

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik I -Innenstadt  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**5 Jahres Follow- Up der Instent- Restenoserate nach intrakoronarer  
Brachytherapie mit Sr-90/Y-90**

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Jan Herbst  
aus  
Tübingen  
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Schiele

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Prof. h.c. Colin Vicol  
Prof. Dr. med. Stefan Dresel

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2021

# Inhalt

- 1 Einleitung
  - 1.1 Atherosklerose
    - 1.1.1 Definition der Atherosklerose
    - 1.1.2 Pathogenese der Atherosklerose
  - 1.2 KHK
    - 1.2.1 Definition der KHK
    - 1.2.2 Prävalenz der KHK
    - 1.2.3 Äthiologie der KHK
    - 1.2.4 Pathogenese der KHK
    - 1.2.5 Konservative Therapie der KHK
    - 1.2.6 Invasive Therapie der KHK, die PTCA
      - 1.2.6.1 Durchführung der PTCA
      - 1.2.6.2 Komplikationen der PTCA
        - 1.2.6.2.1 Akute Komplikationen der PTCA
        - 1.2.6.2.2 Chronische Komplikationen der PTCA
  - 1.3 Problematik der Restenosierungen
    - 1.3.1 Entstehung der Restenose
    - 1.3.2 Therapie der Restenose
  - 1.4 Der Stent als Lösung des Restenoseproblems
  - 1.5 Problem In-Stent-Restenose
    - 1.5.1 Pathophysiologie der In-Stent-Restenose
  - 1.6 Die Brachytherapie zur Prävention der Intimahyperplasie
    - 1.6.1 Geschichtliches der Brachytherapie
    - 1.6.2 Physikalische Grundlagen der Brachytherapie
  - 1.7 Ziel der Arbeit

- 2 Material und Methoden
  - 2.1 Novoste™ Beta-Cath™-System
  - 2.2 Patienten
  - 2.3 Die Prozedur der Angioplastie
    - 2.3.1 Cutting Balloon
    - 2.3.2 Durchführung der Angioplastie
    - 2.3.3 Die Verfahren der Angioplastie
    - 2.3.4 Charakteristika der Ballondilatation
    - 2.3.5 Charakteristika der Bestrahlung
    - 2.3.6 Durchführung der Brachytherapie
    - 2.3.7 Postinterventionelle Weiterbehandlung
  - 2.4 Patientendaten
    - 2.4.1 Einschlusskriterien
    - 2.4.2 Ausschlusskriterien
    - 2.4.3 Das Interview mit den Patienten beinhaltete folgende Punkte
  - 2.5 Statistik
- 3 Ergebnisse
  - 3.1 Patientenkollektiv
    - 3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung
    - 3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren
    - 3.1.3 Grad der Ausprägung der Koronaren Herzerkrankung
  - 3.2 Die Restenosen der Patientenpopulation
    - 3.2.1 Anzahl der Restenosierungen
    - 3.2.2 Lokalisation der In-Stent-Restenose
    - 3.2.3 Charakteristika der Restenosen
  - 3.3 Die Beschwerdesymptomatik Angina Pectoris und Dyspnoe
    - 3.3.1 Angina Pectoris Beschwerdesymptomatik der Studienpopulation
    - 3.3.2 Dyspnoe im Rahmen der Herzinsuffizienz
  - 3.4 Follow up
  - 3.5 Die Komplikationen in der Nachbeobachtungsphase
    - 3.5.1 Die Ziel-Gefäß-Revaskularisierungen (TVR)
    - 3.5.2 Die Ziel-Läsions-Revaskularisierung (TLR)
    - 3.5.3 Die Major adverse cardiac events (MACEs)
    - 3.5.4 Gesamtüberlebensrate

## 4 Diskussion

### 4.1 Therapie der ISR

4.1.1 Medikamentenbeschichtete Stents (DES) für die Therapie der ISR

4.1.2 Medikamentenbeschichtete Ballons (DEB) als alternative Therapie der ISR

4.1.3 Scaffolds als Therapie der koronaren ISR

4.1.4 Medikamentenbeschichtete Scaffolds als Therapieoption der ISR

### 4.2 DES und DEB als Goldstandard

### 4.3 Fazit

## 5 Zusammenfassung

## 6 Literaturverzeichnis

## 7 Danksagung

## Abkürzungsverzeichnis:

LDL	Low-density-Lipoprotein
mo-LDL	minimal oxidierte Low-density-Lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
HDL	High-density-Lipoprotein
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
kPa	Kilopascal
ISR	In-Stent-Restenose
BMS	Bare Metal Stent
PDGF	Plateled-derived growth factor
βFGF	basic fibroblast growth factor
IGF	Insulin like growth factor
TGF-β	transforming growth factor
TLR	target lesion revascularisation
TVR	target vessel revascularisation
MACE	major adverse cardiac event
Sr90	Strontium 90
Y90	Yttrium 90
Gy	Grey
RD	Referenzdurchmesser
BD	Ballondurchmesser
dG	dilatierter Gefäßabschnitt
NYHA	New York Heart Association
CCS	Canadian Cardiovascular Society
ASS	Acetylsalicylsäure
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
DES	Drug Eluting Stent
DEB	Drug Eluting Balloon
PEB	Paclitaxel Eluting Balloon
EES	Everolimus Eluting Balloon
MAE	Major Adverse Events
PEPCAD	Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease

SISR- Trial	Sirolimus Eluting Stent vs. Vascular Brachytherapie for in-Stent Restenosis- Trail
RCX	Ramus circumflexus
RCA	Right coronary artery
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
Gy	Gray
Atm	physikalische Atmosphäre

## Abbildungsverzeichnis

- 1 Zeitlicher Verlauf der Restenosierung
- 2 In-Stent Restenose, mikroskopische Abbildung eines Koronargefäßes
- 3 Novoste Beta-Cath™-System Afterloadinggerät
- 4 Eine Strahlenquelle, welche mit Goldmarkierungen im Röntgenbild sichtbar wird
- 5a Die Restenose im Stent
- 5b Dilatation der In-Stent Restenose mittels eines Ballons
- 5c Bestrahlung des dilatierten Stentareals mit einer Beta-Strahlenquelle
- 6 Schematische Darstellung des Pullback-Verfahrens
- 7 Kaplan-Mayer Kurve, Überleben ohne Reintervention am Zielgefäß
- 8 Kaplan-Mayer Kurve, Überleben ohne Reintervention der Zielläsion
- 9 Kaplan-Mayer Kurve, Überleben ohne MACEs
- 10 Kaplan-Mayer Kurve, Überlebensrate

## Tabellen- und Diagrammverzeichnis

- 1 Zeitliche Trends der Sterblichkeit an koronarer Herzerkrankung je 100 000 Einwohner nach Geschlecht in Deutschland 2003
- 2 Risikofaktoren der KHK
- 3 Art der Angioplastie
- 4 Charakteristika der Angioplastie und der Bestrahlung
- 5 Bestrahlungsplan mit dem Novoste Beta-Cath™
- 6 Länge der Strahlenquelle bezogen auf die Länge des zu bestrahlenden Gefäßabschnitts
- 7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Patientenkollektiv
- 8 Niereninsuffizienz im Patientenkollektiv
- 9 Ausprägung der KHK
- 10 Anzahl der Restenosen
- 11 Lokalisation der Restenosen bezogen auf das Gefäß
- 12 Angina Pectoris Beschwerden nach CCS Klassifikation
- 13 Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation
- 14 Rate der TVR 6 - 60 Monate
- 15 Rate der TLR 6 - 60 Monate
- 16 Rate der MACEs, Tod, Myokardinfarkt und TVR 6 - 60 Monate

## **1 Einleitung**

### **1.1 Atherosklerose**

#### **1.1.1 Definition der Atherosklerose**

Die Atherosklerose wird definiert als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia. (60)

#### **1.1.2 Pathogenese der Atherosklerose**

In unserer industrialisierten Welt ist die Atherosklerose die führende Todesursache. Nicht zuletzt sind unsere üppige Lebensweise und die damit vergesellschafteten Risikofaktoren für das Anführen der Liste der Todesursachen verantwortlich. (20)

Innerhalb der Risikofaktoren wird noch einmal zwischen Risikofaktoren der ersten und der zweiten Ordnung unterschieden. Zu den Risikofaktoren erster Ordnung gehören: Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypertonie, Alter und Geschlecht. Zu denen der zweiten Ordnung gehören: Stress, Bewegungsmangel, allgemeine Adipositas, hormonelle Faktoren, sowie die Hyperurikämie. (60)

All diese Risikofaktoren führen zu einem vermehrten Vorkommen atherosklerotischer Veränderungen der Gefäße.

Diese Veränderungen entwickeln sich in der Regel über Jahre und das in verschiedenen Perioden: Perioden raschen Wachstums werden von Ruheperioden unterbrochen (20). Die Wachstumsperioden sind gekennzeichnet durch verschiedene Phasen, welche das Entstehen von atherosklerotischen Plaques charakterisieren. In der ersten Phase, der „initialen Phase“, strömen Lipoproteine in die Intima der Gefäßwand ein. Diese sind meist LDL. Durch den Einfluss der 12/15-Lipoxygenase der Endothelzellen wird das LDL mit Sauerstoff oxyniert und es entsteht das mo-LDL. In der darauffolgenden Phase, der „inflammatorischen Phase“, akkumulieren diese mo-LDL. Durch diesen Reiz produzieren die Endothelzellen Chemokine, welche die Einwanderung von Monozyten aus dem Blut und das Umwandeln dieser in Makrophagen fördern. Die Makrophagen nehmen nun die mo-LDL auf und werden in der Phase der Schaumzellbildung zu lipidspeichernden Makrophagen, sogenannten Schaumzellen. Diese akkumulieren in der Intima und gehen sukzessive zugrunde. Zurück bleiben eine Menge freier Lipide. In der Phase der „Bildung fibröser Plaques“ strömen zahlreiche Lymphozyten ein, die mitunter eine entzündliche Reaktion des

entstandenen Lipidplaques induzieren. Durch die Entzündung werden glatte Muskelzellen zum Einwandern und Proliferieren angeregt. Es entsteht die fibröse Plaque. Da glatte Muskelzellen in ihrer Produktion von extrazellulärer Matrix durch die Entzündung gehemmt werden, entsteht in der Phase des „komplizierten Plaques“ eine zunehmend instabile Matrix, welche die Gefahr der Ulzeration in sich trägt. Rupturiert dieses Plaque, kann sich durch die Freisetzung von tissue-factor ein Thrombus bilden, der einen Gefäßverschluss zur Folge haben kann. (20)

Die Atherosklerose ist eine generalisierte Erkrankung und kann in verschiedenen Abschnitten des arteriellen Gefäßbettes vorkommen.

Sie kann sich im peripheren Kreislauf manifestieren, was zu einer Claudicatio intermittens führen kann. Sie kann in hirnersorgenden Gefäßen vorkommen, wo sie eine Ischämie von Hirnabschnitten bis hin zum Apoplex auslösen kann. Auch die Koronargefäße sind eine Prädilektionsstelle atherosklerotischer Veränderungen. Hieraus kann das Bild einer koronaren Herzkrankheit resultieren. (20)

## **1.2 Koronare Herzkrankheit (KHK)**

### **1.2.1 Definition der KHK**

Der Begriff koronare Herzkrankheit umfasst alle morphologisch oder funktionell fassbaren stenosierenden Erkrankungen der Koronargefäße, die zu einer unzureichenden Blutversorgung des Myokards führen. (60)

### **1.2.2 Prävalenz der KHK**

Die koronare Herzkrankheit ist in den Industrieländern eine der häufigsten Todesursachen. Die Prävalenz bezogen auf die Lebenszeit beträgt bei Männern 30%, bei Frauen 15%.

Daraus ergibt sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 2 : 1. (25)

Wenn man sich die Sterblichkeit der Bevölkerung bezogen auf die KHK anschaut, kann man eine jeweils um 5 Lebensjahre ansteigende Verdopplung der Todesfälle beobachten, vgl. Tabelle 1

Lebensalter	Frauen	Männer
35 - 39	2	8
40 - 44	4,5	22
45 - 49	9,3	46,5
50 - 54	16,7	83
55 - 59	29,8	137
60 - 64	60,5	234,5
65 - 69	131,5	417,1
70 - 74	314,9	761,5
75 - 79	662,1	1259,6
80 - 84	1372,1	2176,7
85 - 89	2927,9	3835,8

Tabelle 1 Zeitliche Trends der Sterblichkeit an koronarer Herzerkrankung je 100000 Einwohner nach Geschlecht in Deutschland 2003  
[Todesursachenstatistik Statistisches Bundesamt 2005]

### 1.2.3 Ätiologie der KHK

Bei der Beschreibung der Ätiologie der KHK wird grob zwischen Risikofaktoren und Hochrisikozuständen unterschieden.

Zu den Hochrisikozuständen gehören eine bereits bekannte koronare Herzerkrankung, Manifestationen der Atherosklerose an anderen Stellen, wie z. B. die periphere arterielle Verschlusskrankheit oder ein abdominelles Aortenaneurysma, ein Diabetes mellitus in Kombination mit anderen Risikofaktoren, oder ein 10-Jahresrisiko von > 10%, welches anhand von Risikokalkulatoren errechnet werden kann.

Die Risikofaktoren werden wiederum in Klasse 1 und Klasse 2 Risikofaktoren unterteilt, vgl. Tabelle 2.

Hauptrisikofaktoren (Klasse 1)	Risikofaktoren (Klasse 2)
Nikotinabusus	Atherogene Diät
Arterielle Hypertonie	Adipositas
LDL-Cholesterinerhöhung	körperliche Inaktivität
HDL-Cholesterinerniedrigung	weitere Lipidstoffwechselstörungen
Lebensalter (m > 45 J / w > 55 J)	Glucosetoleranzstörung
KHK / Herzinfarktrate bei erstgradigen Familienangehörigen	Entzündungszustände bei KHK-Patienten
Bei Männern vor dem 55 Lebensjahr	Thromboseneigung
Bei Frauen vor dem 65 Lebensjahr	Hyperhomocysteinämie
Diabetes mellitus	Hyperfibrinogenämie

Tabelle 2 Risikofaktoren der KHK (25)

### 1.2.4 Pathogenese der KHK

Einer der häufigsten Manifestationsorte der Atherosklerose sind die Koronararterien. Einige Risikofaktoren begünstigen die Bildung atherosklerotischer Plaques und damit die Beeinflussung der Durchblutung in den betroffenen Gefäßabschnitten. Zu den Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose gehören ein hohes LDL-Cholesterin, ein niedriges HDL-Cholesterin, der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie, eine familiäre Belastung, sowie der Nikotinabusus.

Die Folge der atherosklerotischen Veränderungen sind Einbußen der normalen, protektiven Funktion des Gefäßendothels. Zum einen besteht eine Störung der Aufrechterhaltung einer antikoagulatorischen endothelialen Oberfläche, zum anderen ist die Abwehr von Entzündungszellen vermindert (endotheliale Dysfunktion).

Diese Veränderungen der Endothelfunktion begünstigen die Bildung von Thromben. (20)

Umfasst eine Stenose mehr als 75 % des Gefäßdurchmessers, kann eine Minderdurchblutung des anschließenden Gefäßbettes durch eine Durchblutungserhöhung nicht mehr kompensiert werden. Wird ein Stenosegrad von

80 % erreicht, ist auch schon in Ruhe eine Minderdurchblutung vorhanden, welche eine Ischämie in dem betroffenen Myokardareal hervorrufen kann. (20)

### **1.2.5 Konservative Therapie der KHK**

Die Grundsätze der Therapie der koronaren Herzerkrankung bestehen in der Wiederherstellung der Balance zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des Myokards.

