

R. Dietz
S. Silber
D. Baumgart
C. Hehrlein
U. Tebbe

Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie

Herausgegeben vom Vorstand der
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung
Bearbeitet im Auftrag der Kommission
für Klinische Kardiologie
(R. Dietz, M. Gottwik, B. Levenson,
T. Meinertz, A. Osterspey, J. Senges,
R. Strasser, K. Werdan, außerdem:
G. Arnold, D. Behrenbeck, E. Fleck,
H.J. Trappe)

Ausgangssituation

Die klinisch und angiographisch bedeutsame Rezi-divstenose bleibt bei 30–40% der Patienten trotz zahlreicher – zumeist pharmakologischer – Ansätze nach einer primär erfolgreichen Ballondilatation das Problem der interventionellen Kardiologie.

Da bei den interventionellen Verfahren der initiale Lumengewinn auch entscheidend für den Langzeiterfolg ist, haben sich Stents in der interventionellen Kardiologie zunehmend durchgesetzt. Sie werden heute in über 60% der Interventionen eingesetzt. Mit ihrer Hilfe kann zwar das negative Remodeling der Gefäße verhindert werden, das Ausmaß der Intimahyperplasie wird jedoch stärker. Trotzdem sind die Rezidivstenoseraten niedriger als bei der alleinigen PTCA und der Lumengewinn über einen Zeitraum von 6 Monaten bleibt größer.

Prof. Dr. R. Dietz (✉)
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Charité Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Fakultät der
Humboldt-Universität zu Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin, Germany

Prof. Dr. U. Tebbe
Medizinische Klinik II – Kardiologie
Klinikum Lippe GmbH
Röntgenstraße 18
32756 Detmold, Germany

S. Silber, München · D. Baumgart, Essen · C. Hehrlein, Heidelberg

Klinische Studien mit dem Einsatz intrakoronarer Brachytherapie zur Verhinderung der Rezidivstenose

Nach ersten Erfahrungen in Studien zur Praktikabilität mit Gamma- (2) und Betastrahlen (25) folgten die Wirksamkeitsstudien: Alle klinischen Studien mit Gammastrahlen (Tabelle 1) wurden mit Iridium-192 durchgeführt. Therapeutische Betastrahlen entstammten meist dem Yttrium-90 (entweder dem Yttrium direkt, wie in BETAMED oder indirekt über Strontium-90, wie z.B. in START und BETA-CATH). In PREVENT und INHIBIT diente als Betaquelle das Phosphor-32. Bei der Auswahl der Studien wurden placebokontrollierte, doppelblinde Studien und offene Register mit einer Mindestanzahl von 50 eingeschlossenen Patienten analysiert. Die aufgeführten Ergebnisparameter beschränken sich auf klinisch bedeutsame Angaben: aufgrund der Randeffekte (siehe unten) ist nicht die angiographische Restenose im Bereich der vormals bestehenden Stenose klinisch entscheidend – man muss vielmehr die (Re)stenose im längsten analysierten Segment (LAS) beurteilen. Dementsprechend ist für die Patienten nicht die TLR (Revaskularisation der ursprünglichen Zielstenose), sondern die TVR (Revaskularisation des Zielgefäßes) entscheidend. Der klinische Verlauf wird am besten durch MACE (major adverse cardiac events, wie z.B. Tod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, einschließlich TVR) charakterisiert.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, hat die Brachytherapie in 8 kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit bei in-Stent-Restenosen bewiesen (10). Bei de-novo-

