): p. 1075-82.
63. Gruberg, L., et al., *The effect of intracoronary radiation for the treatment of recurrent in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. **39**(12): p. 1930-6.
64. Moses, J.W., N. Kipshidze, and M.B. Leon, *Perspectives of drug-eluting stents: the next revolution*. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2002. **2**(3): p. 163-72.
65. Ahmed, J.M., et al., *Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intracoronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in very long, diffuse, in-stent restenosis lesions*. *Circulation*, 2001. **104**(8): p. 856-9.
66. Ajani, A.E., et al., *The impact of lesion length and reference vessel diameter on angiographic restenosis and target vessel revascularization in treating in-stent restenosis with radiation*. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(8): p. 1290-6.
67. Ajani, A.E., et al., *Impact of intracoronary radiation on in-stent restenosis involving ostial lesions*. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*, 2003. **58**(2): p. 175-80.
68. Meerkin, D., et al., *Effects of intracoronary beta-radiation therapy after coronary angioplasty: an intravascular ultrasound study*. *Circulation*, 1999. **99**(13): p. 1660-5.
69. Sabate, M., et al., *Geometric vascular remodeling after balloon angioplasty and beta-radiation therapy: A three-dimensional intravascular ultrasound study*. *Circulation*, 1999. **100**(11): p. 1182-8.

70. Amols, H.I., et al., *Dosimetric considerations for catheter-based beta and gamma emitters in the therapy of neointimal hyperplasia in human coronary arteries*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(4): p. 913-21.
71. Brenner, D.J., R.C. Miller, and E.J. Hall, *The radiobiology of intravascular irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. **36**(4): p. 805-10.
72. Waksman, R., et al., *Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1533-9.
73. Waksman, R., et al., *Intracoronary low-dose beta-irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model*. Circulation, 1995. **92**(10): p. 3025-31.
74. Geiger, M.H., et al., *High-dose intracoronary irradiation after de novo stent implantation results of the EVEREST (Evaluation of Endoluminal Radiation in Elective Stenting) trial*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(1): p. 9-15.
75. Cheneau, E., et al., *Impact of radiation dose on late clinical outcome after intracoronary radiation therapy: three-year follow-up of Long WRIST*. Catheterization & Cardiovascular Interventions, 2004. **62**(3): p. 318-22.
76. Condado, J.A., et al., *Two-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy*. Cardiovascular Radiation Medicine, 1999. **1**(1): p. 30-5.
77. Costa, M.A., et al., *Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy.[see comment]*. Circulation, 1999. **100**(8): p. 789-92.
78. Waksman, R., et al., *Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2000. **36**(1): p. 65-8.
79. Cheneau, E., et al., *Time course of stent endothelialization after intravascular radiation therapy in rabbit iliac arteries*. Circulation, 2003. **107**(16): p. 2153-8.
80. Waksman, R., 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. **106**(7): p. 776-8.
81. Serruys, P.W., et al., *Intracoronary beta-radiation to reduce restenosis after balloon angioplasty and stenting; the Beta Radiation In Europe (BRIE) study.[see comment]*. European Heart Journal, 2002. **23**(17): p. 1351-9.

82. Grise, M.A., et al., *Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial*. *Circulation*, 2002. **105**(23): p. 2737-40.
83. Sabate, M., et al., *Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy*. *Circulation*, 2000. **101**(21): p. 2467-71.
84. Kay, I.P., et al., *The pattern of restenosis and vascular remodelling after cold-end radioactive stent implantation.[see comment]*. *European Heart Journal*, 2001. **22**(15): p. 1311-7.
85. Kay, I.P., et al., *Outcome from balloon induced coronary artery dissection after intracoronary beta radiation*. *Heart*, 2000. **83**(3): p. 332-7.
86. Stone, G.W., et al., *Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial*. *JAMA*, 2006. **295**(11): p. 1253-63.
87. Holmes, D.R., Jr., et al., *Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial*. *JAMA*, 2006. **295**(11): p. 1264-73.
88. Joner, M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(1): p. 193-202.
89. Bom, N., C.T. Lancee, and F.C. Van Egmond, *An ultrasonic intracardiac scanner*. *Ultrasonics*, 1972. **10**(2): p. 72-6.
90. Siegel, R.J., et al., *Histopathologic correlation of the three-layered intravascular ultrasound appearance of normal adult human muscular arteries*. *Am Heart J*, 1993. **126**(4): p. 872-8.
91. Hausmann, D., et al., *The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations*. *Circulation*, 1995. **91**(3): p. 623-30.
92. Hodgson, J.M., et al., *Drug-eluting stent task force: final report and recommendations of the working committees on cost-effectiveness/economics, access to care, and medicolegal issues*. *Catheterization & Cardiovascular Interventions*, 2004. **62**(1): p. 1-17.
93. Batkoff, B.W. and D.T. Linker, *Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996. **38**(3): p. 238-41.
94. Erbel, R., et al., *Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris*. *Eur Heart J*, 1996. **17**(6): p. 880-9.