### **1.2.6 Invasive Therapie der KHK - die PTCA**

Die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) hat die Behandlung der koronaren Herzerkrankung revolutioniert. Die erste Behandlung einer einfachen Stenose wurde 1977 von Andreas Grüntzig durchgeführt. Seit diesem Zeitpunkt hat sich diese Art der Revaskularisationsbehandlung zu der bedeutendsten und verbreitetsten seiner Art entwickelt. (62, 17)

Die elektive PTCA ist vor allem bei Patienten indiziert, die eine Stenose mit mehr als 70 % Lumeneinengung einer oder mehrerer großer Koronargefäße aufweisen und trotz optimaler medikamentöser Therapie zu einer Ischämie des Myokards bzw. zu Angina-Pectoris-Beschwerden führen. (15)

#### **1.2.6.1 Durchführung der PTCA**

Die perkutane transluminale koronare Angioplastie wird mittels eines Ballonkatheters durchgeführt. Im ersten Schritt wird durch Ertasten der Femoralpulse und unter Berücksichtigung der Krankengeschichte ein geeigneter Zugangsort gesucht. Eine vorhandene PAVK im Bereich der Femoralarterien oder Vernarbungen als Folge schon vieler durchgeführter Interventionen können die Wahl des Zuganges beeinflussen. So ist man im ein oder anderen Falle gezwungen, die Femoralarterie der anderen Seite oder auch die Arteria radialis zu punktieren. Der Zugang über die A. radialis ist in letzter Zeit als vorteilhafter Gefäßzugang in den Fokus gerückt

Nach Lokalanästhesie der Punktionsstelle wird der Führungsdraht in der Technik nach Seldinger in der Arterie positioniert und eine Schleuse eingebracht, über welche die benötigten Instrumente eingewechselt werden können. Ist die Läsionsstelle mittels einer angiografischen Darstellung (Koronarangiographie) lokalisiert, wird der koronare Führungsdraht über die Stenose hinweg vorgeschoben. Nun wird ein dem

Gefäßdurchmesser und Länge der Stenose entsprechender Ballonkatheter über den Draht an die zu dilatierende Stelle gebracht.

Die Aufdehnung des Ballons erfolgt hydraulisch mittels Manifold und verdünntem Kontrastmittel. In der Regel werden für die komplette Aufdehnung des Ballons Druckwerte von 400-600 kPa benötigt. Die Dauer der Dilatation beträgt ca. 30-90 Sekunden. Danach wird der Druck wieder abgelassen und das Ergebnis durch eine erneute Koronarangiographie kontrolliert.

Ist das Ergebnis nicht zufriedenstellend, besteht die Möglichkeit, erneut einen Ballonkatheter über den schon liegenden Draht einzuführen. Dieser kann dann, je nach Bedarf in Länge und Diameter verändert werden. Auch die Veränderung des Dilatationsdruckes oder der Dilatationszeit sind zur Erreichung des gewünschten Ergebnisses möglich.

Ist eine Reduktion der Stenose um 50 % erreicht worden, kann man von einer erfolgreichen Dilatation sprechen. Allerdings wird heutzutage regelmässig eine ergänzende Stentimplantation vorgenommen, mit der eine vollständige Beseitigung der Stenose möglich ist.

Im Prinzip werden bei der Dilatation und der Stentimplantation die atheromatösen Plaques in die Gefäßwand gedrückt und dadurch ein Lumengewinn erreicht. (4, 19, 35, 45)

### **1.2.6.2 Komplikationen der PTCA**

Die PTCA stellt heute den Goldstandard in der nicht-operativen, interventionellen Behandlung der KHK dar. Dies ist auch der Grund, weshalb sich seit 1984 die Zahl der Koronarinterventionen um 75 % erhöht hat. (56)

Eine hohe Anzahl an Interventionen geht aber auch mit einer höheren Anzahl an Komplikationen einher. Man unterscheidet zwischen akuten und chronischen Komplikationen.

#### **1.2.6.2.1 Akute Komplikationen der PTCA**

Die akuten Komplikationen der PTCA beinhalten die Dissektion der Gefäße, den Koronarspasmus sowie den akuten thrombotischen Verschluss.

Die **Dissektion** lässt sich bezogen auf ihren Ausprägungsgrad unterteilen:

- ⤴ Zum einen gibt es Einrisse, die sich auf die Intima beschränken. Diese sind häufig, aber in der Regel unbedenklich da sie spontan abheilen.
- ⤴ Dissektionen die über die Intima hinaus in die Media reichen, können eine Ursache für akute thrombotische Verschlüsse sein. Sie machen eine weitergehende Therapie erforderlich. Durch eine routinemäßige Stentimplantation können Dissektionen zuverlässig beherrscht werden. (4, 44)

Blutet es im Rahmen eines Gefäßeinrisses in dem Bereich der Media ein, kann es zur Bildung von Hämatomen kommen. Zudem kommt es durch die Ausschüttung von subendothelialen Faktoren zur Anlagerung von Thrombozyten an der Läsionsstelle. Eine weitere Komponente, die eine Lumeneinengung unterstützt, ist der durch vasoaktive Substanzen der Thrombozyten und des Endothels ausgelöste Koronarspasmus. Alle drei Faktoren zusammengenommen können zu einem akuten thrombotischen Verschluss führen, der wiederum durch eine Stentimplantation in den allermeisten Fällen sicher beherrscht werden kann. (4, 32, 44)

#### **1.2.6.2 Chronische Komplikationen der PTCA**

Eine weitere Komplikation nach einer PTCA ist die Restenose. Definitionsgemäß spricht man von einer Restenose, wenn sich der Lumendurchmesser des behandelten Gefäßabschnittes im Verlauf um mehr als 50 % vermindert. Dies ist bei 20-50 % aller Patienten, die eine Ballonangioplastie, und bei 10-30 % bei Patienten, die einen intravasculären Stent erhalten haben, der Fall. Die Restenose geht in einem hohen Prozentsatz mit einer Reintervention einher und stellt damit für den Langzeiterfolg einer PTCA eine signifikante Limitierung dar. (2, 62)

### **1.3 Problematik der Restenosierung**

#### **1.3.1 Entstehung der Restenose**

Bei der Entstehung einer Restenose kommen viele Faktoren zum Tragen. Im Wesentlichen sind es Reparaturmechanismen, die in Folge von Dehnung und Verletzung der Gefäßwand nach einer Intervention angestoßen werden.

In den ersten 6 Monaten führen Faktoren, wie Thrombosierung, Entzündung, zelluläre Proliferation sowie die Produktion extrazellulärer Matrix zu einer Lumeneinengung. vgl. Abbildung 1

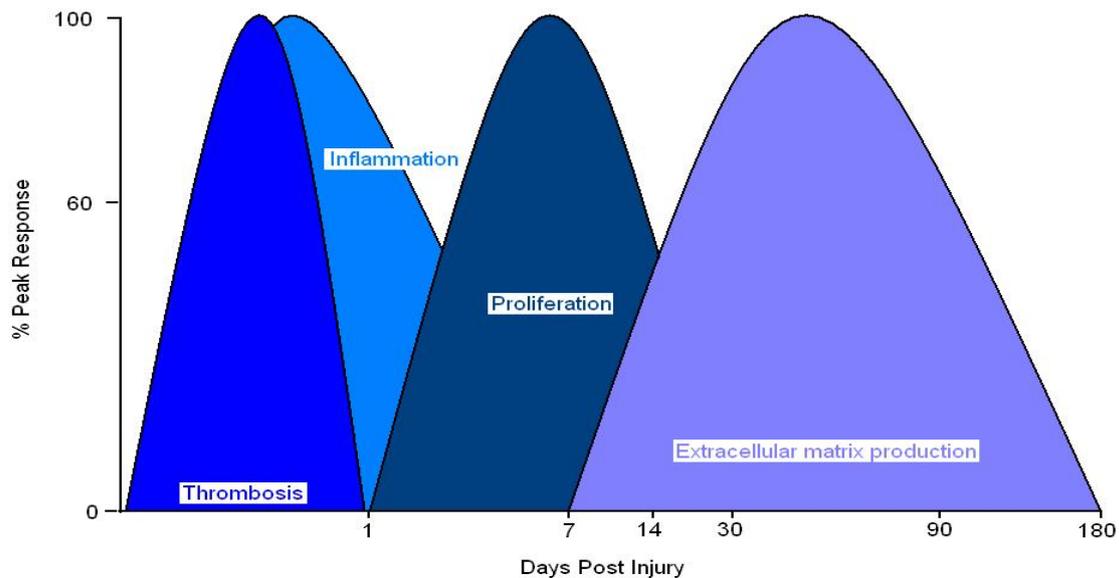


Abbildung 1 Zeitlicher Verlauf der Restenosierung (60)

Ganzheitlich betrachtet kann man den Lumenverlust in 3 Teilabschnitte einteilen. Als erstes kommen die elastischen Rückstellkräfte zum Tragen.

Das pathologische Remodeling, sowie die neointimale Hyperplasie sind Faktoren, welche für die spätere Restenosierung verantwortlich sind. (62)

Hierbei werden drei Viertel des gesamten Lumenverlustes durch die Rückstellkräfte verursacht und ein Viertel durch die neointimale Proliferation. (2)

Die Intimaproliferation wird durch Wachstumsfaktoren und Cytokine, welche aus dem verletzten Gefäßanschnitt ausgeschüttet werden, stimuliert. Dieser Prozess beginnt sofort nach der Intervention und dauert Wochen bis Monate.

Das Risiko einer Restenose ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Bei Patienten, welche einen Diabetes mellitus, ein akutes Koronarsyndrom oder eine Prädisposition für Restenosen haben ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens um ein Vielfaches erhöht. (2, 10)

### **1.3.2 Therapie der Restenose**

Die Restenose kann zum einen als „silent restenosis“ klinisch stumm bleiben, oder sich als symptomatische Restenose äußern. Äußert sich die Restenose klinisch, ist eine erneute Intervention indiziert.

Einige alternative Interventionsverfahren zur Behandlung der Restenosen wurden entwickelt und untersucht. Das Prinzip der PTCA ist die Kompression des Plaquematerials. Das alternative Therapieverfahren ist die Entfernung des Plaquematerials. Dazu gehören die Hochfrequenzrotationsangioplastie (Rotablator), die Excimer-Laserangioplastie und die direktionale Atherektomie. (23, 28, 31).

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die Stentimplantation dar.

### **1.4 Der Stent als Lösung des Restenoseproblems**

Ein Stent ist eine zylinderförmige Gefäßstütze, die aus einem Drahtgeflecht besteht. Er wird in komprimiertem Zustand mittels eines Katheters an die dilatierte Stelle der Koronararterie gebracht und durch Aufdehnung oder Selbstentfaltung gegen die Gefäßwand gedrückt. Hierbei wird eine Lumenvergrößerung, durch Pressen des Plaquematerials in die Gefäßwand, erreicht. Zudem wirkt das eingebrachte Drahtgeflecht den elastischen Rückstellkräften entgegen.

Die erste Stentimplantation in eine menschliche Koronararterie wurde 1987 von Sigwart durchgeführt. Seitdem hat sich diese Art der Therapie von Restenosen durchgesetzt und etabliert.

Einige randomisierte kontrollierte Studien haben die Wirksamkeit unbeschichteter Stents (BMS) im Vergleich zur PTCA untersucht. Die zwei ersten großen Studien waren die BENESTENT-Studie (Belgian Netherlands Stent Trial) und die STRESS-Studie (Stent Restenosis Study). Die BENESTENT-Studie zeigte, dass die angiographische Restenoserate von 32 % bei der konventionellen PTCA auf 22 % nach einer Stentimplantation gesenkt werden konnte. Auch die STRESS-Studie konnte eine Senkung der Restenoserate nach BMS im Vergleich zur konventionellen PTCA nachweisen. (28,46,50)

## **1.5 Problem In-Stent-Restenose**

Die Implantation von BMS hatte sich rasch als Standardverfahren gegenüber einer alleinigen Ballonangioplastie etabliert. Jedoch hat auch das implantierte Drahtgeflecht einen Gegenspieler: Die In-Stent-Restenose (ISR).

Vor der Einführung der medikamentenfreisetzenden Stents mussten weltweit circa 250.000 Patienten pro Jahr aufgrund einer koronaren ISR behandelt werden. Die In-Stent-Restenoserate von BMS lag bei 10-50 %. (54)

Der Hauptmechanismus des BMS ist die Aufrechterhaltung des Gefäßdurchmessers, indem er den elastischen Rückstellkräften und der vaskulären Kontraktion entgegenwirkt. Was er jedoch nicht verhindern kann, ist die Intimahyperplasie. Genau diese ist der hauptsächlichliche Pathomechanismus der ISR. (33, 54)

### **1.5.1 Pathophysiologie der In-Stent-Restenose**

Bei einer Stentimplantation kommt es zu einer Traumatisierung des betreffenden Gefäßabschnittes. Im Rahmen dieser Verletzung der Gefäßinnenwand kommt es zu einer Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen. Zudem werden Stoffe wie der platelet-derived growth factor (PDGF) und andere Zytokine ausgeschüttet. Diese veranlassen die glatten Muskelzellen dazu, sich von einem inaktiven, mit einer geringen Proliferationsrate einhergehenden Phänotyp, zu einem aktiveren Phänotyp zu verändern. Diese Muskelzellen sind dann in der Lage, natürliche Zellwände zu überwinden und extrazelluläre Matrix zu synthetisieren. (8)

Der platelet-derived growth factor wird von aktivierten Thrombozyten freigesetzt und stellt einen wichtigen Faktor für die Migration von vaskulären glatten Muskelzellen dar. (5) Die Proliferation der glatten Muskelzellen wird von Zytokinen wie dem basic fibroblast growth factor ( $\beta$ FGF), dem insulin like growth factor (IGF) und dem transforming growth factor ( $TGF-\beta$ ) induziert. (7, 12)

Diese Stoffe werden von Thrombozyten, Makrophagen aber auch von den glatten Muskelzellen selbst gebildet und ausgeschüttet.

Nachdem die glatten Muskelzellen in die Intima eingewandert sind und dort mit der Proliferation fortfahren, spricht man von einer Neointima, welche in erster Linie das eingebrachte Drahtgeflecht umschließt und eine neue Endothelschicht bildet.

Nun kommt es allerdings in Folge zu einer überschießenden Proliferation der Neointima, zur sogenannten Intimahyperplasie. vgl. Abbildung 2.

Die für die Lumeneinengung verantwortliche extrazelluläre Matrix wird von den aktiven glatten Muskelzellen unter dem Einfluss von TGF- $\beta$  produziert. (39)

Diese Intimahyperplasie und die damit verbundene Restenosierung des Gefäßes stellte die Hauptproblematik der Implantation von BMS dar.

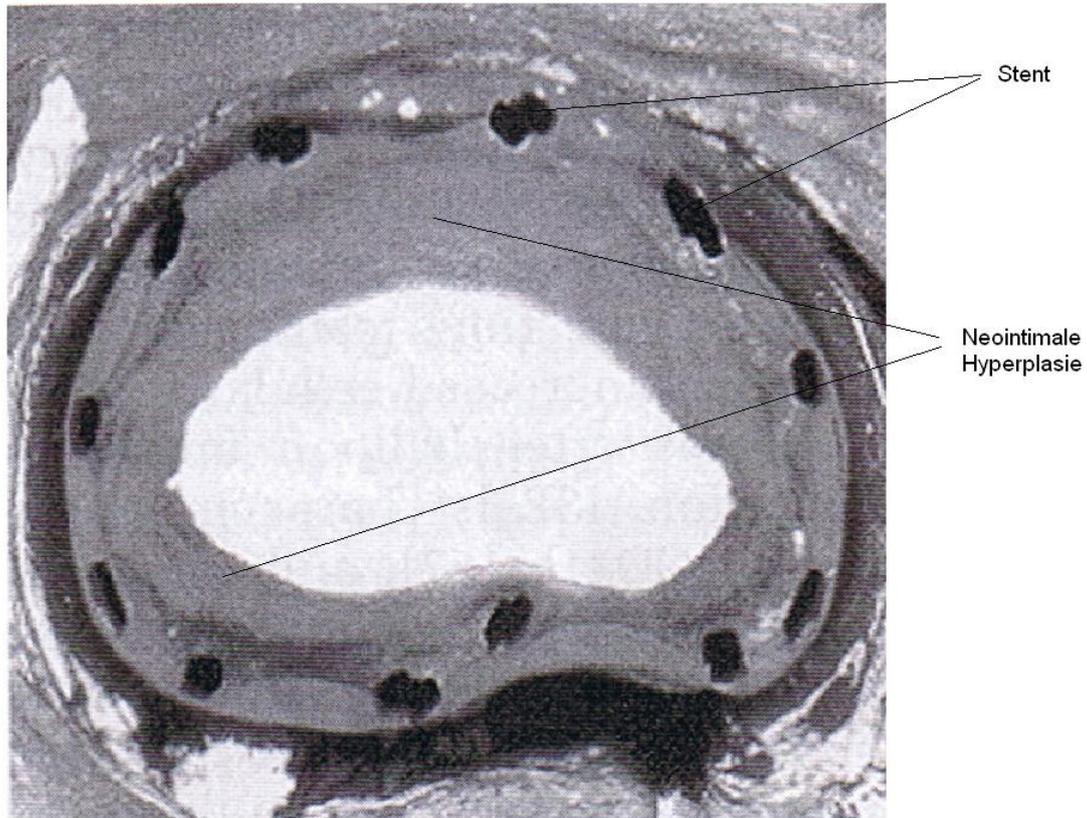


Abbildung 2 In-Stent Restenose, mikroskopische Abbildung eines Koronargefäßes (54)

## **1.6 Die Brachytherapie zur Prävention der Intimahyperplasie**

Um dem Problem der Intimahyperplasie zu begegnen, wurden mehrere Konzepte entwickelt, um die Proliferation der Neointima zu stoppen bzw. einzudämmen. Eines der vielen Konzepte zur Therapie der ISR war die orale medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. Keines dieser Medikamente hatten einen signifikanten Einfluss auf die Reduktion der Intimahyperplasie. (23, 54) Demgegenüber zeigte eine intrakoronare Bestrahlung sehr vielversprechende erste Resultate, um eine Intimahyperplasie zu verringern oder zu vermeiden.