Tab. 1 Zusammenstellung der klinischen Studien zur intrakoronaren Brachytherapie, in die mindestens 50 Patienten aufgenommen wurden. Bei den in den Spalten „Kontrolle“ fehlenden Daten handelt es sich um offene Studien bzw. Register. LAS: Längstes analysiertes Koronargefäßsegment, TVR: Revaskularisation des Zielgefäßes (Target Vessel Revascularization), MACE: Summe aller relevanter kardialer Ereignisse (major adverse cardiac events), wie Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, und TVR, wie Koronarintervention oder Bypassoperation. Ein im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikanter Effekt ($p < 0,05$) ist durch ein * gekennzeichnet

| Studie | Patientenanzahl | Angiographische (Re)Stenose (im LAS) | | Klinisch relevante (Re)stenose (TVR) | | MACE | |
|---|-----------------|--------------------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | Kontrolle | Brachyth. | Kontrolle | Brachyth. | Kontrolle | Brachyth. |
| 1) in-Stent-Restenose: | | | | | | | |
| <i>a) Gammastrahlen</i> | | | | | | | |
| SCRIPPS-1 ^a [22] | 55 | 53,6 | 16,7* | 44,8 | 11,5* | 62,1 | 19,2* |
| SCRIPPS-2 [24] | 100 | 68,8 | 53,5* | 61,5 | 41,7* | 63,5 | 41,7* |
| GAMMA-1 [13] | 252 | 55,3 | 32,4* | 46,3 | 31,3* | 43,8 | 28,2* |
| GAMMA-2 [14] | 125 | – | 33,7 | – | 23,2 | – | 29,6 |
| WRIST [34] | 130 | 60 | 22* | 67,6 | 26,1* | 67,6 | 29,2 |
| LONG-WRIST [33] | 120 | 78 | 46* | 60,7 | 33,3* | 61,7 | 38,3* |
| LONG-WRIST-HD [30] | 60 | – | 41 | – | 23,3 | – | 21,7 |
| WRIST-PLUS [27] | 120 | – | 34 | – | 23,3 | – | 23,3 |
| SVG ^b -WRIST [32] | 120 | 45 | 21* | 53,3 | 18,3* | 55 | 20* |
| <i>b) Betastrahlen</i> | | | | | | | |
| START [15] | 476 | 45,2 | 28,8* | 24,1 | 16* | 25,9 | 18* |
| START-40 [12] | 207 | – | 25,3 | – | 15,9 | – | 19,3 |
| INHIBIT [31] | 332 | 52 | 26* | 31 | 20* | 33 | 22* |
| BETA-WRIST [29] | 50 | – | 34,1 | – | 34,1 | – | 34 |
| IST-CB ^c [21] | 130 | – | 21 | – | 12 | – | 14 |
| RENO-CB ^c [4] | 173 | – | 9,4 | – | 9,3 | – | 10,5 |
| 2) de-novo-Stenosen: | | | | | | | |
| <i>a) Gammastrahlen</i> | | | | | | | |
| Keine Studien entsprechend den Auswahlkriterien | | | | | | | |
| <i>b) Betastrahlen</i> | | | | | | | |
| BERT 1.5 [9] | 78 | – | 24,4 | – | 14,1 | – | – |
| PREVENT ^d [16] | 105 | 50 | 22* | 32 | 21 | 32 | 26* |
| BETAMED [26] | 181 | alle | – | 28,6/21,4 15,9/15,0 | – | 14,4 | – |
| | | nur Ballon | – | 28,1/16,7 16,1/3,9 | – | 12,0 | – |
| BRIE [18] | 149 | – | 33,6 | – | 15,4 | – | 28,2 |
| BETACATH [11] | 1455 | Ballon: | 36,0 | 31,0 | 17,0 | 12,3 | 20,4 |
| | | Stent: | 34,1 | 44,3 | 14,7 | 22,6* | 17,4 |

^a alle Pat. mit Restenose, aber ca. ein Drittel ohne Stent, 23% Bypassgefäße

^b ausschließlich in-stent-Restenosen in Bypassgefäßen

^c CB = Cutting-Balloon

^d überwiegend de-novo-Stenosen, jedoch auch 30% in-stent-Restenosen

Stenosen fand sich lediglich in PREVENT eine signifikante Reduktion, BETAMED war leider nicht placebokontrolliert und in BETACATH zeigte sich sogar eine signifikante Verschlechterung.