95. Nissen, S.E., et al., *Intravascular ultrasound of the coronary arteries: current applications and future directions*. Am J Cardiol, 1992. **69**(20): p. 18H-29H.
96. Mintz, G.S., et al., *Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations*. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(7): p. 1479-85.
97. Stone, G.W., et al., *Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial*. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. Circulation, 1997. **95**(8): p. 2044-52.
98. Colombo, A., et al., *Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance*. Circulation, 1995. **91**(6): p. 1676-88.
99. Karrillon, G.J., et al., *Intracoronary stent implantation without ultrasound guidance and with replacement of conventional anticoagulation by antiplatelet therapy. 30-day clinical outcome of the French Multicenter Registry*. Circulation, 1996. **94**(7): p. 1519-27.
100. Mintz, G.S., et al., *American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1478-92.
101. Sheris, S.J., M.R. Canos, and N.J. Weissman, *Natural history of intravascular ultrasound-detected edge dissections from coronary stent deployment*. Am Heart J, 2000. **139**(1 Pt 1): p. 59-63.
102. Ahmed, J.M., et al., *Safety of intracoronary gamma-radiation on uninjured reference segments during the first 6 months after treatment of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study*. Circulation, 2000. **101**(19): p. 2227-30.
103. Kornowski, R., et al., *Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study*. Circulation, 1997. **95**(6): p. 1366-9.
104. Fussl, R., et al., *[Type and extent of vascular remodeling in significant coronary lesions: An intravascular ultrasound study]*. Z Kardiol, 1999. **88**(10): p. 780-7.
105. Urban, P., et al., *A multicentre European registry of intraluminal coronary beta brachytherapy*. Eur Heart J, 2003. **24**(7): p. 604-12.

106. Roguelov, C., et al., *Clinical outcome following combination of cutting balloon angioplasty and coronary beta-radiation for in-stent restenosis: a report from the RENO registry*. J Invasive Cardiol, 2003. **15**(12): p. 706-9.
107. Lee, M.S., et al., *Cutting balloon angioplasty*. J Invasive Cardiol, 2002. **14**(9): p. 552-6.
108. Izumi, M., et al., *Final results of the CAPAS trial*. Am Heart J, 2001. **142**(5): p. 782-9.
109. Popma, J.J., et al., *Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis*. Circulation, 2002. **106**(9): p. 1090-6.
110. Tuli, A., et al., *Debulking for in-stent restenosis in the brachytherapy era: does it still have a role?* J Invasive Cardiol, 2003. **15**(4): p. 209-12.
111. Waksman, R., et al., *Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9306): p. 551-7.
112. Waksman, R., et al., *Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis*. Circulation, 2000. **101**(18): p. 2165-71.
113. Ajani, A.E., et al., *Three-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. Original WRIST. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial*. Cardiovascular Radiation Medicine, 2001. **2**(4): p. 200-4.
114. Teirstein, P.S., et al., *Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial*. Circulation, 2000. **101**(4): p. 360-5.
115. Waksman, R., et al., *Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis*. Circulation, 2004. **109**(3): p. 340-4.
116. Naber, C.K., et al., *Intracoronary brachytherapy, a promising treatment option for diabetic patients: Results from a European multicenter registry (RENO)*. Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **61**(2): p. 173-8.
117. Coen, V., et al., *Reno, a European postmarket surveillance registry, confirms effectiveness of coronary brachytherapy in routine clinical practice*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. **55**(4): p. 1019-26.
118. Abizaid, A., et al., *The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(3): p. 584-9.

119. Schofer, J., et al., *Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(6): p. 1554-9.
120. Moustapha, A., et al., *Percutaneous and surgical interventions for in-stent restenosis: long-term outcomes and effect of diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(7): p. 1877-82.
121. Faries, P.L., et al., *Human vascular smooth muscle cells of diabetic origin exhibit increased proliferation, adhesion, and migration*. J Vasc Surg, 2001. **33**(3): p. 601-7.
122. Moreno, P.R., et al., *Tissue characteristics of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in diabetic patients*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(4): p. 1045-9.
123. Teirstein, P.S., et al., *A subgroup analysis of the Scripps Coronary Radiation to Inhibit Proliferation Poststenting Trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **42**(5): p. 1097-104.
124. Moses, J.W., et al., *Effect of catheter-based iridium-192 gamma brachytherapy on the added risk of restenosis from diabetes mellitus after intervention for in-stent restenosis (subanalysis of the GAMMA I Randomized Trial)*. Am J Cardiol, 2002. **90**(3): p. 243-7.
125. Ortolani, P., et al., *Predictors of <sup>32</sup>P beta brachytherapy failure in patients with high-risk in-stent restenosis*. Cardiovasc Radiat Med, 2004. **5**(2): p. 77-83.
126. Desmet, W., I. De Scheerder, and J. Piessens, *Limited value of exercise testing in the detection of silent restenosis after successful coronary angioplasty*. Am Heart J, 1995. **129**(3): p. 452-9.
127. Breeman, A. and P.W. Serruys, *Indications for routine heart-catheterization after CABG and PTCA*. Int J Card Imaging, 1993. **9 Suppl 1**: p. 71-6.
128. Hecht, H.S., et al., *Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(3): p. 670-7.
129. Ruygrok, P.N., et al., *Does angiography six months after coronary intervention influence management and outcome? Benestent II Investigators*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(5): p. 1507-11.