### **1.6.1 Geschichtliches zur Brachytherapie**

1896 führte Freund die Applikation von ionisierender Strahlung zur Behandlung von unerwünschten Gewebswucherungen ein. Zu Beginn war die Strahlentherapie zur Behandlung von bösartigen Tumoren gedacht, es stellte sich jedoch schnell heraus, dass auch gutartige Gewebeveränderungen mit dieser Therapie behandelt werden können. (54) Unter anderem wurden ionisierende Strahlen zur Vermeidung von Narbenkeloiden nach Operationen eingesetzt. Weiterhin wurden etliche Tierversuche bei Koronararterienstenosen von Schweinen und Ratten durchgeführt. Die Vorstellung war die, dass ionisierende Strahlen das unkontrollierte Wachstum von Muskelzellen und Myofibroblasten hemmen und somit eine Restenosierung verhindern könnten. (6, 21, 22, 59, 61)

### **1.6.2 Physikalische Grundlagen der Brachytherapie**

Aufgrund der anatomisch kleinen Verhältnisse in einem Koronargefäß ist es bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht gelungen, Röntgenstrahlen zur Bestrahlung der Koronarien einsetzen zu können. Die Röntgenstrahlen, welche in Katheterlaboren zur Durchleuchtung des Patienten benutzt werden, sind zur Erzeugung an Großgeräte gebunden. Diese Röntgenröhre, in der beschleunigte Elektronen auf eine Anode treffen und hier Röntgenstrahlung freisetzen, ist zu groß, um sie in Gefäßen einsetzen zu können. Aus diesem Grund kann man sie für die intrakoronare Strahlentherapie nicht einsetzen, wenngleich die Röntgenstrahlung auf Grund ihrer Strahlungseigenschaften durchaus geeignet wäre. So ist man auf radioaktive Stoffe angewiesen, die man an den zu therapierenden Ort bringen kann. Radioaktive Stoffe

sind Stoffe, die aufgrund eines instabilen Atomkernes in einen stabilen Zustand zerfallen und hierdurch hochenergetische Teilchen aussenden.

Es werden dabei 3 Strahlungsarten unterschieden: Die Alpha-, Beta-, und Gammastrahlung.

Die für die intrakoronare Brachytherapie einsetzbaren Strahlenarten sind die Beta- und Gammastrahlen. Die Betastrahlen bestehen aus Elektronen, die Gammastrahlung besteht aus Photonen, ähnlich der Röntgenstrahlung. (23)

### **1.7 Ziel der Arbeit**

In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine intrakoronare Brachytherapie von ISR die erneute Restenoserate nach 6 Monaten um mehr als die Hälfte gesenkt wird. Allerdings ergaben sich rasch Hinweise, dass der günstige Effekt nicht von Dauer war. Ziel dieser Arbeit war es daher, den postinterventionellen Verlauf über einen Zeitraum von 5 Jahren zu untersuchen und das Vorkommen von Komplikationen, vor allem die Zielgefäße betreffend, auszuwerten. Von besonderer Bedeutung war die Zeit zwischen dem 3. und dem 5. Jahr nach der Indexbehandlung, da hierzu nur sehr wenige Daten vorliegen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Novoste™-Beta-Cath™-System**

Das Beta-Cath™ Bestrahlungssystem beinhaltet einen Aktivitätszug, einen Applikationskatheter und ein Gehäuse, welches die Funktion des Verwahrens, des Applizieren und Zurückholens des Strahlers besitzt. (Abbildung 3) Der Aktivitätszug enthält einzelne Seeds, welche eine Strahlenkette bilden.

Am Anfang und am Ende des Zuges sind röntgendichte Goldmarkierungen angebracht, welche eine Darstellung der Strahlenkette im Röntgenbild möglich machen (Abbildung 1b). Je nach Länge der Strahlenquelle variiert die Anzahl der Seeds. Eine 40 mm lange Strahlenquelle besteht aus 16 Seeds, eine 60 mm lange aus 24 Seeds.

Ein jedes Seed enthält das Radionuklid Strontium 90. Beim Zerfall dieses Nuklids in Yttrium 90 wird Elektronenenergie frei, welche zur Bestrahlung der Gefäßwand verwendet wird.

Die Applikation des Aktivitätszuges wird mittels einer manuellen Hydraulik am Gehäuse durchgeführt. Die Strahlenquelle wird durch einen doppellumigen Anwendungskatheter ins Zielgefäß eingebracht. Dies geschieht über einen geschlossenen, nicht mit Blut in Kontakt tretenden, separaten Kanal des Katheters. Mittels Spülflüssigkeit, welche hydraulisch injiziert wird, wird die radioaktive Strahlenquelle in dem Katheter bewegt. Das Zurückholen der Seedkette erfolgt nach Umkehrung der Spülrichtung an einem Ventil ebenfalls durch Flüssigkeitsinjektion.

Ein weiteres Lumen dient der Bewegung des Anwendungskatheters.

Ein Zylinder aus Quarz, welcher die Beta-Strahlung absorbiert und sich im Gehäuse des Systems befindet, dient der Verwahrung der Strahlenquelle. (29, 30, 40, 42, 52)



Abbildung 3 Novoste Bata-Cath™- System Afterloadinggerät (63)

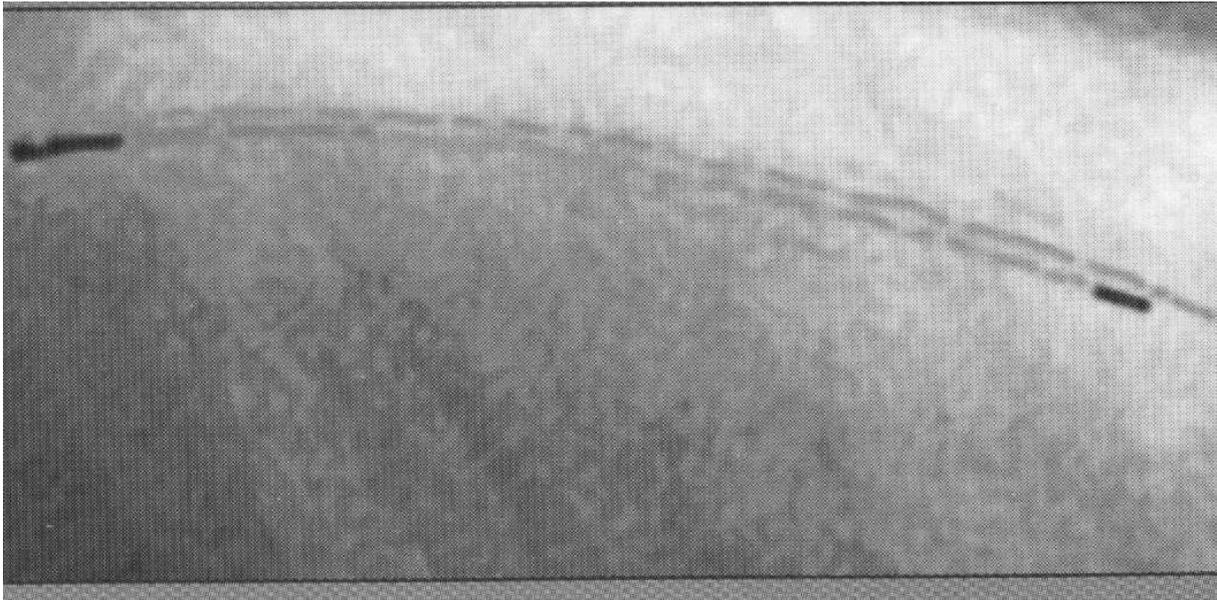


Abbildung 4 Eine Strahlenquelle, welche mit Goldmarkierungen im Röntgenbild sichtbar wird. (42)

## **2.2 Patienten**

Zwischen 1999 und 2001 wurden in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München 104 Patienten mit der intrakoronaren Brachytherapie behandelt. Hierbei handelte es sich um Patienten, welche eine perkutane koronare Intervention aufgrund einer ISR bekommen hatten. Zur anschließenden Strahlenbehandlung wurde ein Beta-Strahler benutzt. Dieser bestand aus Strontium-90/Yttrium90.

Untersucht wurde der Fünf-Jahresverlauf bezogen auf den symptomatischen Status der Patienten.

## **2.3 Die Prozedur der Angioplastie**

Nach einer Angiographie wurde die Intervention der In-Stent-Restenose mittels eines Cutting-Balloons oder alternativ mit einem konventionellen Ballon gemäß den internationalen Standardrichtlinien durchgeführt.

### **2.3.1 Cutting Balloon**

Der Cutting Balloon ist ein Spezialballon, der an seiner Oberfläche, abhängig von seiner Größe, 3-4 Messerchen trägt. Beim Aufblasen des Ballons schneiden diese kleinen Messer in die Neointima minimale Längsschnitte. Dies hat zur Folge, dass zum einen das Risiko einer Dislokation des Ballons minimiert wird, zum anderen kann durch die Einschnitte das Gefäß besser aufgedehnt werden. Die RESCUT – Studie zeigte, dass der Cutting-ballon im Vergleich zu der konventionellen Ballondilatation die Restenoserate zwar nicht senken konnte, aber seine Vorteile in der weniger auftretenden Dislokation hatte und somit mit weniger Fehlversuchen der Dilatation einhergeht. (41)

### **2.3.2 Durchführung der Angioplastie**

Nach örtlicher Betäubung wurde mittels einer Kanüle die Arteria femoralis aufgesucht und punktiert. In Seldinger Technik wurde eine Schleuse platziert, durch welche ein Führungsdraht in die Koronararterien vorgeschoben wurde. Über diesen Führungsdraht wurde als erstes ein Katheter in den Koronarien platziert, über welchen 0,25 mg Nitroglycerin appliziert wurde. Danach wurde über den selben Katheter Kontrastmittel in die Gefäße eingebracht um Selbige sowie etwaige Stenosen auf dem Röntgenbild sichtbar zu machen. Die Koronarangiographien wurden in 2 rechtwinkligen Projektionen durchgeführt. Um vergleichbare und reproduzierbare Aufnahmen zu erhalten, wurden bei allen Untersuchungen, Erst- und Verlaufsuntersuchungen, darauf geachtet, die identischen Projektionswinkel und Tischhöhen einzuhalten. Die Koronarangiographien wurden mit dem Philips Digital Cardiac Imaging System (Philips, Eindhoven, The Netherlands) durchgeführt.

Nach dem die Stenosen angiographisch dargestellt und lokalisiert wurden, wurde wiederum der Führungsdraht vorgeschoben und ein Katheterwechsel vorgenommen. Der nun benötigte Ballonkatheter wurde an dem zu behandelnden Gefäßabschnitt platziert. Dieser wurde mit einem Gemisch aus Kochsalz und Kontrastmittel aufgedehnt, bis das stenosierte Gefäß den ursprünglichen Lumendurchmesser erreicht hatte. Wenn man davon ausgehen musste, dass das Gefäß zu instabil war um offen zu bleiben, hat man einen weiteren Stent in das schon gestentete Gefäß implantiert, um die benötigte Stabilität zu erreichen.

Der nächste Schritt war nun die Durchführung der Brachytherapie um die Gefahr einer In-Stent-Restenose zu senken.

### 2.3.3 Die Verfahren der Angioplastie

Bei den Patienten wurden verschiedene Verfahren der Angioplastie verwendet um eine Rekanalisation der restenosierten Gefäßabschnitte herbei zu führen, bevor die intrakoronare Brachytherapie eingesetzt wurde.

Bei 82 Patienten (78,84%) wurde ein Cutting Ballon eingesetzt. Bei 21 Patienten (20,2%) wurde ein konventioneller Ballon eingesetzt und bei einem Patienten (0,96%) wurde eine Rotationsangioplastie durchgeführt. Siehe Tabelle 3

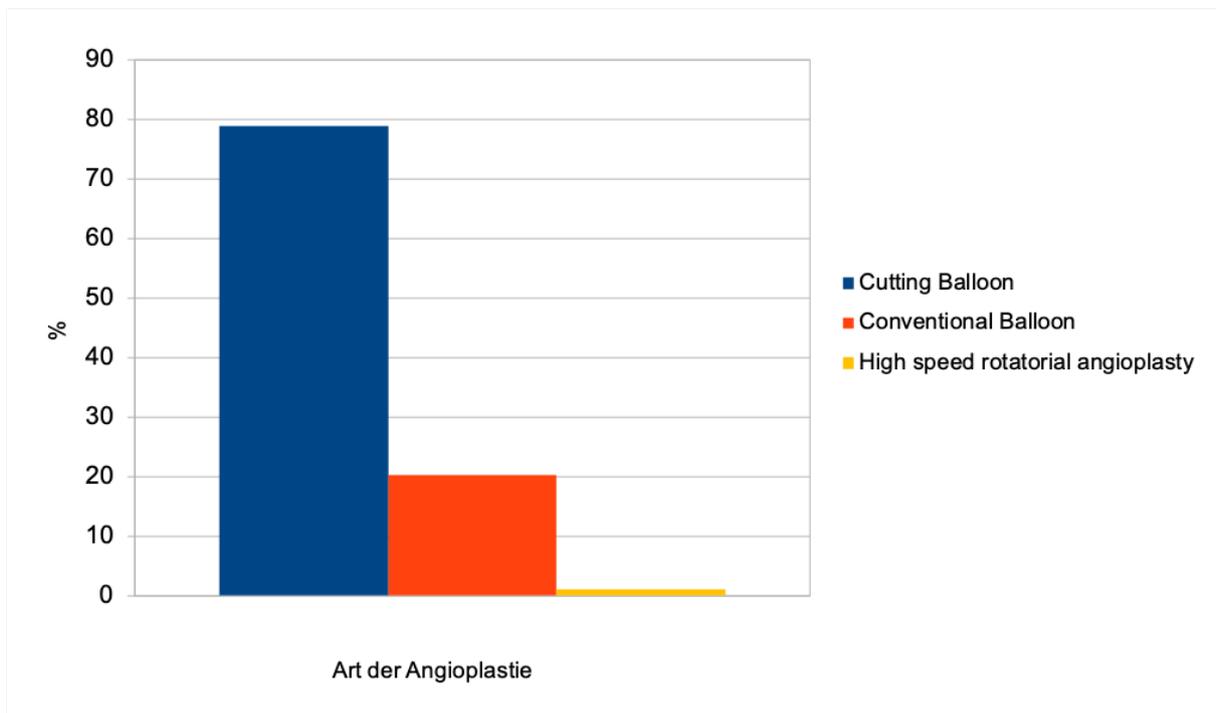


Tabelle 3 Art der Angioplastie

### 2.3.4 Charakteristika der Ballondilatation

Der durchschnittliche Durchmesser der verwendeten Ballone betrug  $3,2 \pm 1,1$  mm. Die Länge betrug  $12,7 \pm 5,2$  mm. Das Ballon-Arterien Verhältnis  $1,19 \pm 1,1 / 1$ . Die Anzahl der Ballon Füllungen pro Dilatation betrug  $3,3 \pm 2,0$ . Der maximal verwendete Druck entsprach im Mittel  $13,2 \pm 5,3$  atm. Vergleiche Tabelle 4

### 2.3.5 Charakteristika der Bestrahlung

Die im Mittel verwendete Strahlendosis betrug  $21,4 \pm 2,1$  Gy. Ein Pullback –Verfahren wurde bei 19 Patienten (18%) notwendig. Bei 2 Patienten (1,9%) musste eine fraktionierte Bestrahlung durchgeführt werden. Vergleiche Tabelle 4

Angioplasty device used	
Cutting balloon	82 (78,84%)
Conventional balloon	21 (20,2%)
High-speed rotational angioplasty	1 (0,96%)
Balloon diameter (mm)	3,2 ± 1,1
Balloon length (mm)	12,7 ± 5,2
Balloon-to-artery ratio	1,19 ± 1,1
Number of balloon inflations	3,3 ± 2,0
Maximum inflation pressure (atm)	13,2 ± 5,3
Prescribed radiation dose (Gy)	21,4 ± 2,1
Pullback maneuver performed	19 (18%)
Fractionation necessary	2 (1,9%)
Overt geographic miss	3 (2,9%)
Angiographic geographic miss	7 (6,7%)

Tabelle 4 Charakteristika der Angioplastie und der Bestrahlung

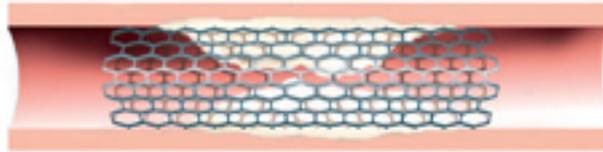


Abbildung 5a Die Restenose im Stent (63)

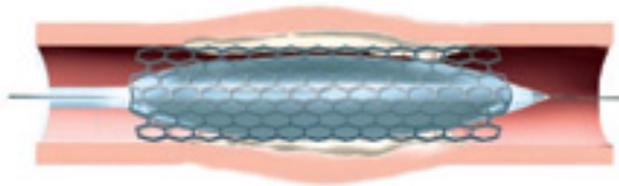


Abbildung 5b Dilatation der In-Stent Restenose mittels eines Ballons (63)

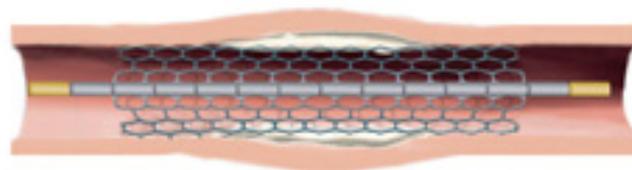


Abbildung 5c Bestrahlung des dilatierten Stentareals mit einer Beta-Strahlenquelle (63)

### **2.3.6 Durchführung der Brachytherapie**

Nachdem die PTCA mit oder ohne Stentimplantation durchgeführt wurde, wurde die Brachytherapie im sogenannten Afterloading-Verfahren vorbereitet.