Welchen Patienten sollte in der nächsten Zeit eine intravaskuläre Brachytherapie vorgeschlagen werden?

Unter den verschiedenen Typen der Rezidivstenose ist das Hauptproblem die langstreckige in-Stent-Rezidivstenose und besonders dann, wenn sie wiederholt auftritt. Von den theoretischen Vorbedingungen wäre dieses Patientenkollektiv für eine intravaskuläre

Brachytherapie besonders gut geeignet: die Ergebnisse der Verhinderung einer Intimaproliferation sind um so besser, je aggressiver die Proliferation in dem zu behandelnden Gewebe ist. Ein weiterer Vorteil ist in der Tatsache begründet, dass durch die zuvor vorgenommene Stentimplantation das Risiko einer Aneurysmbildung (bislang nur bei sehr hohen Strahlendosen von > 50 Gy in der Condado-Studie beobachtet, 2) nach Bestrahlung reduziert wird. Außerdem wird ein Schrumpfungseffekt auf die Adventitia infolge der Bestrahlung nicht zu einer Verkleinerung des Lumens führen, da dieser Effekt durch den Stent verhindert wird. Allerdings verhindern implantierte Stents auch mögliche strahleninduzierte Lumenerweiterungen infolge positiven Remodelings. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine ausrei-

chende Begründung, um de-novo-Stenosen nach einer Ballonangioplastie oder Stentimplantation einer Brachytherapie zuzuführen.

Beta- oder Gamma-Stahlen für die Brachytherapie?

Die längeren Erfahrungen gibt es bei der intravaskulären Brachytherapie mit dem Einsatz der Gammastrahlen. Hier liegen inzwischen Ergebnisse über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Bestrahlung (SCRIPPS-1-Studie, 23) vor. Die neueren Studien sind nahezu alle – wegen des leichteren Umgangs mit der Strahlenquelle – mit Beta-Emittern durchgeführt worden. Beide Strahlenarten haben den Nachweis der Reduktion von Rezidivstenosen (und damit ihrer Wirksamkeit) erbracht. Für β -Strahlen gibt es 2 Dosisfindungsstudien, die eine Dosis-Wirkungsbeziehung erkennen lassen (8, 26). Einen direkten Vergleich zwischen den beiden Strahlenarten gibt es für die intravaskuläre Brachytherapie bisher nicht.

Zur intravaskulären Brachytherapie gehören auch intravaskuläre Bestrahlung mit offenen Radionuklid- den, die „umhüllt“ (aber nicht umschlossen) zur Nutzung der emittierten Beta (β), Gamma (γ)- oder Röntgen (X)-Strahlung im Gefäß lokal appliziert werden. Dies sind z.B. Ballonkatheter, die mit flüssigen oder gasförmigen radioaktiven Stoffen gefüllt werden oder Ballonkatheter, in deren Wandung eine radioaktive Schicht (z.B. P-32 Membran) eingearbeitet ist. Weiterhin gehören zur Brachytherapie auch radioaktive Stents.

Welche Dosis sollte angewandt werden?

Für die klinischen Studien sind bisher Dosen von 8 Gy für die äußere Gefäßwand und 30 Gy für die innere Gefäßwand angewandt worden. Aus Tierversuchen stammt die Empfehlung, dass die mittlere Dosis der Bestrahlung zwischen 12 und 18 Gy in 2 mm Tiefe betragen sollte. Die Europäische Dosisfindungsstudie (26) war eine prospektive Studie, in der randomisiert die Strahlendosis nach PTCA bzw. nach PTCA + Stent zwischen 9 Gy und 18 Gy betrug. In der Gruppe, in der lediglich eine PTCA durchgeführt wurde, war eine klare Abhängigkeit der Rezidivstenoserate von der Strahlungs-dosis zu erkennen: Bei 18 Gy war diese mit nur 3,9% am niedrigsten, bei 9 Gy mit 28,1% am höchsten (Tabelle 1). Patienten, die wegen eines ungenügenden Dilatationsergebnisses einen Stent erhielten und zusätzlich eine