130. ten Berg, J.M., et al., *Influence of planned six-month follow-up angiography on late outcome after percutaneous coronary intervention: a randomized study.* J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(4): p. 1061-9.
131. Ruygrok, P.N., et al., *Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention.* Circulation, 2001. **104**(19): p. 2289-94.
132. Weintraub, W.S., et al., *Long-term clinical follow-up in patients with angiographic restudy after successful angioplasty.* Circulation, 1993. **87**(3): p. 831-40.
133. Smith, S.C., Jr., et al., *ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty).* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(8): p. 2215-39.
134. Farb, A., et al., *Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans.* Circulation, 2003. **108**(14): p. 1701-6.
135. Waksman, R., 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. **103**(19): p. 2332-5.
136. Mintz, G.S., N.J. Weissman, and P.J. Fitzgerald, *Intravascular ultrasound assessment of the mechanisms and results of brachytherapy.* Circulation, 2001. **104**(11): p. 1320-5.
137. Kay, I.P., et al., *Positive geometric vascular remodeling is seen after catheter-based radiation followed by conventional stent implantation but not after radioactive stent implantation.* Circulation, 2000. **102**(12): p. 1434-9.
138. Munoz, J.S., et al., *Intracoronary brachytherapy. Treatment of in-stent restenosis with the Beta-Cath system. Initial experience in Latin America.* Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2004. **83**(1): p. 63-8; 57-62.
139. Jones, B., *Intracoronary artery radiation.* Br J Radiol, 1999. **72**(863): p. 1033-6.
140. Ahmed, J.M., et al., *Serial intravascular ultrasound analysis of edge recurrence after intracoronary gamma radiation treatment of native artery in-stent restenosis lesions.* Am J Cardiol, 2001. **87**(10): p. 1145-9.



141. Bhargava, B., et al., *Serial volumetric intravascular ultrasound analysis of the efficacy of beta irradiation in preventing recurrent in-stent restenosis*. Am J Cardiol, 2000. **85**(5): p. 651-3, A10.
142. Sousa, J.E., et al., *Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 24-7.
143. Radke, P.W., et al., *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. **25**(11): p. 920-5.
144. Serruys, P.W., et al., *Vascular responses at proximal and distal edges of paclitaxel-eluting stents: serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS II trial*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 627-33.
145. Stone, G.W., et al., *One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial*. Circulation, 2004. **109**(16): p. 1942-7.
146. Reynolds, M.R., et al., *Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents compared with vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis*. Am Heart J, 2007. **154**(6): p. 1221-7.
147. Urban, P., et al., *Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry*. Circulation, 2006. **113**(11): p. 1434-41.
148. Windecker, S., et al., *Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization.[see comment]*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(7): p. 653-62.
149. Stone, G.W., et al., *Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents*. N Engl J Med, 2007. **356**(10): p. 998-1008.
150. Jimenez-Quevedo, P., et al., *Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial*. Eur Heart J, 2007. **28**(16): p. 1946-52.
151. Stettler, C., et al., *Efficacy of drug eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: indirect comparison of controlled trials*. Heart, 2006. **92**(5): p. 650-7.

## **Danksagung**

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Matthias Pauschinger für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Med. Klinik II, Kardiologie und Pulmologie, Charité Berlin, Campus Benjamin Franklin durchführen zu können und dem Herzkatheter-Team für deren Hilfe und Unterstützung bei der Datenerfassung.

Herrn Dr. Sebastian Spencker möchte ich ganz herzlich für die Betreuung dieser Arbeit danken. Seine engagierte und kompetente Hilfestellung bei Fragen und Problemen wie auch die vielen fachlichen Anregungen und Diskussionen ermöglichten mir optimale Arbeitsbedingungen.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Lösung sämtlicher Grafik- und Layoutprobleme bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich Raik Blasius.

Meiner Familie danke ich für die ständige motivierende Unterstützung und fürs kritische Korrekturlesen.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, Birgit Meybaum erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Intravaskulärer Ultraschall bei Brachytherapie von In-Stent-Restenosen in Koronararterien selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

08.12.2009

.....

Unterschrift