Im ersten Schritt wurde über die schon liegende Schleuse ein monorail 5 French messender spezieller Applikationskatheter eingeführt, um die Strahlenquelle in dem zu bestrahlenden Gefäßabschnitt positionieren zu können. Um die Länge der Strahlenquelle zu bestimmen, wurde eine nicht radioaktive Seedkette verwendet, welche dieselben Goldmarkierungen hatte, wie die später Verwendete. So konnte man die Lokalisation im Vorhinein überprüfen. Nachdem der Applikationskatheter optimal positioniert war, wurde die Testkette entfernt und die radioaktive Strahlenkette eingeführt. Diese wurde hydraulisch mittels Spülflüssigkeit durch das Katheterlumen des Applikationskatheters an den zu bestrahlenden Abschnitt gebracht. Sie hatte eine Länge von 40 oder 60 mm und bestand aus Sr90/Y90 Seeds. Die Strahlenquelle wurde so lange positioniert, bis die erforderliche Bestrahlungsdauer und damit Bestrahlungsdosis erreicht war. Danach wurde die Seedkette wieder zurückgezogen und in dem Gehäuse des Novoste Beta-Cath™-Systems verwahrt.

Die Bestrahlungsdosis, welche vorschriftsmäßig 2 mm von der longitudinalen Achse des Applikationskatheters erreicht wurde, variierte bezogen auf den zuvor angiographisch festgelegten Referenzdurchmesser. Bei einem Referenzdurchmesser von 2,7 bis 3,35 mm wurde mit 18,4 Gy bestrahlt. Bei einem Referenzdurchmesser von 3,35 bis 4,0 mm betrug die Strahlendosis 23,0 Gy. War der Durchmesser größer 4,0 mm, bestrahlte man mit 25,3 Gy. (40)

Referenzdurchmesser (RD) Des Koronargefäßes in mm	Maximaler Ballondurchmesser (BD) In mm	Dosis in Gray (2 mm von der longitudinalen Achse des Applikationskatheters)	Zeit in Sekunden
RD < 3,35	BD < 3,5	18,4	192
$3,35 \leq RD \leq 4,0$	$3,5 < BD < 4,0$	23,0	240
$4,0 < RD$	$4,0 < BD$	25,3	264

Tabelle 5 Bestrahlungsplan mit dem Novoste Bata-Cath™ (29)

Die Länge der Strahlenquellen wurde auf die Länge des dilatierten Bereichs abgestimmt. (Tabelle 4). Es gab drei verschiedene Möglichkeiten Gefäßabschnitte verschiedener Länge zu bestrahlen. Man konnte eine Strahlenquelle von 40 mm Länge verwenden, welche 16 radioaktive Seeds beinhaltetete. Die zweite Möglichkeit bestand in der Verwendung einer 60 mm langen Seedkette, welche aus 24 strahlenden Zylindern bestand. Reichte die 60 mm Quelle nicht aus um den dilatierten Gefäßabschnitt zu bestrahlen konnte man ein sogenanntes Pullback-Verfahren durchführen. Hierzu wurde die 40 mm lange Seedkette nach Bestrahlung der ersten Hälfte des zu behandelnden Gefäßabschnittes zurückgezogen und die zweite Hälfte bestrahlt. (Abbildung 6)

Dilatierter Gefäßabschnitt (dG) Länge in mm	Strahlenquelle Länge in mm	Bestrahlter Bereich Länge in mm
$dG \leq 30$	40	40
$30 \leq dG \leq 50$	60	60
$50 \leq dG \leq 70$	2 x 40 (Pullbackverfahren)	~ 80

Bestrahlungsplan | Länge der Strahlenquelle

Tabelle 6 Länge der Strahlenquelle bezogen auf die Länge des zu bestrahlenden Gefäßabschnitts (29)

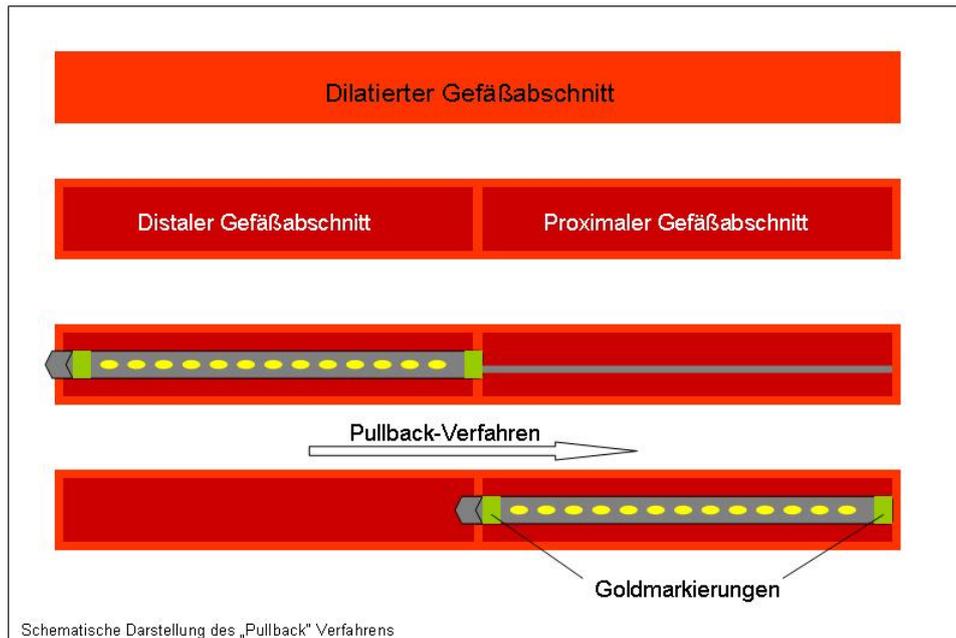


Abbildung 6 Schematische Darstellung des Pullback-Verfahrens (29)

### 2.3.7 Postinterventionelle Weiterbehandlung

Das Ziel der intrakoronaren Bestrahlung ist die Verminderung der Proliferation der Intima und somit die Reduzierung der Restenoserate des gestenteten Gefäßabschnitts. Die Endothelialisierung des Stents ist allerdings ein gewollter Mechanismus, welcher die Oberflächenbeschaffenheit des Stents in Hinsicht auf die Thrombogenität positiv beeinflusst. Die Überziehung des maschenartigen Geflechts des Stents wird jedoch durch die Strahlenbehandlung gleichermaßen gehemmt. Somit entsteht auf diese Weise ein unzureichender Schutz gegenüber thrombotischen Veränderungen woraus ein erhöhtes Risiko von Koronarthrombosen resultiert. (14)

Aus diesem Grund ist es angezeigt, eine verlängerte thrombozytenaggregationshemmende Therapie nach der Intervention durchzuführen. Hierzu stehen mehrere Medikamente zur Verfügung.

Zum einen wird eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) in der Dosierung 100 mg täglich lebenslang durchgeführt. Zusätzlich wird Clopidogrel für ein Jahr in der Dosierung 75mg täglich verabreicht.

## **2.4 Patientendaten**

Die 104 Studienpatienten wurden in Hinblick auf Ihren symptomatischen Status, die durchgeführten Interventionen und die akuten Ereignisse nachbeobachtet.

Die Patientendaten wurden retrospektiv erhoben. Hierzu wurden die Patienten telefonisch, oder mittels eines Fragebogens welcher Ihnen zugefaxt, oder zugeschickt wurde befragt. Zudem wurden die Entlassungsbriefe aus den Kliniken angefordert und auf Interventionen und andere kardiale Ereignisse ausgewertet. Waren bei Patienten interventionelle Behandlungen in anderen Häusern durchgeführt worden, wurden die Koronarangiographien auf CD, sowie die Herzkatheterprotokolle angefordert und ausgewertet. Bei verstorbenen Patienten wurde eine Ursachenforschung betrieben. Zum einen wurden Angehörige, zum Teil auch Nachbarn befragt, zum anderen wurden die Krankenakten herangezogen, um die Todesursache herauszubekommen.

18 Patienten konnten nicht erreicht werden, 18 Patienten sind verstorben. Somit konnten durch Interview, persönlich, oder per Brief 68 Patienten befragt werden. Bei den 18 verstorbenen Patienten konnten bei 14 Patienten die Todesursachen eruiert werden. Bei 4 der Verstorbenen war lediglich durch Aktenrecherche oder durch Interview von Angehörigen der Todeszeitpunkt, nicht aber die Todesursache ersichtlich.

### **2.4.1 Einschlusskriterien**

Geeignet für den Einschluss in die Studie waren Patienten, welche an Angina Pectoris litten, objektivierbare Zeichen einer kardialen Ischämie zeigten, oder eine In-Stent-Restenose mit einer Lumeneinengung von 50-100% aufwiesen, die objektiv mittels Koronarangiographie beurteilt und bestätigt werden konnte.

### **2.4.2 Ausschlusskriterien**

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, welche einen akuten Myokardinfarkt bis 3 Monate vor der Intervention erlitten hatten, oder Kontraindikationen zur anschließenden antikoagulativen Therapie aufwiesen. Ebenfalls ungeeignet waren Patienten mit einer linksventrikulären EF von < 30 %, oder einer Hauptstammstenose. Auch das Vorhandensein von Thromben, oder anderen lumeneinengenden Defekten, eine Lebenserwartung von < 5 Jahren, oder schon im

Voraus zu erwartende Schwierigkeiten den Verlauf beurteilen zu können, machten einen Studieneinschluss nicht möglich.

Bei Frauen zählte eine Schwangerschaft, oder die Möglichkeit schwanger zu sein zu den Ausschlusskriterien. Auch Patienten, die eine Strahlenbehandlung des Thorax hinter sich hatten wurden in die Studie nicht aufgenommen.

#### **2.4.3 Das Interview mit den Patienten beinhaltete folgende Punkte**

Durch die persönliche Kontaktaufnahme konnten mittels eines Gesprächs, oder Briefs klinische Symptome erfasst werden.

- Das subjektive Beschwerdebild, bezogen auf eine Dyspnoe wurde mittels des NYHA- Scores erfasst.
- Das subjektive Beschwerdebild, bezogen auf Angina Pectoris Beschwerden wurde mittels des CCS- Scores erfasst.

Ergänzend wurden über die Auswertung der Patientenakten der Studienpopulation, sowie durch Interviewinhalte weitere Punkte erfasst und ausgewertet.

- Hospitalisierungen wurden eruiert und erfasst:
  - Grund der Krankenhausaufenthalte (Kardiologisch – nicht kardiologisch)
  - Zeit der Krankenhausaufenthalte (Datum und Aufenthaltsdauer)
  - Welches Haus welche Behandlungen durchgeführt hat.
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren:
  - Hypercholesterinämie
  - Diabetes mellitus
  - Hypertonie
  - Nikotinabusus
  - Familiäre Belastung
- Größe und Gewicht und der daraus resultierende BMI

## **2.5 Statistik**

Die anamnestisch und durch Recherche erhobenen Daten über die Patienten, sowie deren Charakteristika wurden zusammengetragen und in Datenbanken wie Filemaker pro 8,5, FileMaker, Santa Clara, CA, U.S.A., überführt. Zudem wurden Graphiken und Tabellen erstellt. Als Statistikprogramm wurde SPSS (SPSS for Windows 16,0, SPSS, Chicago, IL, U.S.A.) verwendet. Alle Variablen wurden prozentual oder als Mittelwert  $\pm$  der Standardabweichung dargestellt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant eingestuft.

### **3 Ergebnisse**

Zwischen 1999 und 2001 wurden in der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik Innenstadt der LMU München 104 Patienten mit der intrakoronaren Brachytherapie behandelt. Hierbei handelte es sich um Patienten, welche eine perkutane koronare Intervention aufgrund einer ISR bekommen hatten. Zur anschließenden Strahlenbehandlung wurde ein Beta-Strahler benutzt. Dieser bestand aus Strontium-90/Yttrium90.

Untersucht wurde der Fünf-Jahresverlauf bezogen auf den symptomatischen Status und des Überlebens der Patienten.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

##### **3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

Von den 104 Patienten waren 87 (83 %) männlich. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 63,5 Jahren. Im Mittel lag der Body-Mass-Index bei 26,8.

##### **3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Des weiteren wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren, bestehend aus familiärer Belastung, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hypercholesterinämie erfasst und ausgewertet. In der Studienpopulation wiesen 38,48 % der Patienten eine familiäre Belastung für eine koronare Herzerkrankung auf. 65,52 % der Patienten litten an einer behandlungsbedürftigen arteriellen Hypertonie. An Diabetes mellitus waren 33,28 % der Patienten erkrankt. 11,44 % wiesen einen chronischen Nikotinabusus auf. An erhöhten Cholesterinwerten litten 47,84 % der Patienten. Siehe Tabelle 7

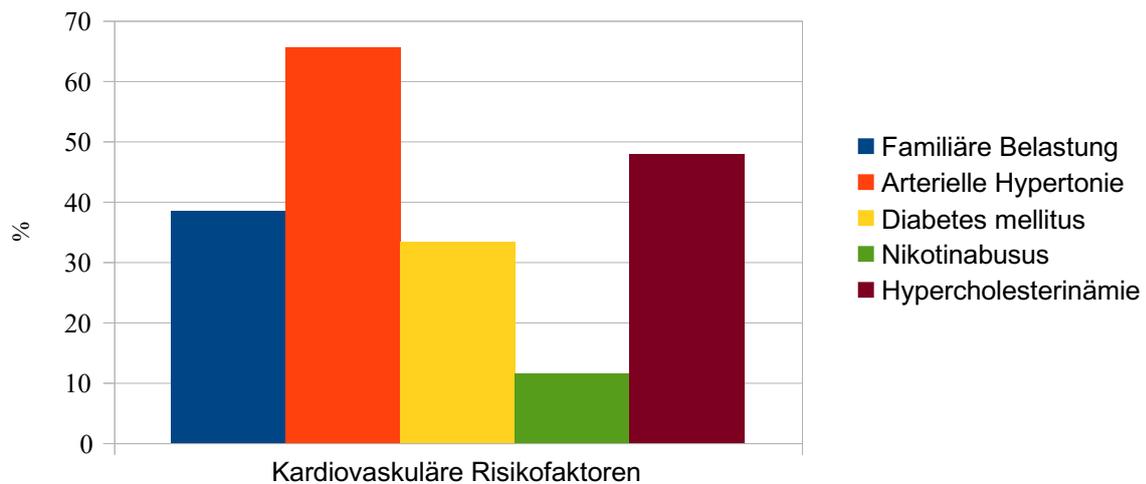


Tabelle 7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Patientenkollektiv

Auch in Hinblick auf eine Niereninsuffizienz wurde das Kollektiv ausgewertet.