Strahlendosis, profitierten allerdings nicht von der zusätzlichen Bestrahlung. Detaillierte Überlegungen zur Frage der „optimalen“ Strahlendosis bei der intravaskulären Brachytherapie werden in Kürze in Zusammenarbeit mit der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für RadioOnkologie) veröffentlicht.

Bisher ungelöste Fragen der intrakoronaren Brachytherapie

■ 1. Überlegungen zum Wirkmechanismus

Gewebsmaterial aus restenosierenden Bereichen zeigt nur sehr wenig proliferierende Zellen. Da der Mechanismus der Bestrahlung aber vermutlich auf die Inaktivierung von Zellen abzielt, die sich aktiv teilen, besteht Erklärungsbedarf zum Strahlen- und molekularen Mechanismus dieser Therapie. Es gibt beispielsweise experimentelle Untersuchungen, die zeigen, dass bei bestrahlten Gefäßen die Apoptoserate erhöht ist (7). Sollten es die migrierenden und proliferierenden Zellen der Adventitia und nicht die der Media sein, die bestrahlt werden müssen, so würden sich in Zukunft andere Dosisberechnungen ergeben. Solange das „target“ der Strahlentherapie nicht eindeutig definiert ist, bleibt eine Unsicherheit in der Dosisfindung bestehen.

■ 2. Proliferationsstimulation durch Verletzung und unterdosierte Bestrahlung

Eine Proliferationsstimulation durch unterdosierte Bestrahlung wurde klinisch erstmals an den Enden von radioaktiven Stents in größerem Maße bewusst, der sogenannte „candy-wrapper“-Effekt (19). Im Tierversuch wurde gezeigt, dass ein goldbeschichteter Stent, der Betapartikel emittiert, die Neointimabildung in der Schweinekoronararterie nicht etwa hemmt, sondern zu einer gesteigerten Proliferation beiträgt (17). Allerdings ist eine Goldbeschichtung von Stents ohne Radioaktivität bereits verbunden mit einer Zunahme der Rezidivstenoserate. Diese sogenannte „paradoxe“ Stimulation der Proliferation wird am ehesten durch eine Unterdosierung der Strahlung (<9 Gy) hervorgerufen, wie sie an den Kanten von strahlenden Stents vorgegeben ist. Da die Kombination „Gefäßverletzung und unterdosierte Bestrahlung“ bei den radioaktiven Stents unvermeidbar ist, gelten diese heute als klinisch obsolet. Im Gegensatz zu den radioaktiven Stents kann die Kombination von Verletzung und unterdosierter Bestrahlung vermieden werden, wenn beim klassischen Afterloading die Bestrahlungslänge deutlich über der

Verletzungslänge liegt (Vermeidung eines „geographic miss“). Die Missachtung dieser leider erst spät erkannten Problematik führte zu den enttäuschenden Ergebnissen von BETA-CATH und BRIE (11, 18). In diesem Zusammenhang sei auf 2 Studien hingewiesen, die bei in-Stent-Restenose die Brachytherapie mit dem cutting balloon kombinierten und niedrige Restenoserraten beobachteten (4, 21). Aufgrund der „Rutschfestigkeit“ des cutting balloons in in-Stent Restenosen wurde vermutlich die Verletzungslänge kurz gehalten und ein „geographic miss“ meist vermieden (Tabelle 1).