Die Grenze zur Niereninsuffizienz wurde bei einem Serum - Kreatinin von größer

1,2 mg/dl festgelegt. Diese wiesen 45 Patienten auf (43,27%). 6 Patienten litten an einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz (5,77%). Siehe Tabelle 8

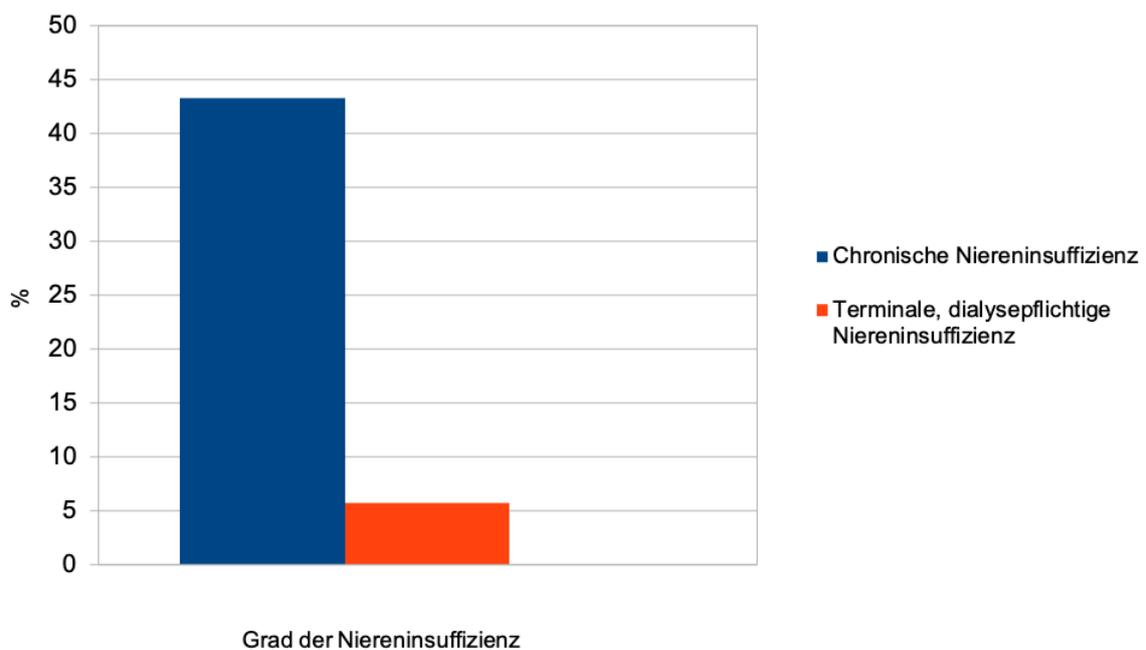


Tabelle 8 Niereninsuffizienzen im Patientenkollektiv

### 3.1.3 Grad der Ausprägung der Koronaren Herzerkrankung

Im Rahmen der Auswertung wurde auch die Ausprägung der koronaren Herzerkrankung erfasst. 34 Patienten wiesen eine koronare 1- Gefäß Erkrankung auf (33 %). 22 Patienten eine koronare 2- Gefäß Erkrankung (21 %) und 48 Patienten eine koronare 3- Gefäß Erkrankung (46 %). Siehe Tabelle 9

Die linksventrikuläre Auswurffraktion lag im Durchschnitt bei 59,6 %.

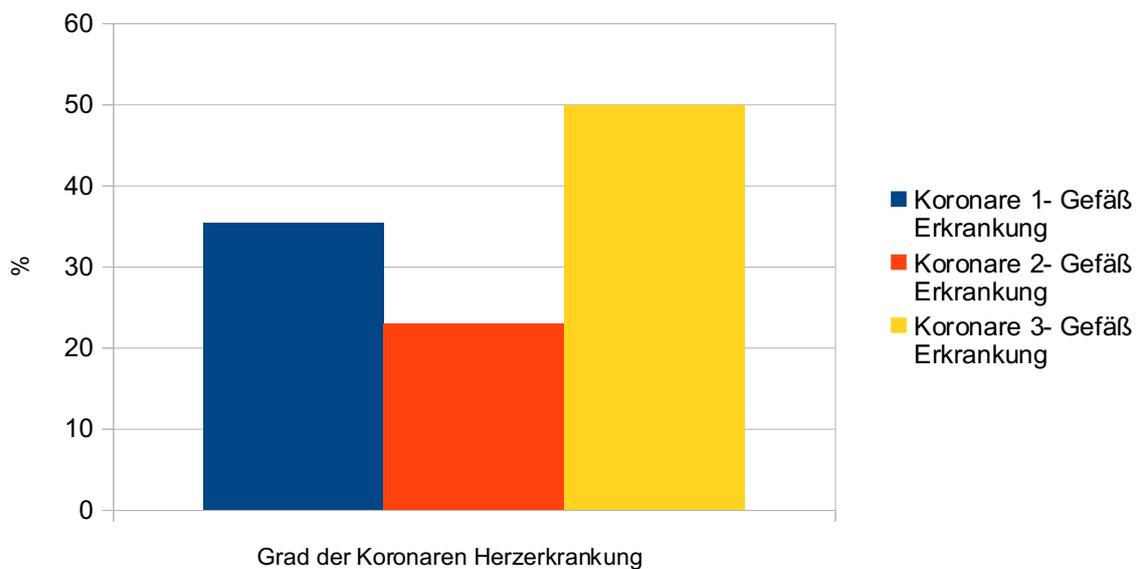


Tabelle 9 Ausprägung der KHK

## 3.2 Die Restenosen der Patientenpopulation

### 3.2.1 Anzahl der Restenosierungen

Die intravaskuläre Brachytherapie erfolgte nach Revaskularisierung von In- Stent Restenosen. Es wurde ausgewertet die wievielte Restenose bei den Patienten vorgelegen hatte. Bei 80 Patienten (76,9%) lag die erste Restenose vor. Bei 13 Patienten (12,5%) die zweite, bei 5 Patienten (4,8%) die dritte Restenose und bei 6 Patienten (6,76%) die vierte. Siehe Tabelle 10.

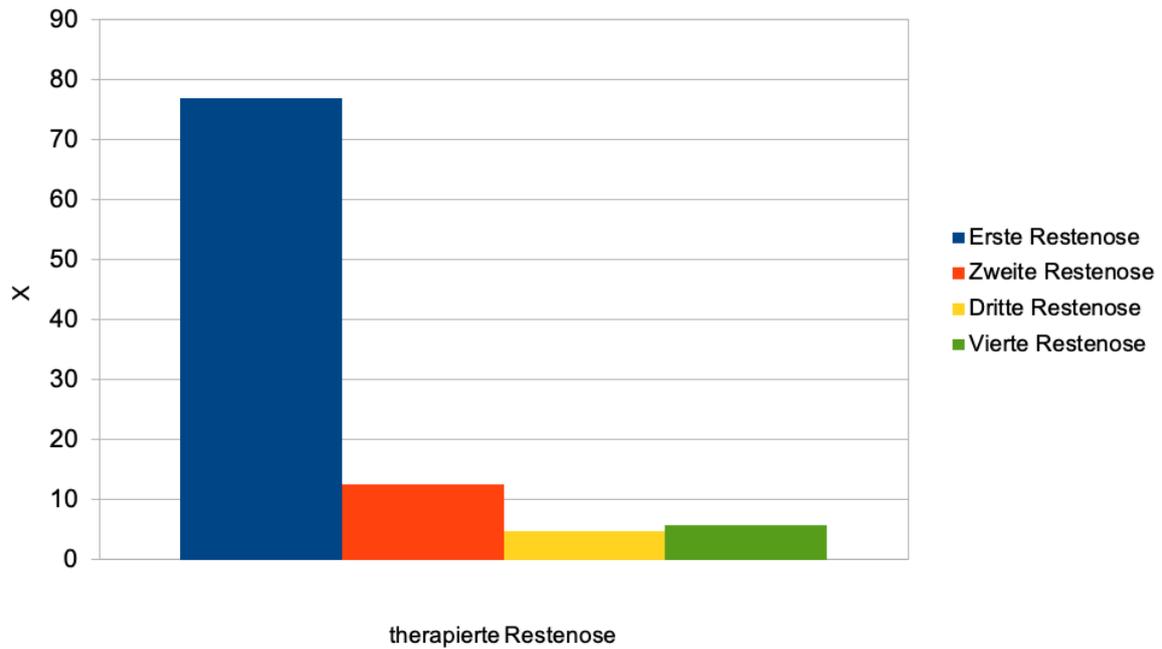


Tabelle 10 Anzahl der Restenosen

### 3.2.2 Lokalisation der In-Stent-Restenose

Die Lokalisation der Restenosen verteilte sich auf die 3 Haupt- Koronargefäße. Unterschieden wurde hier das Vorkommen an der rechten Koronararterie (RCA), am Ramus interventrikularis anterior (RIVA) und an dem Ramus cirkumflexus. (RCX).

Der Ramus cirkumflexus zeigte sich hier mit 16,3% (17 Patienten) am wenigsten betroffen. Die beiden anderen Koronargefäße wiesen mit 43,26%, entsprechend 45 Patienten (RIVA) und 40,38%, 42 Patienten entsprechend (RCA), mehr als doppelt so häufig Restenosierungen auf. Diese sind in Tabelle 11 dargestellt.

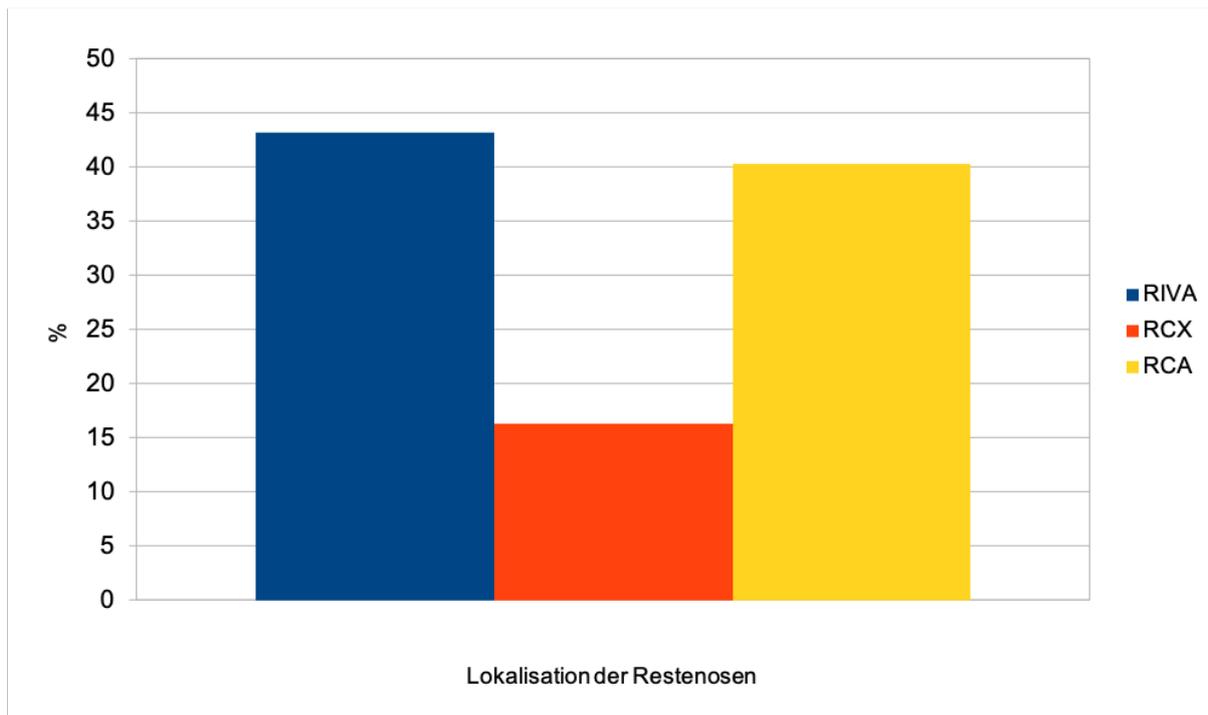


Tabelle 11 Lokalisation der Restenosen bezogen auf das Gefäß

### 3.2.3 Charakteristika der Restenosen

Bei 13 Patienten (12%) war die Restenose im Bereich des Ostiums lokalisiert. 4 Patienten (3,8%) wiesen einen kompletten Gefäßverschluss auf. Eine Gefäßdurchmesser von weniger als 2,5 mm zeigte sich bei 15 Patienten (14%). Eine Bypass- Versorgung musste bei 5 Patienten (4,8%) durchgeführt werden. Die Stentlänge betrug bei 100 Patienten (96%) mehr als 10 mm.

### 3.3 Die Beschwerdesymptomatik Angina Pectoris und Dyspnoe

Im Rahmen des Interviews konnten 68 der 104 Patienten der Studienpopulation befragt werden. 18 Patienten sind verstorben und 18 konnten nicht erreicht werden um die klinische Symptomatik zu erfragen.

#### 3.3.1 Angina Pectoris Beschwerdesymptomatik der Studienpopulation

Die Einstufung der Angina Pectoris Beschwerden der Patienten wurde mittels der CCS – Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) erhoben. Hier erfolgte die Einteilung der Beschwerden nach einer bestimmten Belastung, analog der NYHA-Klassifikation.

So wird unterteilt nach Beschwerden unter schwerer Belastung (CCS I), mittlerer Belastung (CCS II), leichter Belastung (CCS III) und Ruhebeschwerden (CCS IV).

7 Patienten (10,3%) hatten Beschwerden CCS I. Beschwerden nach CCS I-II hatten 3 Patienten (4,4%). 8 Patienten (11,76%) wiesen Angina Pectoris nach CCS II und 4 Patienten (5,88%) nach CCS II - III auf. 3 Patienten (4,4%) hatten Beschwerden nach CCS III, 4 Patienten (5,88%) CCS III – IV und 10 Patienten (14,7%) nach CCS IV. Siehe Tabelle 12

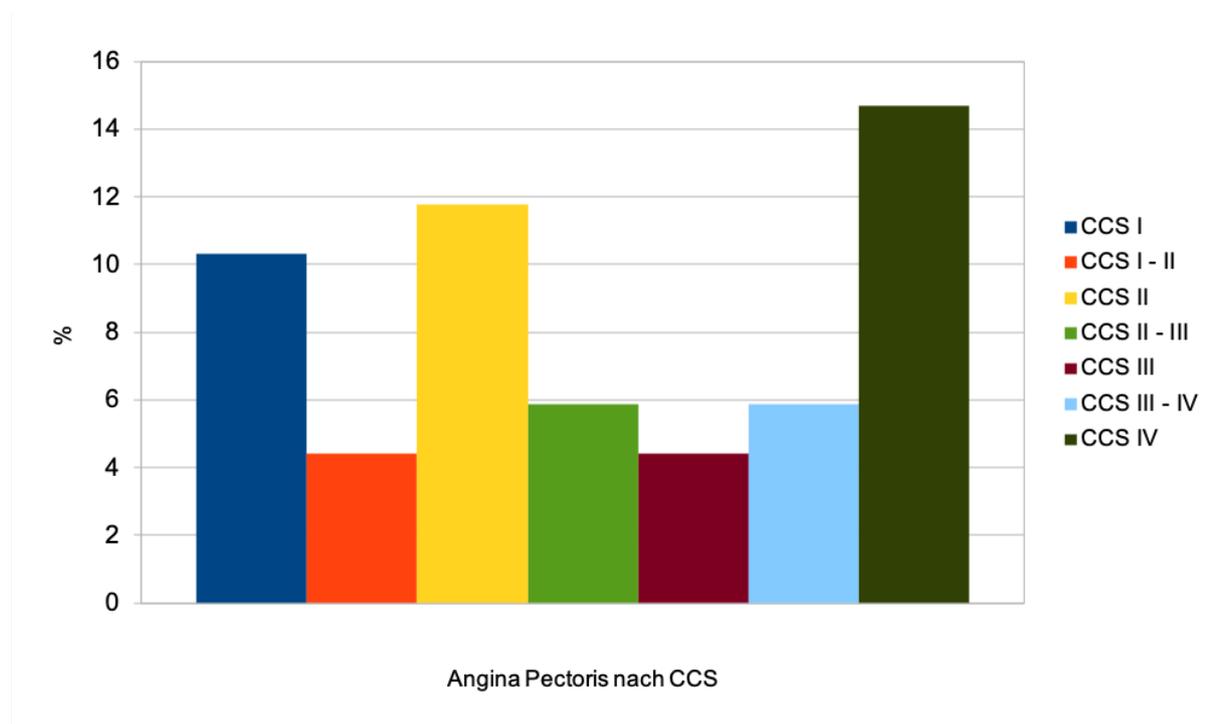


Tabelle 12 Angina Pectoris Beschwerden nach CCS Klassifikation

### 3.3.2 Dyspnoe im Rahmen der Herzinsuffizienz

Zur Graduierung der Dyspnoe - Symptomatik der Patienten wurde eine Einteilung gemäß der NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) durchgeführt. Diese teilt ebenfalls die Symptomatik nach Vorkommen im Rahmen einer bestimmten Belastungsstufe ein. NYHA I besagt Beschwerden bei starker Belastung, NYHA II bei mittlerer Belastung, NYHA III bei leichter Belastung und NYHA IV in Ruhe. Auch hier wurden Zwischenstufen bei nicht eindeutig einzuordnenden Beschwerden verwendet.