■ 3. Späte Stentthrombosen

Stentthrombosen traten in einem Zeitraum von 30 bis 90 Tagen nach intravaskulärer Brachytherapie in ca. 4–15% der behandelten Patienten auf, wenn Clopidogrel nur über 4 Wochen gegeben wurde (28). Es wird vermutet, dass der endogene Schutz vor einer Stentthrombose, nämlich die Überziehung des implantierten Metalls mit Endothel bzw. einer Neointima nicht oder nur sehr langsam stattfinden kann. Diese unzureichende und verzögerte Regeneration wäre eine direkte Folge der Bestrahlung und stellt somit ein höheres Risiko für Thrombosen in der Folgezeit dar (34). Allerdings war diesbezüglich unter verlängerter Clopidogrelgabe nach ca. 8 Monaten sowohl in START als auch in BETACATH kein Unterschied mehr zwischen Placebo und Brachytherapie zu beobachten (11, 15). Dennoch kann es in Einzelfällen auch bis zu einem Jahr nach Brachytherapie zu einem späten Gefäßverschluss kommen, auch wenn kein neuer Stent bei der Brachytherapie implantiert wurde. Aus diesem Grunde ist zu überlegen, ob nicht grundsätzlich nach Brachytherapie Clopidogrel für ein ganzes Jahr verabreicht werden sollte (20).

■ 4. Zeitliche Verschiebung des Rezidivstenoseprozesses?

Unser bisheriges Wissen über den zeitlichen Ablauf der Rezidivstenosierung nach Ballonangioplastie, nach Rotablation, nach Atherektomie und nach Stentimplantation geht davon aus, dass dieser Prozess nach 6 Monaten abgeschlossen ist. In der Folgezeit wird sogar häufig eine erneute Größenzunahme des Lumens ohne erneute Intervention in dem behandelten Gefäß gesehen. Nach zusätzlicher Brachytherapie liegen ausreichende Informationen noch nicht vor. Erste Anzeichen für eine zeitliche Verschiebung des Rezidivstenoseprozesses ergeben sich aus den 3-Jahres-Daten der

SCRIPPS-1-Studie, da bei den bestrahlten Patienten eine leichte Zunahme des „late loss“, d. h. der späten Intimahyperplasie zwischen 6 Monaten und 3 Jahren beobachtet wurde (23).

Gezielte Untersuchungen an humanen glatten Gefäßmuskelzellen (1) weisen darauf hin, dass diese Zellen durch Bestrahlung langfristig in ihrer Fähigkeit zur Teilung gehemmt werden. Allerdings ist die folgende Repopulation der überlebenden Zellen und damit die Zeit bis zum Auftreten der Rezidivstenose um den Faktor 6–8 verlängert. Diese Untersuchungen lassen eine Dosisabhängigkeit des Effektes erkennen und damit eine zeitliche Verschiebung der Rezidivstenosierung (bei 13 Gy: 36 Monate, bei 15 Gy: 43 Monate). Man könnte daher annehmen, dass mit der Brachytherapie die in-Stent-Rezidivstenose zwar zeitlich verschoben werden kann, ohne letztlich den Prozess komplett zu unterbinden. Allerdings werden dann die Zeitintervalle notwendiger Interventionen deutlich länger.

Aus den offenen Fragen ergeben sich Vorschläge zum Umgang mit der intravaskulären Brachytherapie als interventionellem Ansatz zur Verhinderung der Rezidivstenose:

- a) Vorerst sollte die Anwendung der intravaskulären Brachytherapie auf Patienten begrenzt bleiben, die ein besonders hohes Risiko zu einer Rezidivstenose haben und bei denen die Wahrscheinlichkeit, von dieser neuen Therapieform zu profitieren, dementsprechend hoch ist. Dies sind nach dem bisherigen Wissen insbesondere Patienten mit diffusen Rezidivstenosen im Stent und vor allem solche Patienten, bei denen wiederholt Rezidive auftreten.
- b) Für de-novo-Stenosen ergibt sich derzeit keine gesicherte Indikation. Wichtig sind weitere Studien bei de-novo Stenosen mit längeren Strahlenquellen (Vermeidung eines geographic miss), insbesondere bei erhöhtem Restenoserrisiko, wie z. B. langen Stenosen und kleinen Gefäßen, insbesondere bei Diabetes mellitus.
- c) Aufgrund der bisher noch unzureichenden Datenlage sollten alle Patienten in ein Register aufgenommen werden (20). Sollte sich die Vermutung bestätigen, dass die Brachytherapie den Rezidivstenoseprozess lediglich zeitlich verschiebt, ist die standardisierte Überprüfung der Rezidivstenoserrate nach 6 Monaten unzureichend. Vielmehr müssen die Ergebnisse der Brachytherapie über mindestens 5 Jahre verfolgt werden. Erst wenn alle diese Patienten in einem einheitlichen Register (in Deutschland: IST-Register (Intrakoronare-Strahlen-Therapie, geführt vom IKKE, München) erfasst sind, können zeitlich auch (nach Abschluss von Studien) auftretende Rezidivstenosierungen dieser neuen Therapieform zugeordnet werden.

- d) Die adjuvante Therapie mit Plättchenhemmstoffen (ASS + Clopidogrel) sollte länger (mind. 6 Monate) und intensiver sein als bisher nach Stentimplantation üblich (27), eventuell sogar grundsätzlich für ein ganzes Jahr (20).
- e) Die intravaskuläre Brachytherapie erfordert eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen, Strahlentherapeuten oder Nuklearmedizinern und Medizinphysikern. Dabei müssen die Strahlenschutzverordnung (§ 9 Abs. 3 SchV) (6) der Leitlinie der DGMP (3) und die Empfehlungen der Strahlenschutzkommission (5) eingehalten werden.

Zusammenfassung

Die intrakoronare Brachytherapie ist das zur Zeit einzige Verfahren in der interventionellen Kardiologie neben der Stentimplantation, mit dem Rezidivstenoseraten verringert werden können.

Der Goldstandard für die Verminderung von Rezidivstenoseraten bei de-novo-Stenosen ist der Stent. Wird ein Stent in eine de-novo-Stenose implantiert,

macht eine zusätzliche Bestrahlung zum heutigen Zeitpunkt wenig Sinn.

Für die Behandlung der in-Stent-Rezidivstenose ist dagegen die Anwendung der intravaskulären Brachytherapie ein Fortschritt: Wiederholte Rezidive in diesem Gefäßbereich können mit diesem Verfahren deutlich reduziert werden. Wichtig ist, dass die Nachbeobachtungszeiten im Moment noch zu kurz sind und dass die Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten fortgesetzt werden muss.

Die Implantation eines neuen Stents im Rahmen der intravaskulären Brachytherapie sollte allerdings möglichst vermieden werden. Sollte doch ein Stent implantiert worden sein, ist die Kombination von ASS und Clopidogrel über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten zu verabreichen.

Das Zeitintervall zwischen erneuter PTCA bei einer in-Stent-Rezidivstenose und Brachytherapie sollte kurz sein, d. h. < 5 Tage betragen.

Alle Patienten, die eine intrakoronare Brachytherapie erhalten haben, sollten in ein Register aufgenommen werden.

Literatur

1. Brenner DJ, Miller RC (2001) Long-Term Efficacy of Intracoronary Irradiation in Inhibiting In-Stent Restenosis. *Circulation* 103:1330–1332
2. Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF (1997) Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation* 96:727–732
3. DGMP Bericht 16: Leitlinie zu medizinphysikalischen Aspekten der intravaskulären Brachytherapie DGMP. Köln 2001 (www.strahlentherapie.uni-wuerzburg.de/AK18/AK18.html oder www.dgmp.de)
4. Eeckhout E, Roguelov C, De Benedetti E, Coucke P, Silber S, Colombo A, Heuer H, Kuck KH, Schofer J, Bonan R (2001) Treatment of in-stent-restenosis by combining cutting balloon angioplasty and vascular brachytherapy: a report from the RENO registry. *Eur Heart J* 22:390
5. Endovaskuläre Strahlentherapie, Empfehlung der Strahlenschutzkommission, Verabschiedet in der 170. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 7. Dezember 2000 (www.ssk.de).
6. Entwurf einer Verordnung für die Umsetzung von EURATOM-Richtlinien zum Strahlenschutz, StrahlenschutzverordnungStrlSchV, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Stand 4.8. 2000 (www.stahlenschutz.de.)
7. Hehrlein C, Kollum M, Arab A, Kamencic H, Metz J (1999) Increased Apoptotic Cell Death in the Neointima after Stent-Based Vascular Irradiation: Role of Radiation-Induced Apoptosis for Restenosis Reduction. *J Interven Cardiol* 12:299–304
8. King III SB, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstaed R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR (1998) Endovascular β -Radiation to Reduce Restenosis After Coronary Balloon Angioplasty. Results of the Beta Energy Restenosis Trial (BERT). *Circulation* 97:2025–2030
9. King III SB, Klein JL, Williams DO, Bonan R, Waksman R, Crocker IR (1998) The Beta Energy Restenosis Trial: Updated Results and Subgroup Analysis. *Circulation* 98:I-651
10. Kuntz RE, Baim DS (2000) Prevention of Coronary Restenosis. The Evolving Evidence Base for Radiation Therapy. *Circulation* 101:2130–2133
11. Kuntz RE, Speiser B, Joyal M, Bonan R, Arseneault A, Neiss G, Cox D, Kirsch M, Laskey W, Suntharalingham M, Wilmer C, Brown C, Schwaibold F, Silber S, von Rottkay P, Fischman D, Savage M, Pocock S, Abdalla M for the Beta-Cath™ System Trial Investigators: Clinical and Angiographic Outcomes After Use of Sr-90 Beta Radiation for the Treatment of De Novo and Restenotic Coronary Lesions. Late breaking clinical trials, 73. Jahrestagung des AHA, New Orleans, LA, November 2000
12. Laskey W, the START-40 study, Symposiumsreferat, 73. Jahrestagung des AHA, New Orleans, LA, November 2000

13. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong C, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE (2001) Localized Intracoronary Gamma-Radiation Therapy To Inhibit The Recurrence of Restenosis After Stenting. *N Engl J Med* 344:250–256
14. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Lansky AJ, Wong SC, Willerson J, Holmes DR, Kerieakes D, Kluck B, Hermiller JB, George BS, Ellis S, Nawaz DM, Kuntz RE (2000) The Gamma II Trial of Localized Radiation Therapy to Inhibit Restenosis After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 35:50-A
15. Popma J, Heuser R, Suntharalingham M, Teirstein P, Massullo V, Bass T, Henderson R, Silber S, von Rottkay P, Lansky AJ, Bonan R, Kuntz RE for the START Investigators (2000) Late clinical and angiographic outcomes after use of Sr-90/Y-90 beta radiation for the treatment of in-stent restenosis. Results from the stents and radiation therapy (START) trial. Late breaking clinical trials, 49. Jahrestagung des ACC, Anaheim, CA, März
16. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, Young AC, van der Giessen WJ, Vandertie L, Chiu JK, White LR, Fitzgerald PJ, Kaluza GL, Ali NM (2000) Inhibition of restenosis with extramitral radiotherapy; Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trail (PREVENT). *Circulation* 102:951–958
17. Schulz C, Niederer C, Andres MS, Herrmann RA, Lin X, Henkelmann R, Panzer W, Herrmann C, Regulla DF, Wolf I, Ulm K, Alt E (2000) Endovascular irradiation from β -Particle-emitting gold stents result in increased neointima formation in a porcine restenosis model. *Circulation* 101:1970–1975
18. Serruys PW, Bonnier J, Urban, Wijns W, Vandormael M, Doerr R, Silber S, Sianos G, Burette B, Dries W (2000) Safety and Performance of 90-Strontium for Treatment of De Novo and Restenotic Lesions. The BRIE Trial (Beta Radiation in Europe). *Circulation* 102:II-750
19. Serruys PW, Kay IP (2000) I Like the Candy, I Hate the Wrapper. The ^{32}P Radioactive Stent. *Circulation* 101:3–7
20. Silber S, Brockhoff C, Doerr R, Mügge A, Krischke I, v Rottkay P (2001) Notwendigkeit für die einjährige Gabe von Clopidogrel zur Vermeidung später Stentthrombosen nach intrakoronarer Brachytherapie: Erste Ergebnisse des Deutschen IST-Registers. *Z Kardiol* 90:34
21. Silber S, Krischke I, Tourlakidou S, v Rottkay P, Schneider A, Bauer A (2001) Kombinierte Anwendung von Brachytherapie und Cutting-Balloon zur Therapie rezidivierender In-Stent-Restenosen. *Z Kardiol* 90:313
22. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB (1997) Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 336:1697–1703
23. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P (2000) Three-Year Clinical and Angiographic Follow-up After Intracoronary radiotherapy. Results of a Randomized Clinical Trial. *Circulation* 101:360–365
24. Teirstein PS, The SCRIPPS trials, Symposiumsreferat, 50. Jahrestagung des ACC, Orlando, FL, März 2001
25. Verin V, Urban P, Popowski Y, Schwager M, Nouet P, Dorsaz PA, Chatelain P, Kurtz JM, Rutishauser W (1997) Feasibility of intracoronary β -irradiation to reduce restenosis after balloon angioplasty. A clinical pilot study. *Circulation* 95:1138–1144
26. Verin V, Popowski Y, de Bruyne B, Baumgart D, Sauerwein W, Lins M, Kovacs G, Thomas M, Calman F, Disco C, Serruys PW, Wijns W (2001) Endoluminal Beta-Radiation Therapy for the Prevention of Coronary Restenosis after Balloon Angioplasty. *N Engl J Med* 344:243–249
27. Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J (2001) Prolonged Antiplatelet Therapy to Prevent Late Thrombosis After Intracoronary γ -Radiation in Patients With In-Stent Restenosis. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial Plus 6 Months of Clopidogrel (WRIST PLUS). *Circulation* 103:2332–2335
28. Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Leon MB (2000) Late Total Occlusion After Intracoronary Brachytherapy for Patients With In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 36:65–68
29. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK (2000) Intracoronary β -Radiation Therapy Inhibits Recurrence of In-Stent Restenosis. *Circulation* 101:1895–1898
30. Waksman R, Elsayyad S, Mehran R, White RL, Chan RC, Rosales O, Bhargava B, Deible R, Purser A, Rosales O, Okubagzi P, Lansky AJ (2000) High Dose Intracoronary Gamma Radiation for Patients with Diffuse In-Stent Restenosis. *Circulation* 102:II-667
31. Waksman R, Raizner A, Lansky AJ, Yeung AC, Vandertie LJ, Teirstein PS (2000) Beta Radiation to Inhibit Recurrence of In-Stent Restenosis: Study Design, Device and Dosimetry Details of the Multicenter Randomized Double Blind Study. *Circulation* 102:II-667
32. Waksman R, The SVG-WRIST trial, Symposiumsreferat, 50. Jahrestagung des ACC, Orlando, FL, März 2001
33. Waksman R, The The LONG-WRIST trial, Symposiumsreferat, 49. Jahrestagung des ACC, Anaheim, CA, März 2000
34. Waksman R, White L, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB (2000) Intracoronary γ -Radiation Therapy After Angioplasty Inhibits Recurrence in Patients With In-Stent Restenosis. *Circulation* 101:2165–2171