In unserer Patientenpopulation hatten 17 Patienten (25%), Dyspnoe NYHA I, 5 Patienten (7,35%) Dyspnoe NYHA I – II und 6 Patienten (8,82%) Dyspnoe NYHA II. 17 Patienten (25%) gaben an, an Dyspnoe NYHA II –III zu leiden.

Bei 5 Patienten (7,35%) bestanden Beschwerden nach NYHA III, bei 3 Patienten (4,4%) nach NYHA III – IV und bei 2 Patienten (2,9%) nach NYHA IV.

Siehe Tabelle 13

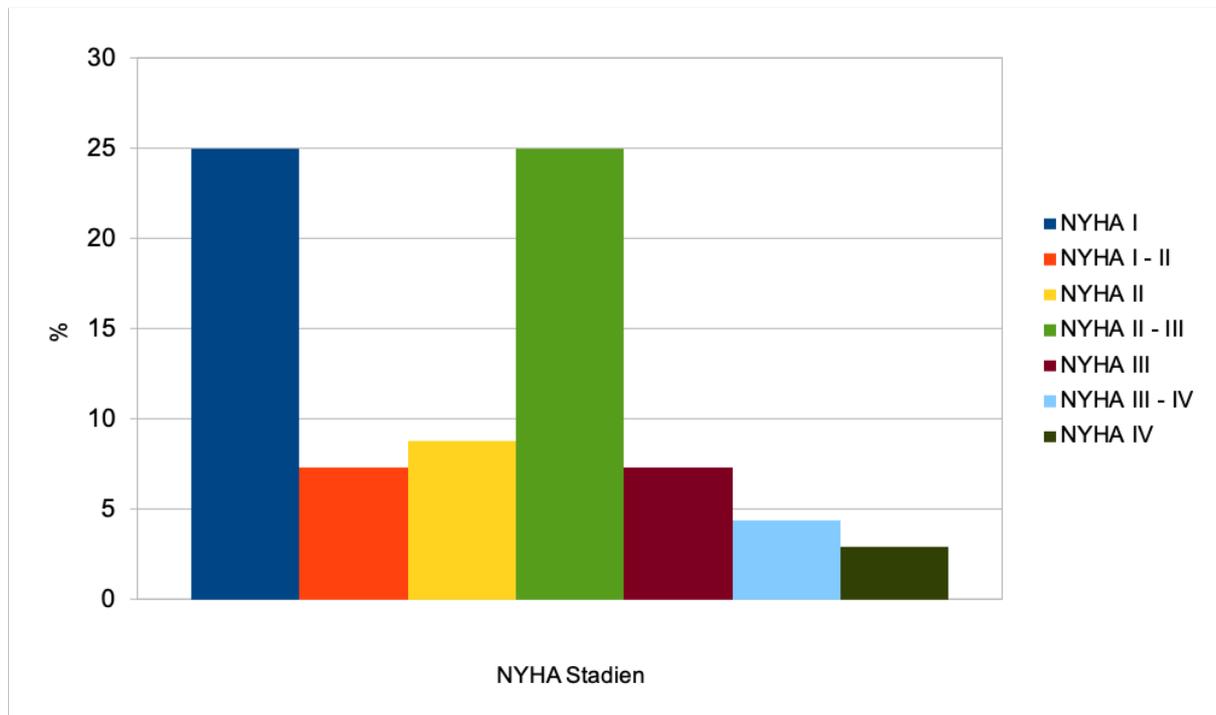


Tabelle 13 Dyspnoe nach NYHA – Klassifikation

### 3.4 Follow up

Die Studienpatienten wurden im Rahmen der Nachbeobachtung in 6 monatigen Zeitintervallen nachuntersucht. Durch die planmäßigen Nachkontrollen und durch die Untersuchungen im Falle von akuten Ereignissen wurden die Daten bezogen auf die Zielgefäß -Revaskularisierungen (Target Vessel Revascularisation bzw. TVR), die Zielläsions -Revaskularisierungen (Target Lesion Revascularisation bzw. TLR) und auf die unerwünschten kardialen Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events bzw. MACEs) ausgewertet. Die MACEs beinhalten den Tod, den Myokardinfarkt und die TVRs. Die Darstellung des Follow ups erfolgte 6, 12, 24, 36 und 60 Monaten nach der Bestrahlung mit Strontion<sup>90</sup>/Yttrium<sup>90</sup>

### 3.5 Die Komplikationen in der Nachbeobachtungsphase

#### 3.5.1 Die Ziel-Gefäß-Revaskularisierungen (TVR)

Reinterventionen an den Zielgefäßen waren in den ersten 6 Monaten bei 13 Patienten (12%) notwendig. Innerhalb von 12 Monaten mussten 20 Patienten (19%) reinterveniert werden. Im Zeitraum von 24 Monaten waren es 23 Patienten (22%), bis 36 Monate waren es 31 Patienten (30%) um im gesamten Nachbeobachtungszeitraum von 60 Monaten waren es 45 Patienten, also 43% der Studienpopulation, welche im Zielgefäß revaskularisiert wurden.

Die Tabelle 14 stellt diese Verteilung über die verschiedenen Zeitspannen dar.

	<u>6 Monate</u>	<u>12 Monate</u>	<u>24 Monate</u>	<u>36 Monate</u>	<u>60 Monate</u>
TVR	13 (12%)	20 (19%)	23 (22%)	31 (30%)	45 (43%)

Tabelle 14 Rate der TVR 6 - 60 Monate

Die Kaplan-Mayer-Kurve der Abbildung 7 stellt diesen Verlauf graphisch dar und zeigt die Wahrscheinlichkeit der Nicht-Reintervention am Zielgefäß

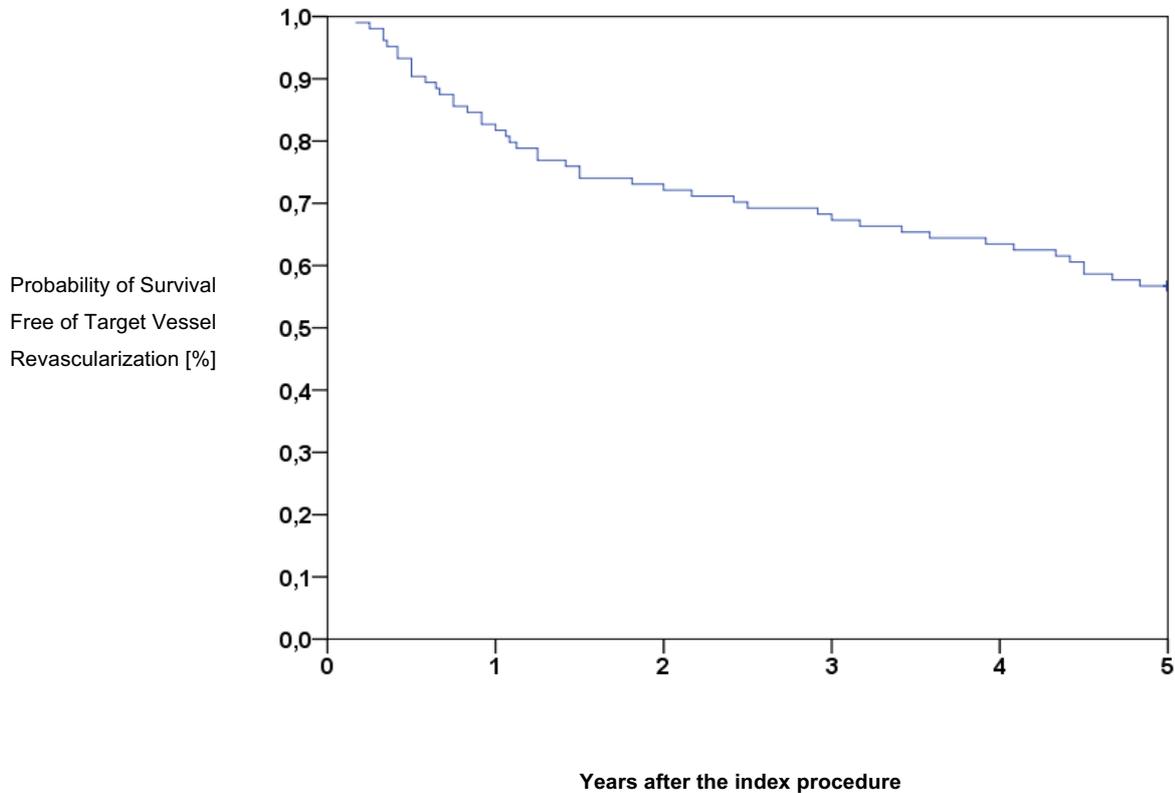


Abbildung 7 Kaplan-Mayer Kurve, Überleben ohne Reintervention am Zielgefäß

### 3.5.2 Die Ziel-Läsions-Revaskularisierung (TLR)

Eine weitere Differenzierung der Reinterventionen bezog sich auf die Zielläsion, welche durch die Indexprozedur initial behandelt wurde. Innerhalb der ersten 6 Monate wurden 9 Patienten (8,7%) an der Zielläsion reinterveniert. Nach 12 Monaten waren es 13 Patienten (12%), nach 24 Monaten 18 Patienten (17%), nach 36 Monaten 22 Patienten (21%) und innerhalb des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes von 60 Monaten mussten 29 Patienten (28%) an der Zielläsion reinterveniert werden.

Die Tabelle 15 zeigte die Verteilung der TLR über die Zeitfenster von 6,12,24,36 und 60 Monate

	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate	60 Monate
TLR	9 (8,7%)	13 (12%)	18 (17%)	22 (21%)	29 (28%)

Tabelle 15 Rate der TLR 6 – 60 Monate

Die Kaplan-Mayer-Kurve der Abbildung 8 zeigt wieviel Patienten in Prozent nicht an der Zielläsion reinterveniert werden mussten.

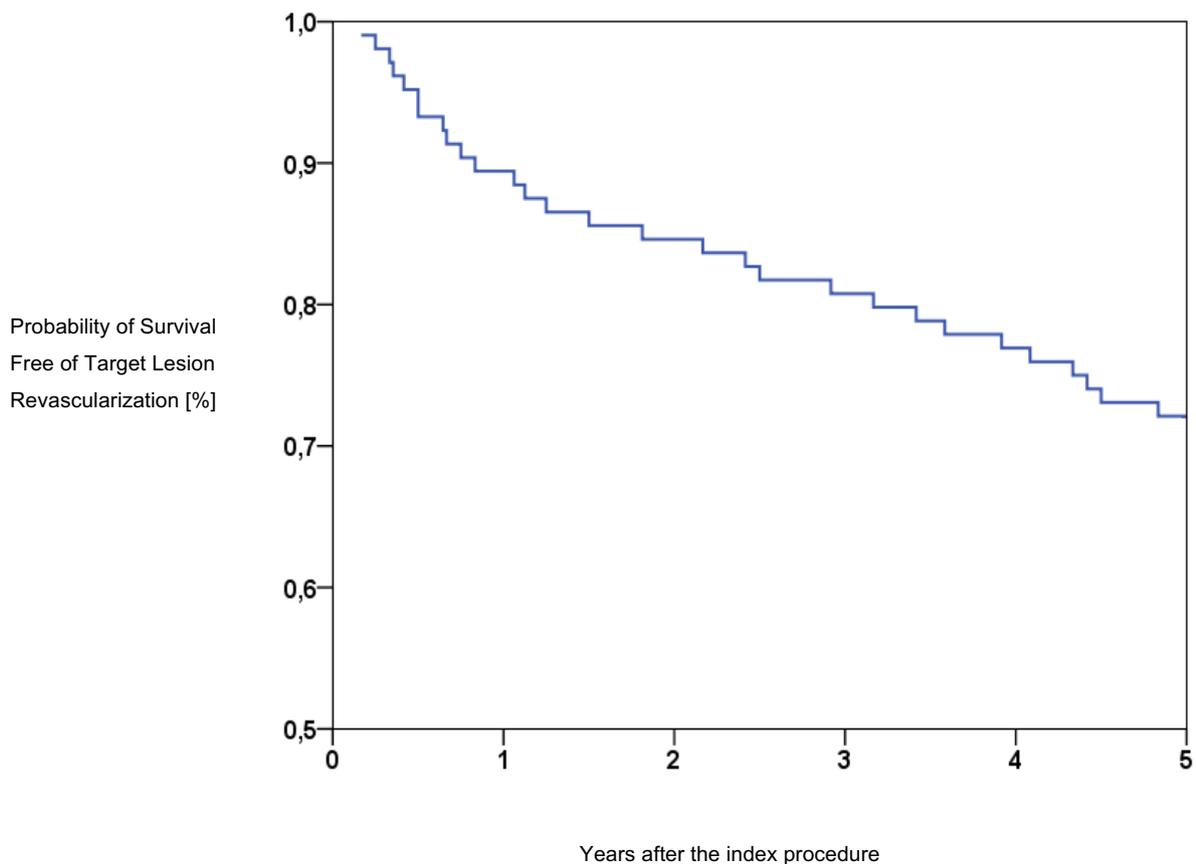


Abbildung 8 Kaplan-Mayer Kurve, Überleben ohne Reintervention der Zielläsion

### 3.5.3 Die Major adverse cardiac events (MACEs)

Die MACEs umfassen den Tod, den Myokardinfarkt und die Interventionen an dem Zielgefäß.

Verstorben ist innerhalb der ersten 6 Monaten ein Patient (0,9%). 3 Patienten verstarben innerhalb der ersten 12 Monate. In 24 Monaten sind 5 Patienten (4,8%), in 36 Monaten 8 Patienten (7,7%) und innerhalb von 60 Monaten sind insgesamt 14 Patienten (13%) verstorben.

Die Tabelle 16 zeigt diese Ergebnisse.

Ein weiterer Endpunkt der MACEs ist der Myokardinfarkt. Hier zeigten sich innerhalb der ersten 6 Monate 3 Patienten (2,9%) mit solch einem Ereignis. Bis 12 Monate waren es 5 Patienten (4,8%) die einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Die weitere Nachbeobachtung über 24, 36 und 60 Monate ergab keinen weiteren Fall eines Myokardinfarktes.

Die Tabelle 16 zeigt die erfassten Fallzahlen von Tod, Myokardinfarkt und der Target vessel Revaskularisation.

	6 Monate	12 Monate	24 Monate	36 Monate	60 Monate
Tod	1 (0,9%)	3 (2,9%)	5 (4,8%)	8 (7,7%)	14 (13%)
Myokardinfarkt	3 (2,9%)	5 (4,8%)	5 (4,8%)	5 (4,8%)	5 (4,8%)
TVR	13 (12%)	20 (19%)	23 (22%)	31 (30%)	45 (43%)
MACE	17 (16%)	28 (27%)	33 (32%)	44 (42%)	64(62%)

Tabelle 16 Rate der MACEs, Tod, Myokardinfarkt und TVR 6 – 60 Monate

Die in Abbildung 9 dargestellten Kaplan-Mayer-Kurve stellt die Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit die MACEs betreffend graphisch dar.

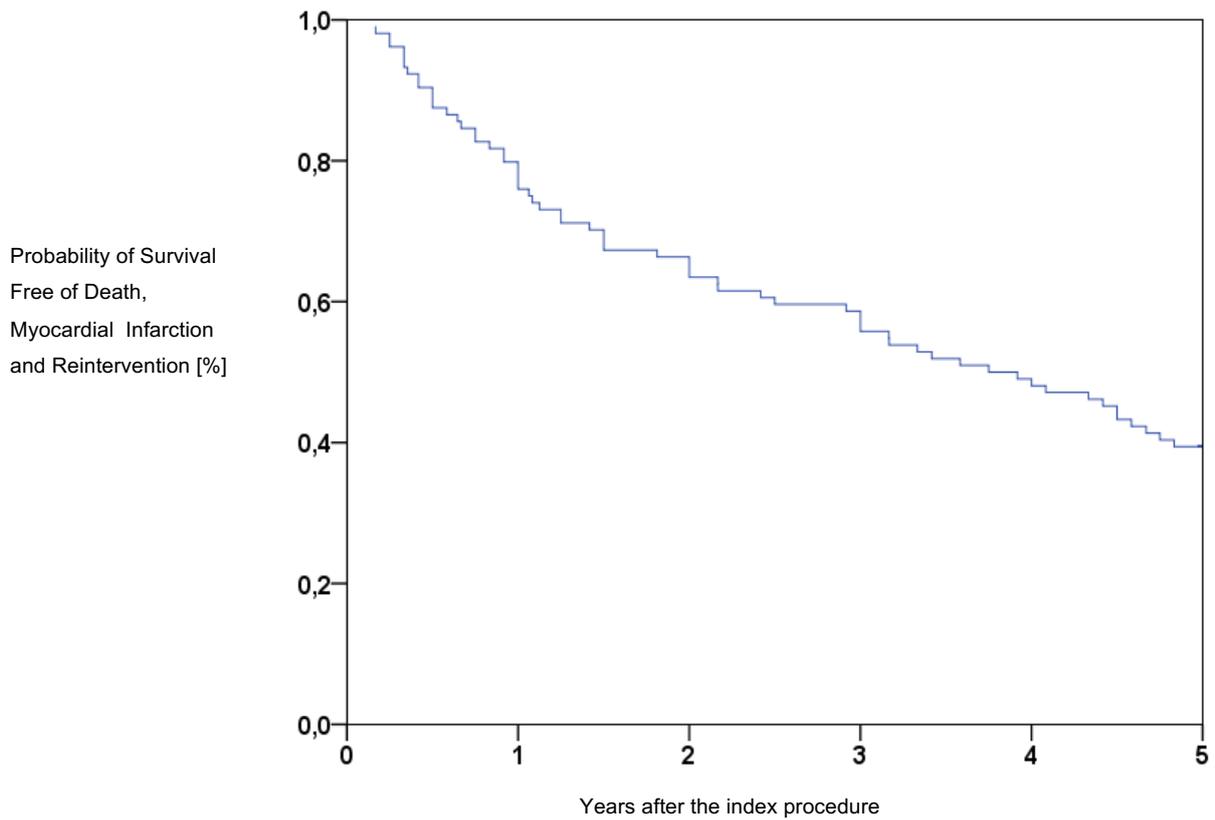


Abbildung 9 Kaplan-Mayer Kurve, Überleben ohne MACEs

### 3.5.4 Gesamtüberlebensrate

In Tabelle 16 wurden die Zahlen des Endpunktes Tod dargestellt. In der graphischen Darstellung wird ein nahezu linearer Verlauf ersichtlich.

Die Kaplan-Mayer-Kurve der Abbildung 10 zeigt die Überlebensrate innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten.

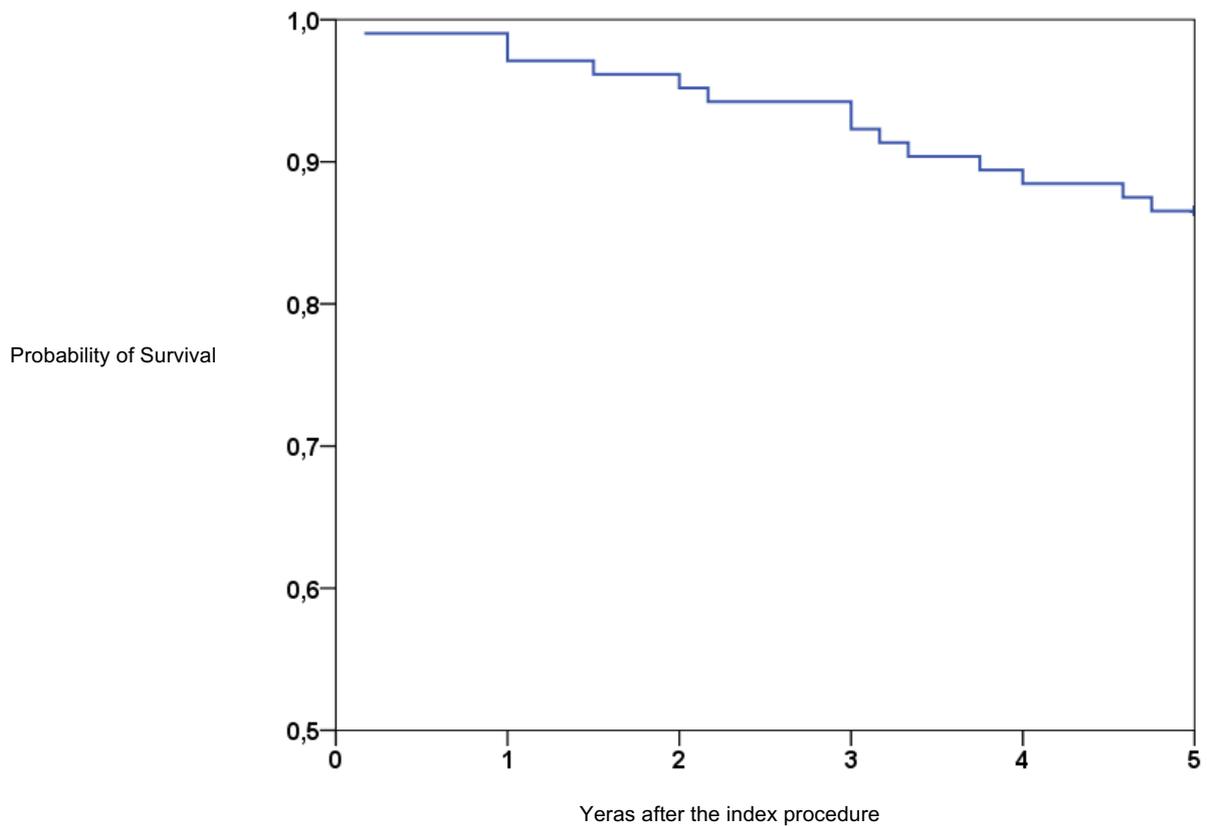


Abbildung 10 Kaplan-Mayer Kurve, Überlebensrate

## **4 Diskussion**

### **4.1 Therapie der ISR**

Die intrakoronare Brachytherapie hatte das Ziel der Prävention einer ISR durch Einflussnahme auf die Neointimaformation. In den letzten Jahren hatte sich die Problematik der ISR weiterhin gezeigt, vor allem in Hinblick auf die teils schwierigen und aufwendig zu intervenierenden Befunde. Primär wurde eine In-Stent-Restenose mit dem konventionellen Ballon, mit der intrakoronaren Brachytherapie, oder mit der Implantation eines weiteren Stents behandelt. Mehrere neuere Verfahren der Therapie und Prävention der In-Stent-Restenose stehen zur Verfügung und werden jeweils in mehreren Studien verglichen und bewertet. Neben der bei uns untersuchten intrakoronaren Brachytherapie stehen der medikamentenbeschichtete Ballon, wie auch eine erneute Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents zur Auswahl. Mehrere klinische Studien hatten gezeigt, dass der medikamentenbeschichtete Stent sehr effektiv in der Behandlung einer ISR eingesetzt werden kann. (18, 43, 47, 48, 53)

#### **4.1.1 Medikamentenbeschichtete Stents (DES) für die Therapie der ISR**

Die ISAR-Desire 2 Studie aus 2010 zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied macht, ob für die Behandlung einer In-Stent-Restenose eines medikamentenbeschichteten Stents ein Paclitaxel oder ein Sirolimus beschichteter Stent verwendet wird. (34)

Durch die potentiell thrombogene Wirkung der Stents scheint der medikamentenbeschichtete Ballon einen Vorteil, bezogen auf die postinterventionelle Komplikationsrate zu haben. Die PEPCAD China ISR Trial konnte in einer 12 monatigen Beobachtungsphase zeigen, dass bezogen auf die Ereignisse wie TLR, TVR, Myokardinfarkt und kardiales Versterben kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung der ISR durch einen erneuten DES oder durch einen DEB besteht. Selbst die Stent-Thrombosen zeigten hier ein gleiches Vorkommen mit jeweils 0,9%. (64)

In der SISR-Studie (Sirolimus eluting stents vs. Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis trial) konnte diese Überlegenheit bestätigt werden. Es zeigte sich in einem 5 Jahres Nachbeobachtungszeitraum eine Rate der TLR von 24,7 % (SES n = 259), 31,2 % (VBT n = 125) aus der SISR -Studie und 28% (n = 104) aus unserer eigenen Beobachtung. Wenn man sich die MACEs als kumulativen Marker in der SISR – Studie nach 5 Jahren anschaut, konnte hier eine Rate von 34 % die DES betreffend und 36,8

% die VBT betreffend gezeigt werden. Hier zeigt sich im Vergleich zu unseren Daten mit einer MACE-Rate von 62% nach 5 Jahren ein deutlicher Vorteil der DES. (1)

#### **4.1.2 Die medikamentenbeschichteten Ballons (DEB) als alternative Therapie der ISR**

Die PTCA ohne Implantation eines Stents, sondern nur die Applikation von Medikament im Bereich des erneut dilatierten, zuvor stenosierten Stents, stellt eine echte Alternative ohne Einbringen eines erneut lumeneinengenden Materials zur Therapie dar.

Die PACCOCATH ISR I und PACCOCATH ISR II Studien zeigten, dass Patienten, welche mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon behandelt wurden bessere angiographische Ergebnisse und bessere klinische Outcomes nach 12 Monaten und längerer Beobachtung zeigten, als Patienten welche mit nicht beschichteten Ballons behandelt wurden. (48)

Die PEPCAD II ISR Studie (Paclitaxel –eluting Balloon Catheter in Coronary Artery Disease Study) untersuchte u.a. die Ergebnisse nach Behandlung einer Bare- Metal ISR mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon. Es konnte gezeigt werden, dass die Restenoserate und das Vorkommen der Ereignisfreiheit nach einem Jahr besser war, als nach Behandlung mit einem Paclitaxel beschichteten Stent. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die Behandlung einer DES – ISR mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon signifikant mit einem geringeren Auftreten von Restenosen und MACEs assoziiert war. (43, 55)

Mittlerweile kamen weitere Gefäßstützen aus anderen Materialien auf den Markt, die eine ernstzunehmende Alternative in der Behandlung der Do-Novo-Stenosen darstellen. Aber trifft dies auch für In-Stent-Restenosen zu?

#### **4.1.3 Scaffolds als Therapie der koronaren ISR**

Scaffolds sind aus Milchsäure bestehende Gefäßstützen, die sich mit der Zeit selbst wieder auflösen. Bezogen auf die Behandlung von ISR haben Moscarella et al. die Langzeitergebnisse in einer Multicenterstudie untersucht. In der Zeit von 2012 bis 2014 wurden hier in verschiedenen italienischen Zentren 116 Patienten mit einer ISR durch Implantation eines Scaffolds behandelt. Mitunter wurde hier zwischen einer Restenose eines medikamentenbeschichteten und eines nicht beschichteten Stents unterschieden. Es konnte gezeigt werden, dass sich keine großen Unterschiede

zwischen einer behandelten Restenose eines medikamentenbeschichteten Stents und eines unbeschichteten Stents ergeben. (36)

Auf die Ausprägung von thrombotischen Verschlüssen nach Scaffold –Implantation wird nicht eingegangen. Hier könnte noch ein nachteiliger Effekt v.a. im Vergleich zu einem medikamentenbeschichteten Ballon gesehen werden. Auch die Tatsache, dass die Scaffolds in Ihrer Grundstruktur mehr auftragen, könnte problematisch werden, v.a. wenn kleine Gefäße reinterventiert werden müssen.

Auch in neueren Untersuchungen wurden die verschiedenen Therapieoptionen der Behandlung der ISR untersucht. Nicolais C et al. zeigte, dass es ähnlich gute Ergebnisse für DES und bioresorbierbaren Scaffolds gibt. In Situationen, in welchen rezidivierende Stentings notwendig waren konnte jedoch eine Überlegenheit der DES gegenüber anderen Therapieoptionen gezeigt werden. In Fällen, in welchen eine erneute Stentimplantation nur schwierig möglich ist, stellt der DEB eine effektive Alternative dar. (38) In Zusammenschau der Ergebnisse scheint auch der Scaffold nicht den gewünschten herausragenden Effekt in der Therapie der ISR zu erreichen.

#### **4.1.4 Medikamentenbeschichtete Scaffolds als Therapieoption der ISR**

Jamshidi et al. haben in einer 6 und 12 monatigen Nachbeobachtungszeit die Resultate von medikamentenbeschichteten Scaffolds für die Behandlung von ISR untersucht. In der Studie wurden 84 In-Stent-Restenosen bei 65 Patienten mit den medikamentenfreisetzenden Scaffolds behandelt. Die Altersgruppe lag bei 66 Jahren +/- 11 Jahren. Die Implantation der Scaffolds konnte bei allen Patienten erfolgreich in die Ziel-Gefäße implantiert werden. Alle 65 Patienten konnten über 6 Monate beobachtet werden, über 12 Monate gelang dies bei 49 Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass bei keiner Läsion eine Scaffoldthrombose aufgetreten ist. Die TLR –Rate lag bei 3,1 % bei 6 Monaten und bei 12,2 % bei 12 Monaten. Die mittlere Zeitspanne bis zur Revaskularisation nach PCI lag bei 301 +/- 148 Tagen. Um diese Ergebnisse zu festigen bedarf es sicher noch größere Studien und Beobachtungszeiträume. Vor allem um eine Überlegenheit über die Therapie mit einem DES, oder einem DEB zu zeigen. (26)

## **4.2 DES und DEB als Goldstandard**

Zum aktuellen Zeitpunkt stellt die Intervention mittels DES oder DEB das Mittel der Wahl bei der Therapie der ISR dar. Benjo A et al. konnten in einer Meta-Analyse verschiedener Studien zeigen, dass im Vergleich zur Therapie mittels DES die vaskuläre Brachytherapie bezogen auf die Rate der TLR und der TVR klar unterlegen war. (3) Claessen et al. hatten in der DARE Studie die Ergebnisse der Therapie einer ISR mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon (PEB) und einem Everolimus beschichteten Stent (EES) verglichen. Das gesamte Patientenkollektiv belief sich auf 278 Patienten. Bei 88 Patienten (32%) bestand ein Diabetes mellitus. Diese Patienten wurden randomisiert einer ISR Therapie zugeführt. Eine Therapie mittels EES erhielten 46 der 88 Patienten und eine Therapie durch einen PEB bekamen 42 Patienten. Bei 48 der 88 Diabetespatienten handelte es sich um eine DES-ISR. Einer angiographischen Nachbeobachtung konnten in der PEB Gruppe 30 Patienten (72%) und in der EES 36 Patienten (78%) zugeführt werden. Bezogen auf die MACEs (Tod, Target-Vessel-Myokardinfarkt und TVR) konnte eine Rate von 17,4% in der EES-Gruppe gegenüber einer Rate von 11,9% in der PEB Gruppe über einen Zeitraum von einem Jahr gezeigt werden. Das Auftreten weiterer Ereignisse waren in beiden Gruppen identisch. (11) In unserer Studie zeigte sich eine MACE-Rate von 27% innerhalb des ersten Jahres.

Die Studie von Claessen et al. untersuchte ein Patientenkollektiv von Diabetikern. Da dies Hochrisikopatienten sind ist das Ergebnis bestätigend für die Vormachtstellung der aktuell favorisierten ISR-Therapie durch die DEB und die DES.

Es zeigte sich in der DARE Studie sogar ein kleiner Vorteil für die DEB.

### **4.3 Fazit**

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Prozess der ISR über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren linear fortschreitet. Dies stellt eine wesentliche Limitation der intrakoronaren Brachytherapie dar. Bereits 2007 konnte Seung-Whan Lee et al. zeigen, dass in einem Nachbeobachtungszeitraum bis 3 Jahre die DES-Implantation gegenüber der Intrakoronaren Brachytherapie zur Therapie der ISR überlegen ist. Verena Baierl et al. beschrieben 2005 in einem 3 jährigen Follow Up einen stetig ansteigenden Prozess der Restenosierung nach intrakoronarer Brachytherapie. (51,57)

Insbesondere durch die wesentlich besseren und auch langzeitstabilen Ergebnisse einer Behandlung von ISR mit DEB oder DES wurde die intrakoronare Brachytherapie verlassen.

Die Relation von Kosten und Aufwand der Brachytherapie in Bezug auf das Resultat, insbesondere im Langzeitverlauf, muss somit kritisch hinterfragt werden.

Unsere Studie war eine retrospektive Erhebung von Daten und deren Auswertung, ohne Vorhandensein einer Kontrollgruppe. Diese Tatsache verringert zu einem Teil die Aussagekraft und die direkte Vergleichbarkeit. Das Fortschreiten der stenosierenden koronaren Herzerkrankung und der Restenosierungen, vor allem im Bereich der Index-Prozedur, wurden über Auswertung von teils Fremdmaterial durchgeführt. Die angiographischen Kontrollen erfolgten nicht einheitlich und standardisiert in einer Einrichtung.

Die Medikamenteneinnahme der Studienpatienten konnte nicht kontrolliert werden. Die Durchführung der Studie erfolgte unter der Annahme einer bestehenden Compliance der Patienten.

## **5 Zusammenfassung**

In der Arbeit wurden 104 Patienten nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren mittels eines Fragebogens evaluiert, um die Effizienz und die Komplikationsrate einer PTCA mit anschließender intrakoronarer Brachytherapie von ISR zu bewerten. Bis 2001 wurde das Patientenkollektiv im Rahmen der Studie mit einer intrakoronaren Brachytherapie behandelt. Hier kam ein Beta-Strahler zur Anwendung, welcher nach Applikation einen positiven Effekt auf die Re-Stenose Rate durch Hemmung der Intimahyperplasie aufweisen sollte.

Die Kontaktaufnahme und das Interview erfolgte anhand eines entworfenen Bogens mittels Telefonkontakt oder Anschreiben. Zudem wurden Patientenakten ausgewertet. Zentraler Bestandteil dieses Fragebogens waren in erster Linie Symptome wie Angina Pectoris und Dyspnoe eingeteilt in die CCS und NYHA Klassifikation sowie die durchgeführten Re-Koronarangiographien mit deren Interventionen bezogen auf die entsprechenden Lokalisationen.

Des Weiteren wurden die Interventionen der Zielläsion, oder des Zielgefäßes, unterschieden. Diese Information wurde aus Herzkatheterbefunden und Angiographien auf Bild-Datenträgern herausgearbeitet und in ein Statistikprogramm (hier Excel und SPSS) eingefügt. Um die Studienpopulation näher zu charakterisieren wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, sowie die Berechnung des BMI mit aufgearbeitet und eingepflegt. Es mussten die Todesfälle näher eruiert und nach Genese eingeteilt werden, um einen Zusammenhang zur Index Prozedur nachweisen, oder ausschließen zu können. Die Auswertung der Ergebnisse ergab eine niedrige Restenose Rate in den ersten 12 Monaten. Im weiteren Verlauf zeigten die Ereignisse einen linearen Verlauf bis zum maximalen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. Die Kernaussage der Ergebnisse der Arbeit ist, dass sich die Restenoserate linear zum Zeitverlauf des Follow ups verhält und somit durch die intrakoronare Brachytherapie nicht aufgehalten, sondern nur verzögert werden konnte.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Alli OO, Teirstein PS et al. SISR-STUDIE 2012
- 2 Balram Bhargava, Ganesan Karthikeyan, Alexandre S. Abizaid, Roxana Mehran: New Approaches th preventing restenosis. *BMJ* 2003;327:274-9
- 3 Benjo A, Cardoso RN, Collins T, Garcia D, Macedo FY, El-Hayek G, Nadkarni G, Aziz E, Jenkins JS. Vaskular brachytherapy vs. drug-eluting stents in the treatment of in-stent restenosis: A meta-analysis of long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Feb 1;87(2):200-8
- 4 Bestehorn HP. Interventionelle Kardiologie: Koronarangiographie und PTCA Indikation, Technik, Nachsorge. 2001 Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 5 Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T et al. Insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor-BB induce directed migration of human arterial smooth muscle cells via signaling pathways that are distinct from those of proliferation. *J Clin Invest.* 1994;93:1266-1274
- 6 Carter AJ, Laird JR, Bailey LR, Hoopes TG, Farb A, Fischell DR, Fischell RE, Fischell TA, Virmani R. Effects of endovascular radiation from a beta-particle-emitting Stent in a porcine coronary restenosis model. *Circulation* 1996 94, 2364-2368
- 7 Casscells W. Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis. *Circulation.* 1992;86:723-729.
- 8 Chamley-Campbell JH, Campbell GR. What controls smooth muscle phenotype? *Atherosclerosis.* 1981;40:347-357.
- 9 Christoph Hehrlein: Kardiovaskuläre Strahlentherapie Steinkopff Verlag 2000 Darmstadt
- 10 Chrisophe Bauters, Jean-Luc Banos, Eric Van Belle, Eugène P. Mc Fadden, Jean-Marc Lablanche and Michel E. Bertrand: Six-month angiographic outcome Successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97;318-321
- 11 Claessen BE, Henriques JPS, Vendrik J, Boerlage-van Dijk K, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, von Royen N, Gosselink ATM, van Wely MH, Dirkali A, Arkenbout EK, Piek JJ, Baan J Jr. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus and in-stent restenosis: insights from the randomized DARE trial. *Catheter cardiovasc interv.* 2018 sep. 19
- 12 Clowes AW, Clowes MM, Fingerle J et al. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. V. Role of acute distension in the induction of smooth muscle proliferation. *Lab Invest.* 1989;60:360-364.

- 13 Dietrich Baumgart, Raoul Bonan, Christoph Naber, Patrick Serruys, Antonio Colombo, Sigmund Silber, Eric Eeckhout, Philip Urban Successful reduction of in-stent restenosis in long lesions using  $\beta$ -radiation-subanalysts from the RENO registry, international journal of radiation oncology 2004 vol.58, 3, 817-827
- 14 Dietz U, Rupprecht HJ, Ekinci O, Dill T, Erbel R, Kuck KH, Abdollahnia R, Rippin G, Mayer J, Hamm C Angiographic analysts of immediate an long-term results of PTCR vs. PTCA in complex lesions (COBRA study). Catheter cardiovasc interv. 2001 Jul;53(3): 359-67
- 15 Erbel R, Engel HJ, Kübler W, Neuhaus KL, Sauer G, Strauer BE, Bonzel T, Ewen K. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Herz - und Kreislaufforschung): Richtlinien der interventionellen Koronartherapie. Z Kardiol 1997 86, 1040-1063
- 16 Fischman DL, Leon MB, Daim DS, et al. A randomized comparison of coronary-Stent implantation with balloon angioplasty in the treatment of coronary artery Disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl. J Med 1994; 331 496-501
- 17 Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. Lancet, 1: 263, 1978
- 18 Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effektivness of paclitaxel-eluting balloon catheter in Patients with sirolimus-eluting stent restenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2011
- 19 Haussmann D, Mügge A, Daniel W. Koronare Herzkrankheit in: Daniel W (Hrsg) Thieme´s Innere Medizin.1999 Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 20 Harrisons Innere Medizin 16. Auflage 2005
- 21 Hehrlein C, Gollan C, Dönges K, Metz J, Riessen R, Fehsenfeld P, Von Hodenberg E, Kübler W. Low dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferaiton and neointimal hyperplasia in rabbits. Circulation 1995 92, 1570-1575
- 22 Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R, Schlösser K, Huttel E, Friedrich L, Fehsenfeld P, Kübler W. Pure beta-particle emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. Circulation 1996 93, 641-645
- 23 Hehrlein C, Kardiovaskuläre Strahlentherapie Auflage 2000 Springer Verlag
- 24 Heintzen MP, Michel CJ, Strauer BE. Interventionell Differentialtherapie der koronaren Herzkrankheit. Z Kardiol , 1998, 87, 157 (Suppl II)
- 25 Gerd Herold Innere Medizin 2006

- 26 Jashmidi P, Nyffenegger T et al. A novel approach to treat in-stent restenosis: 6- and 12- month results using the everolimus eluting bioresorbable scaffold. *Eurointervention* 2016 Apr 20;11(13): 1479-86.
- 27 Jeffrey J. Popma, Mohan Suntharalingam, Alexandra J. Lansky, Richard R. Heuser, Burton Speiser, Paul S. Teirstein, Vincent Massullo, Theodore Bass, Randall Henderson, Sigmund Silber, Peter von Rottkay, Raoul Bonan, Kalon K. L. Ho, Alison Osattin, Richard E. Kunth and for the Stents and Radiation Therapy (START) Investigators: Randomized Trial of  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$   $\beta$ -Radiation Versus Placebo Control for Treatment of In-Stent Restenosis. *Circulation* 2002;106;1090-1096
- 28 John A. Bittl, MD: Advances in Coronary Angioplasty. *N Engl J Med* 1997;336:670a
- 29 Ju Suk Oh. Intrakoronare Brachytherapie bei In-Stent Restenose: Ein retrospektiver Vergleich von zwei Strahlungstypen. Dissertation 2006
- 30 King SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR. Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT). *Circulation* 1998 26;97 (20): 2025-30
- 31 Kober G. Alternative Technik der koronaren Intervention – Eine neue Differentialtherapie? *Z Kardiologie* 1996, 85, 1
- 32 Lincoff AM und Topol EJ. Abrupt vessel closure in Topol EJ: Textbook of interventional Cardiology. 1999 WB Saunders Company, Pennsylvania (USA)
- 33 Martin B. Leon, MD, Paul S. Teirstein, MD, Jeffrey W. Moses, MD, Prabhakar Tripuraneni, MD, Alexandra J. Lansky, MD, Shirish Jani, MD, S. Chiu Wong, MD, David Fish, MD, Stephen Elis, MD, David, R. Holmes, MD, Dean Kerieakes, MD, and Richard E. Kuntz, MD: localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl. J. Med* 2001;344:250-6
- 34 Mehilli J, Byrne R.A. et al. Randomized Trial of Paclitaxel –Versus Sirolimus – Eluting Stents für Treatment of coronary Restenosis in Sirolimus –Eluting Stents, The ISAR DESIRE 2 Study
- 35 Meyer J, Bockisch A, Darius H. Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt Klinische Kardiologie 2000, Springer Verlag
- 36 Moscarella E, Ielasi A. et al. Long –Term clinical outcomes after bioresorbable vascular scaffold implantation for the treatment of coronary in-stent Restenosis: A Multicenter italian experiance. *Circ cardiovasc interv.* 2016 Apr; 9(4).
- 37 Mohan Sutharalingam, MD, Warren Laskey, MD, Alexandra J. Lansky, MD, Ron Waksman, MD, Lawrence White, MD, Paul Teirstein, MD, Vincent Massullo, MD, Barry Rutherford, MD, Arthur Elman, MD, Richard e. Kuntz, MD, Jeffrey J. Popma, MD, Raoul Bonan, MD: Clinical and Angiographic Outcome after use of  $^{90}\text{Strontium}/^{90}\text{Yttrium}$  Beta Radiation for the Treatment of In-Stent Restenosis: Results from the Stents and Radiation Therapy 40 (START 40) Registry. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.52, No.4, pp. 1075-1082, 2002

- 38 Nicolais C, Lakhter V, Virk Huh, Sardar P, Bavishi C, O'Murchu B, Chatterjee S: Therapeutic Options for In-Stent Restenosis. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Feb 12;20(2):7 doi:10.1007/s11886-018-0952-4
- 39 Nikol S, Isner JM, Pickering JG et al. Expression of transforming growth factor-beta 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest.* 1992;90:1582-1592.
- 40 Novoste Beta-Cath user's Manual (USA). 28-60
- 41 Remo Albiero, MD, Sigmund Silber, MD, Carlo di Mario, MD, Carmelo Cernigliaro, MD, Salvatore Battaglia, MD, Bernhard Reimers, MD, Arian Frasher, MD, Volker Klauss, MD, Joseph M. Auge, MD, Paolo Rubertelli, MD, Marie-Claude Morice, MD, Alberto Cremonesi, MD, Joachim Schofer, MD, Alessandro Bortone, MD, Antonio Colombo, MD, for the RESCUT Investigators: Cutting Balloon versus Conventional Balloon Angioplasty for the Treatment of In-Stent Restenosis. Results of the Restenosis Cutting Balloon Evaluation Trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:943-9
- 42 Rexrodt Peter. 2-Jahresverlauf nach intrakoronärer Brachytherapie mit Strontium/Yttrium-90 von de-novo Stenosen und in-Stent Restenosen. Dissertation 2005
- 43 Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blind trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012
- 44 Roskamm H und Reindell H. *Herzkrankheiten.* 1996 Springer Verlag, Berlin
- 45 Sanborn TA, Faxon DP, Haudenschild C, Gottsmann SB, Ryan TJ. The mechanism of transluminal angioplasty: Evidence for formation of aneurysm in experimental atherosclerosis. *Circulation* 1983 68, 1136-1140
- 46 Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, Nobuyoshi M, Moses J, Hirshfeld J, Heuser R, Baim D, Cleman M, Brinker J, Gebhardt S, Goldberg S. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Feb; 31(2): 307-11
- 47 Scheller B, Clever YP, Kelsch B et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel eluting balloon catheter *JACC Cardiovasc Interv* 2012
- 48 Scheller B, Hehrlein C, Bokschoff W et al. Treatment of a coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006.
- 49 Scheller B, Hehrlein C, Bokschoff W, et al. two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2008; 97:773-781

- 50 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-Expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary Artery disease. Benestent Study Group. N Engl. J Med 1994 Aug 25; 331(8): 489-95
- 51 Seung-Whan Lee, MD, PhD, Seong-Wook Park, MD, PhD, Duk-Woo Park, MD, Se-Whan Lee, MD, Sang-Hyun Kim, MD, Jae-Sik Jang, MD, Yeong, MD, Young-Hak Kim, MD, Cheol Whan Lee, MD, PhD, Myeong-Ki Hong, MD, PhD, Seong-Chul Yun, PhD, Jae-Joong Kim, MD, PhD, and Seung-Jung Park, MD, PhD. Comparison of Six-Month Angiographic and Three-Year Outcomes after Sirolimus-Eluting Stent Implantation versus Brachytherapy for Bare Metal In-Stent Restenosis. Am J cardiol 2007; 100:425-430
- 52 S.Silber intrakoronare Brachytherapie nach PTCA: aktueller klinischer Strand Dtsch.med.Wschr. 124:1491-1495,1999
- 53 Pyung Chum Oh, Soon Yong Suh, Woong Chol Kang, Kyoungsoon Lee, et al. The efficacy and safety of drug –eluting balloon for the treatment of in –stent restenosis as compared with drug-eluting stents and with conventional balloon angioplasty: Korean J intern Med 2015
- 54 T.M. Schiele: Current understanding of coronary in-stent restenosis. Z Kardiol 94:772-790 (2005)
- 55 Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel- coated ballon catheter versus paclitaxel –coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis Circulation 2009;119:2986-2994
- 56 Van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. 20. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in Bundesrepublik Deutschland. Z Kardiol 2005 94, 212-215
- 57 Verena Baierl, Simone Baumgartner, Barbara Pöllinger, Marcus Leibig, Johannes Rieber, Andreas König, Florian Krötz, Hae-Young Sohn, Uwe Siebert, Wolfgang Haimerl, Eckhart Dühmke, Karl Theisen, Volker Klauss, Thomas M Schiele Three-year clinical follow-up after strontium-90/Yttrium 90 beta-irradiation for the Treatment of in-stent coronary restenosis. Am J Cardiol. 2005 Nov. 15;96(10): 1399-403
- 58 Waksman R, Albert E Raizner, Alan C Yeung, Alexandra J Lansky, Lynn Vandertie: Use of localised intracoronary  $\beta$  radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. Lancet 2002; 359:551-57
- 59 Waksman R, Robinson K, Crocker IR, Wang C, Gravanis MB, Cipolla GD, Hilstead RA, King SB. Intracoronary low dose beta irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model. Circulation 1995 92, 3025-3031
- 60 W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz Pathologie 3. Auflage 2004

- 61 Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C.  
Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine.  
Int J Rad Onc Biol Phys 1996 36, 767-775
- 62 William S, Weintraub, MD: The Pathophysiology and Burden of Restenosis.  
Am J Cardiol 2007;100[suppl]:3K-9K
- 63 [www.bestvascular.com/healthcare/hcp\\_prod\\_bc5f.html](http://www.bestvascular.com/healthcare/hcp_prod_bc5f.html)
- 64 Xu Bo, Gao R. et al A Prospective, Multicenter, Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloon Versus Paclitaxel-Eluting Stent for the Treatment of Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis; JACC 2014

## **7 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Schiele danke ich für das Thema und die Unterstützung bei der Auswertung und Fertigstellung der Arbeit.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und die Zeit.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



**Eidesstattliche Versicherung**

Herbst, Jan

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

\_\_\_\_\_  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel  
**5 Jahres Follow- Up der Instent- Restenoserate nach intrakoronarer Brachytherapie mit Sr-90/  
Y-90**

\_\_\_\_\_  
selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle  
Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich  
gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher  
Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Lorch, 27.10.2021

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Jan Herbst

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand