Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin II
Kardiologie, Angiologie, Pneumologie,
Sport- und Rehabilitationsmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

Paclitaxel beschichteter Ballon in Kombination mit einem CD34-Antikörper beschichteten Stent zur Therapie der koronaren Herzkrankheit

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Siniša Marković

geboren in München

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Wöhrle

2. Berichterstatter: PD. Dr. C. Skrabal

Tag der Promotion: 08.02.2013

Herrn Prof. Dr. Jochen Wöhrle möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlichst danken. Er bot mir zu jedem Zeitpunkt sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung bei der Planung, Durchführung und inhaltlichen Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Diese Arbeit ist Dir, meine Liebste,

und unseren tollen Kindern gewidmet.

Vielen Dank

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Genous(TM) biomanipulierte (Bio-engineered) R-Stent *1*

1.2. Endotheliale Progenitorzellen (EPC) und Endothelialisierung *1*

1.3.EPCs, Reendothelialisierung und reduzierte Neointimaproliferation *3*

1.4. Paclitaxel beschichteter Ballon *3*

1.5. Fragestellung *4*

2. METHODEN

2.1. Einschlusskriterien *5*

2.2.Studiendesign und Studienprotokoll *5*

2.3. Qualitative und Quantitative Koronaranalyse *6*

2.4. Statistische Analyse und primärer und sekundärer Endpunkt *8*

3. ERGEBNISSE ***10***

4. DISKUSSION ***16***

5. *ZUSAMMENFASSUNG* ***20***

6. LITERATURVERZEICHNIS ***22***

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CD 34	Cluster of differentiation
EPC	Endotheliale Progenitorzellen
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
TIMI I-III	Thrombolysis In Myocardial Infarction
ACC/ AHA	American College of Cardiology/ American Heart Association
MLD	minimale Lumen Diameter
CAAS	Cardiovascular Angiography Analysis
MACE	major adverse cardiac event

RIVA	Ramus interventricularis anterior, Ast der linken Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus, Ast der linken Koronararterie
RCA	rechte Koronararterie
BMI	Body Mass Index

1. EINLEITUNG

1.1 Genous(TM) biomanipulierte (Bio-engineered) R-Stent

Der CD34-Antikörper beschichteter Stent (Genous-Stent, OrbusNeich) kann endotheliale CD34 Antigen tragende Progenitorzellen aus dem Blutstrom binden. Hierdurch wird die Endothelialisierung der Stentstruts beschleunigt.[1] Eine raschere und komplettere Endothelialisierung kann wiederum mit einem geringeren Risiko für Stentthrombosen assoziiert werden.

1.2. Endotheliale Progenitorzellen (EPC) und Endothelialisierung

Endotheliale Progenitorzellen (EPC) vertreten eine heterogene Population an unipotenten Zellen und exprimieren CD34, CD 133 und / oder VEGFR2 Marker. Sie wurden 1997 von Asahara et al [2] als CD34þ hämatopoetischen Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut isoliert. EPC differenzieren in endotheliale Zellen, verbessern die Neovaskularisation und spielen eine maßgebliche Rolle in der ischämievermittelten Gefäßneubildung und Endothelreparatur.[3] Diskutiert werden sie als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, zumal einige Studien einen Zusammenhang zwischen EPC Level und dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sehen[4].

Die Heterogenität der EPC Vorläuferzellen basiert auf ihrer Abstammung aus verschiedenen Vorstufen. EPC werden aus mesenchymalen Vorläufern aus dem Knochenmark, sowie aus verschiedenen gewebeansässigen

Stammzellen, aus der Milz, der Leber und dem Intestinaltrakt rekruitert. Eine Differenzierung aus adulten Stammzellen des Fettgewebes wurde ebenfalls berichtet.[5]

EPC haben dabei in puncto vaskuläres Remodelling zum Teil gegenteilige Effekte. Auf der einen Seite sind sie an der Reparatur atherosklerotischer Läsionen involviert. Ganz im Sinne einer entzündlichen Erkrankung ist die Arteriosklerose begleitet von Leukozyteninfiltration, Akkumulation glatter Muskelzellen und Neointimabildung.[6] Durch die Zerstörung der Endothelzellen werden EPC angelockt und im zerstörten Bereich eingebaut. Ohne dass der genaue Mechanismus im Einzelnen klar ist, spielen sie bei der Gefäßreparatur und Dämpfung der Atherosklerose damit eine maßgebliche Rolle. [7] [8] Auch konnten vasodilatatorische Effekte der EPCs in artherosklerotisch veränderten Gefäßen gezeigt werden.

Durch die Mobilisierung von zirkulierenden EPCs konnte bei einer durch die Ballondilatation verursachten Endothelschädigung eine beschleunigte Reparatur bei gleichzeitig reduzierter Neointimabildung beobachtet werden.[9] Auch am Gefäßmodell einer A. carotis interna konnte nach iatrogener Gefäßläsion eine verbesserte Reendothelialisierung und eine reduzierte Neointimabildung gezeigt werden.[10], [11], [12]

Auf der anderen Seite konnte eine beschleunigte atherosklerotische Plaquebildung sowie eine reduzierte Plaquestabilität nachgewiesen werden. [1314] Diese diskrepanten Effekte lassen sich vor allem auf ihre Heterogenität zurückzuführen. Für das Verständnis der Variation der Eigenschaften ist eine weitere Differenzierung und Phänotypisierung der EPC erforderlich. Diese kann z.B. nach Ursprung (hämatopoetische und mesenchymale Vorstufen aus Gewebe ansässigen Zellen) oder immunhistochemisch anhand der Expression hämopoetischen und mesenchymalen Stammzellmarkern (CD14, CD34, CD133 und VEGFR2) erfolgen. Interessant ist die Differenzierung in CD14+ und in CD14- stämmige Zellen (early und late outgrowth EPC), da sie ihre unterschiedliche Funktion in der Neovaskularisation am anschaulichsten demonstrieren. Während die early outgrowth EPCs sich zwar in den

endothelialen Monolayer integrieren und vereinzelt seine Eigenschaften übernehmen (etwa die Expression von eNOS), fehlt die Fähigkeit zur Neogenese. Demgegenüber spielen die late outgrowth EPC eine entscheidende Rolle in der Neogenese.[15]
Zusammenfassend scheint jedoch eine übermäßige Rekrutierung der Vorläuferzellen zu einer Stenose zu führen, während ihre Abwesenheit die natürliche Reendothelializierung erheblich beeinträchtigen kann. [16]

1.3. EPCs, Reendothelialisierung und reduzierte Neointimaproliferation

Die Schädigung des Endothels durch die koronare Intervention und die resultierende Neointimaproliferation gilt als Haupttrigger für die Restenose.[17] [18] Werner et al konnte durch intravenöse Applikation von EPCs im Mausmodel eine beschleunigte Reendothelialisierung im verletzten Gefäß und resultierend eine reduzierte Neointimaproliferation nachweisen.[19] Ähnlichen Effekt konnte Kong et al zeigen.[20] Die CD34 Antikörper auf der Oberfläche der Stentstreben des Genous-Stents soll endotheliale Progenitor Zellen binden und damit die Reendothelialisierung beschleunigen. In mehreren Studien konnte die Sicherheit und Effektivität dieser Stents gezeigt werden.[21]; [22] Auch bei Patienten mit eine ST-Hebungsinfarkt konnte ein gutes klinisches Outcome bei niedriger Rate an Zielgefäßrevaskularisationen und keiner späten Stent Thrombose gezeigt werden.[23]

1.4. Paclitaxel beschichteter Ballon

Drug-eluting stents (DES) reduzieren die Häufigkeit von Re-Stenosen und die Notwendigkeit einer Re-Intervention. Langzeitanalysen von DES der ersten Generation zeigen jedoch ein erhöhtes Risiko für eine späte und sehr späte Stentthrombose[24] nach den Kriterien des Academic Research

Consortiums. Dies wird vor allem auf die inkomplette Endothelialisierung der Stent Streben, die inhomogene Verteilung des antiproliferativen Medikaments in der Gefäßwand sowie die inflammatorische Reaktion möglicherweise basierend auf der Polymerschicht zurückgeführt. [26]
Durch Paclitaxel beschichtete Ballons kann die antiproliferativen Substanzen homogen auf die Gefäßwand verteilt werden. So entfällt die Beschichtung der Stent Streben mit wachstumshemmenden Substanzen. In der PACCOCATH-ISR I Studie lag die Restenoserate bei der Anwendung an In-Stent Restenosen nach 6 Monaten bei 5%, der mittlere Lumenverlust lag bei 0,03mm und damit dem nicht beschichteten Ballon deutlich überlegen.[27] Darüber hinaus kann der Paclitaxel beschichtete Ballon länger als der Stent gewählt werden, um so Kantenstenosen zu reduzieren.

1.5. Fragestellung

Es wurde untersucht, ob die Kombination aus Paclitaxel beschichtetem Ballon mit der Implantation eines EPC Stents zu einer geringeren Rate an Restenosen führt als die alleinige EPC Stentimplantation. Hierfür wurde die prospektive, multizentrische, einfach verblindete, randomisierten Stent (Prospective, Randomized Trial Evaluating a Paclitaxel-Eluting Balloon in Patients Treated with Endothelial Progenitor Cell Capturing Stents for De Novo Coronary Artery Disease) Studie durchgeführt.

2. METHODEN:

2.1. EINSCHLUSSKRITERIEN

Es wurden 120 Patienten mit einer de-novo Stenose im Nativgefäß in drei Zentren eingeschlossen. Läsionen mit einer mehr als 50-prozentigen Stenose und einem Referenzdiameter von 2,5-4,0 mm sowie einer Läsions- Länge von maximal 25 mm wurden eingeschlossen.
Ausschlusskriterien waren eine

- Läsion am bei aortokoronarem Bypass
- Hauptstammstenose
- Bifurkationsstenosen,
- chronische Verschlüsse
- In-Stent Restenosen
- akuter Myokardinfarkt
- geplante Operationen innerhalb der nächsten sechs Monate
- potentielle Schwangerschaft
- bekannte Kontraindikationen oder vorbeschriebene Übersensitivität für Acetylsalicylsäure, Clopidogrel , Paclitaxel oder Heparin.

Die Studie wurde konform mit der Deklaration von Helsinki (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) durchgeführt. Ein positives Ethikvotum lag vor. Alle Patienten wurden aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Zustimmung.

2.2.Studiendesign und Studienprotokoll:

Die Patienten wurden randomisiert in den Behandlungsarm mit einem Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter (SeQuent Please, B.Braun, Melsungen, Germany) in Kombination mit dem CD34-Antikörper

beschichteten EPC Stent (Genous Stent, OrbusNeich Medical GmbH, Wiesbaden, Germany) oder in die Gruppe mit alleiniger EPC Stentimplantation. Die Patienten wurden nach dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus geschichtet. Eine Vordilatation erfolgte mit einem unbeschichteten Ballon. Der EPC Stent lag in den Diameter 2,5, 2,75, 3,0, 3,5, 4,0 mm und in den Längen 9,13, 15,18, 23,28 und 33 mm vor. Ziel war es, mit einem oder mehreren implantierten Stents die Läsionlänge vollständig abzudecken.

Der Paclitaxel beschichtete Ballon war mit 3µg Paclitaxel pro Quadratmillimeter beladen, und lag in den Diametern 2,5, 2,75, 3,0, und 3,5 mm und in den Längen 10, 15, 17, 20, 26 und 30 mm vor. Die Größe des Paclitaxel beschichteten Ballons wurde so gewählt, dass er in der Länge um mindestens 1 mm das proximale und distale Ende des Stents überragte. Der Paclitaxel beschichtete Ballon wurde mit 10 atm für 60 s aufgedehnt. Alle Patienten erhielten unfraktioniertes Heparin mit einem initialen Bolus von 70 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht mit einer sequenziellen Nachdosierung orientiert am activated clotting time mit einem Zielwert über 250 s.
Ein klinisches und angiographisches Follow-up wurde nach 6 Monaten durchgeführt.

2.3. Qualitative und Quantitative Koronaranalyse

Die koronarangiographische Darstellung vom Zielgefäß vor und nach der koronarer Intervention und in der Follow-up Utnersuchung wurde in den identischen Projektionen nach intrakoronarer Applikation von Glyceroltrinitrat durchgeführt. Die Koronarangiographien wurden digital im Dicom-Format auf Compact Disk–Read Only Memory (CD-ROM) gespeichert und zur quantitativen und qualitativen Koronaranalyse herangezogen.

Der koronare Blutfluss wurde nach der TIMI-Klassifikation differenziert (Chesebro JH et al. 1987) [28]

- TIMI 0: Verschluß mit fehlender Kontrastierung im poststenotischen Gefäßabschnitt
- TIMI 1: Funktioneller Verschluß mit Kontrastmittelpenetration im poststenotischen Gefäßabschnitt ohne Perfusion.
- TIMI 2: Partieller Verschluß mit vollständiger, jedoch deutlich zeitlich verzögerter Darstellung poststenotischer Gefäßabschnitte im Vergleich zu nichtstenosierten Referenzgefäßen,
- TIMI 3: Vollständige Perfusion mit zeitgerechter, vollständiger Kontrastmittelfüllung poststenotischer Gefäßabschnitte und ebenfalls zeitgerechter Kontrastmittelabstrom.

Die Morphologie der Koronarstenosen wurde nach den Leitlinien der ACC/ AHA erfasst und beschrieben.[29]

Die angiographische Vermessungen wurden mit der Vermessungs-Software CAAS 5.7 durchgeführt (PIE Medical imaging, Mastricht, Niederlande). Sie wurden in zwei orthogonalen Ebenen durchgeführt. Dabei wurden Vermessungen innerhalb des Stents, 5 mm proximal und 5 mm distal vom Stent sowie über die komplette Stentlänge durchgeführt, je Zeitpunkt in 2 Projektionsebenen. Folgende quantitative koronarangiographische Messeparameter (QCA) wurden dabei erhoben:

- minimaler Lumendiameter (MLD),
- Referenzdiameter,
- Diameterstenose,
- Akuter Lumengewinn (acute gain, Differenz aus MLD vor und nach Intervention) und

- Später Lumenverlust (late loss, Differenz des MLD nach der Intervention und im Follow-up).

Die binäre Restenose wurde definiert als eine Diameterstenose von mehr als 50 % im angiographischen Follow-up.

2.4. Statistische Analyse und primärer und sekundärer Endpunkt

In dieser prospektiven, einfach verblindeten, multizentrischen und randomisierten Studie wurde im intention-to-treat Analyseverfahren mit einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (alpha Fehler = 0,05) der primäre Endpunkt In-Stent late loss nach sechs Monaten untersucht. Als Hypothesen wird die absolute Reduktion des late loss um 0,30 mm angenommen von 0,75 mm mit Hilfe eines EPC Stents auf 0,40 mm durch die Kombination EPC Stent plus Paclitaxel beschichteter Ballon. Hierfür mussten 60 Patienten je Population mit einer Läsion je Patient inkludiert werden. Die Rate der angiographischen Nachbeobachtung wurde mit 80% angenommen. Die Randomisierundssequenz war in jedem Zentrum geblockt für alle 4 Patienten. Sekundärer angiographische Endpunkte waren die binäre Restenoserate, der MLD, die Diameterstenose im gestentetem Segment und im gessamten Segment.
Sekundäre klinische Endpunkte waren die Zielgefäßrevaskularisation, der Myokardinfarkt, der Tod und die Stentthrombose. Major adverse cardiac events (MACE, schwerwiegende unterwünschte kardiale Ereignisse) wurde definiert als Verbund aus Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt (der auf das Zielgefäß zurückzuführen ist) und Revaskularisation der Zielläsion. Der Tod wurde bei Fehlen einer sicheren anderen Todesursache als kardial eingestuft. Myokardinfarkt und Stentthrombose wurden nach den ARC (Academic Research Consortium) Kriterien definiert.[30]

Qualitative Merkmale wurden als absolute Anzahl oder als prozentualer Anteil der möglichen Ausprägungen angegeben. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test errechnet. Stetige parametrische Merkmale wurden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt und mit Hilfe des t-Test für zwei Stichproben geprüft. Ein p-Wert im zweiseitigen Test <0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Daten Analyse Programm Statistica release 7.1 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

3. Ergebnisse:

Es wurden 120 Patienten in diese prospektive, randomisierte Studie inkludiert. In den Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent wurden 62 Patienten randomisiert, 58 Patienten in den Behandlungsarm EPC Stent. Die klinischen und angiographischen Basisdaten waren in beiden Gruppen nicht verschieden (siehe Tab. 1 und 2). Ein Diabetes mellitus war mit 25,8 % bzw. 25,9% in beiden Gruppen vergleichbar häufig vorhandn. Größe und Länge des EPC Stents waren ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar.

Im Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent betrug die Länge des Paclitaxel beschichteten Ballons 20,2 ± 7,6 mm, im Durchschnitt 3,9 ± 2,7 mm länger als der implantiert Stent mit einer Länge von 16,4±6,3 mm. Alle Paclitaxel beschichteten Ballons wurden erfolgreich appliziert und in allen Fällen überdeckte der Paclitaxel beschichteter Ballon das proximale und distale Ende des Stents.
Die Länge der Läsion, der Referenzdiameter, die Diameterstenose und Prozent und der minimale Lumendiameter waren in beiden Gruppen vor der Intervention vergleichbar (Tab. 2).

Es lag kein Unterschied vor bezüglich des akute Lumengewinns mit 1,79 ±0,35 mm in der Gruppe Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent im Vergleich zu der Gruppe EPC Stent alleine mit einem akuten Lumengewinn von 1,80±0,37 mm (p=0,89). Nach der PCI ergab sich kein Unterschied in Bezug auf den minimale Lumendiameter und die Diameterstenose für das gestentete Segment. Fünf Patienten waren klinisch unauffällig und lehnten ein angiographisches Follow up ab. Die angiographische Follow-up Rate betrug 95,8 %. Der Follow-up wurde im Durchschnitt 182 Tage nach erfolgreicher PCI durchgeführt.

Tabelle 1. Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen (Behandlung mit einem Endothelial progenitor cell capture (EPC) Stent alleine vs. EPC Stent plus Paclitaxel Coated Balloon) zu Studienbeginn

	Paclitaxel Coated Balloon plus EPC Stent	**EPC Stent**	**P Wert**
Zahl der Pat.	62	58	
Alter (Jahre)	66,3±14.4	63,3±17,9	0,43
Männliches Geschlecht (%)	44 (71,0)	37 (63,8)	0,40
Kardiale Risikofaktoren			
Diabetes mellitus (%)	16 (25,8)	15 (25,9)	0,99
Arterielle Hypertonie (%)	53 (85,5)	53 (91,4)	0,31
Hyperlipidämie (%)	37 (59,7)	36 (62,1)	0,79
Nikotinkonsum (%)	26 (41,9)	26 (44,8)	0,75
Niereninsuffizienz (%)	9 (14,5)	3 (5,2)	0,13
BMI (kg/m²)	28,6±4,0	28,5±4,1	0,89
Frühere Bypassoperation(%)	3 (4,8)	2 (3,4)	1,0
Klinische Präsentation			
Stabile Angina (%)	47 (75,8)	42 (72,4)	0,67
Instabile Angina (%)	15 (24,2)	16 (27,6)	0,67
Zielgefäß			
RIVA (%)	15 (24,2)	21 (36,2)	0,15
RCX (%)	20 (32,3)	12 (20,7)	0,15
RCA (%)	27 (43,6)	25 (43,1)	0,96

Tabelle 2. Verteilung hinsichtlich der prozeduralen Merkmale Daten zwischen den beiden Behandlungsarmen (Behandlung mit einem Endothelial progenitor cell capture (EPC) Stent alleine vs. EPC Stent plus Paclitaxel Coated Balloon)

	Paclitaxel Coated Balloon plus EPC Stent	EPC Stent	P Wert
Präprozedurale Variablen			
Länge der Läsion (mm)	11,8±5,0	11,8±4,5	0,69
Referenz des Gefäßdiameters (mm)	2,65±0,47	2,74±0,43	0,31
Minimaler Lumendiameter (mm)	0,83±0,35	0,88±0,38	0,49
Diameterstenose (%)	69,1±10,3	68,4±11,7	0,61
Postprozedurale Variablen			
Anzahl EPC Stents	1,05±0,28	1,12±0,38	0,51
Spanne	1-3	1-3	
Diameter (mm)	3,0±0,4	3;1±0,4	0,07
Stentlänge (mm)	16,4±6,3	17;5±6,4	0,34
Inflationsdruck (bar)	13,8±2,0	13;7±2,9	0,80
Anzahl Paclitaxel beschichteter Balloon	1,1±0,3		
Spanne	1-3		
Diameter (mm)	3,0±0,3		
Gesamtlänge (mm)	20,2±7,6		
Minimale Lumendiameter (mm)			
In-stent	2,62±0,38	2,67±0,36	0,42
Totale Segment	2,28±0,49	2,33±0,43	0,37
Diameterstenose (%)			
In-stent	8,7±4,6	9,9±4,7	0,12
Totale Segment	18,4±10,7	19,8±10,6	0,38

Der Late Loss im Stent (primärer Endpunkt) war im Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent signifikant niedriger als in der Gruppe mit alleiniger EPC Stent Implantation mit 0,34±0,45 mm versus 0,88±0,48 mm (Differenz -0,54 mm, 95 % Konfidenzintervall -0,71 bis -0,37, p< 0,001). Der Late Loss im gesamten Segment und im proximalen Segment war ebenfalls signifikant niedriger (Tab. 3). Des Weiteren waren die binäre angiographische Restenoserate und die Diameter Stenose signifikant niedriger im gestenteten Areal und im gesamten Segment (Tab. 3).

Ein klinische Follow-up wurde bei allen Patienten erhoben. Im Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent lag ein Trend vor zur niedrigeren Revaskularisation der Zielläsion mit 4,8 % im Vergleich zu 15,5 % mit dem EPC Stent alleine (Tab. 4). Eine erneute Revaskularisation wurde in allen drei Restenosen im Behandlungsarm EPC Stent plus Paclitaxel beschichteter Ballon (100%, N=3/3) durchgeführt, im Behandlungsarm EPC Stent alleine wurden erneute Revaskularisationen in 69% der Fälle durchgeführt (69 %, N= 9/13).
Ein Myokardinfarkt, der auf das Zielgefäß zurückgeführt werden konnte, trat nicht auf. In beiden Gruppen konnte die Diagnose wahrscheinliche oder definitive Stentthrombose nicht gestellt werden. Eine ungeklärte Todesursache trat im Behandlungsarm EPC Stent allein vier Monate nach PCI auf. Der kombinierte klinische Endpunkt definiert doch Zielläsion Revaskularisation, Myokardinfarkt und kardialer Tod war signifikant niedriger im Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent im Vergleich zum EPC Stent allein (Tab. 4).

Tabelle 3. Angiographisches Ergebnis nach 6 Monaten in beiden Behandlungsarmen (Behandlung mit einem Endothelial progenitor cell capture (EPC) Stent alleine vs. EPC Stent plus Paclitaxel Coated Balloon)

	Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent	**EPC Stent**	**P Value**
Zahl der Pat.	59	56	
Late lumen loss (mm)			
In-stent	0,34±0,45	0,88±0,48	<0,001
totales Segment	0,16±0,40	0,61±0,47	<0,001
proximales Segment	0,04±0,29	0,21±0,40	0,019
distales Segment	0,02±0,31	0,09±0,30	0,17
Minimaler Lumendiameter (mm)			
In-stent	2,27±0,59	1,79±0,65	<0,001
totales Segment	2,11±0,55	1,72±0,62	<0,001
Diameterstenose (%)			
In-stent	18,9±16,6	36,6±18,2	<0,001
totales Segment	22,5±15,8	38,3±17,5	<0,001
Restenose			
In-stent	3 (5,1%)	12 (21,4%)	0,012
totales Segment	3 (5,1%)	13 (23,2%)	0,006

Tabelle 4. Klinisches Ergebnis nach 6 Monaten in beiden Behandlungsarmen (Behandlung mit einem Endothelial progenitor cell capture (EPC) Stent alleine vs. EPC Stent plus Paclitaxel Coated Balloon)

	Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent	**EPC Stent**	**P Wert**
Zahl der Pat.	62	58	
Zielläsion Revaskularisation (%)	3 (4,8)	9 (15,5)	0,07
Myokardinfarkt (%)			
Nicht Zielgefäß	1 (1,6)	1 (1,7)	1,0
Zielgefäß	0 (0)	0 (0)	--
Tod (%)	0 (0)	1 (1,7)	0,48
Zielgefäß Revaskularisation, Myokardinfarkt bedingt durch Läsion im Zielgefäß, Kardialer Tod (%)	3 (4,8)	10 (17,2)	0,039
Definitive Stent Thrombose (%)			
Akut (0-1 Tag)	0 (0)	0 (0)	--
Subakut (2-30 Tage)	0 (0)	0 (0)	--
Späte (31-360 Tage)	0 (0)	0 (0)	--
Stent Thrombose (%)			
definitive	0 (0)	0 (0)	--
definitive oder wahrscheinliche	0 (0)	0 (0)	--
definitive, wahrscheinliche, oder mögliche	0 (0)	1 (1,7)	0,48

4. Diskussion:

Diese prospektive, randomisierte, einfach verblindete Multizenterstudie zeigt die Überlegenheit des Behandlungsarms Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent im Vergleich zur Implantation eines EPC Stents alleine, bezogen auf den primären Endpunkt Late loss für die Behandlung von de-novo Stenosen im Nativgefäß. Der kombinierte klinische Endpunkt war signifikant niedriger im Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent im Vergleich zum Behandlungsarm EPC Stent alleine. Es traten keine Stentthrombosen auf.

Drug-eluting Stents haben die Restenoserate und die Notwendigkeit einer wiederholten Revaskularisation gesenkt. Langzeit Follow-ups zeigten jedoch ein potentielles Risiko für sehr späte Stentthrombosen bei DES der ersten Generation.[29] Dies wurde vornehmlich auf die inkomplette Endothelialisierung im Bereich der Stent Streben und auf eine inflammatorische Reaktion basierend auf der Polymerbeschichtung der Stentstreben zurückgeführt. Die maximale Konzentration der antiproliferativen Substanzen bei DES ist um die Stentstreben konzentriert,[31],[32] die als Träger für die Substanz fungieren. Eine schnelle Endothelialisierung der Stentstreben ist erforderlich, um eine Stentthrombose zu vermeiden. Die Kombination aus reduzierter Neointima-Proliferation sowie eine gleichzeitige schnelle Endothelialisierung ist im Prinzip eine optimale Behandlungsstrategie für die Implantation eines Stents, bezogen auf niedrige Restenose Rate und bezogen auf die Vermeidung von Stentthrombosen. Beiden Zielen kann man möglicherweise mit der Kombination eines Paclitaxel beschichteten Ballons plus EPC Stent näher kommen.

Im direkten Vergleich mit dem Paclitaxel freisetzenden Stent waren Paclitaxel freisetzende Ballons für die Therapie der In-Stent Restenose

gleichwertig.[33] Es sind mehrere Vorteile für die lokale Substanzfreisetzung durch einen beschichteten Ballons im Vergleich zu einem DES beschrieben worden. So erfolgt die Freisetzung von Paclitaxel gleichmäßig auf die Gefäßwandoberfläche. Gleichzeitig bleibt eine chronisch inflammatorische Entzündung, wie sie durch die Polymerauskleidung hervorgerufen wird, aus. Vor allem diese wurden als Ursache für eine späte Stentthrombose angesehen.[34] Durch die Wahl eines längeren Ballonkatheters war außerdem eine Applikation von Paclitaxel über das proximale und distale Stentende hinaus möglich. Dies hat zusätzlich zur Reduktion der Restenoserate beigetragen, zumal die Hälfte von In-Stent Restenosen bei DES im Segment proximal und distal des DES auftrittt.[35] [36]

Mit der Implantation eines mit CD34 Antikörper beschichteten Stents sollte eine rasche Endothelialisierung erwirkt werden. In Tiermodellen konnte ein Endothelialisierung im Bereich der Stentstruts bereits innerhalb weniger Stunden nachgewiesen werden. [37] In verschiedenen Studien konnte die verzögerte arterielle Einheilung bei fehlender oder inkompletter Endothelialisierung als der entscheidende Unterschied zwischen thrombosiertem und nicht thrombosierten DES nachgewiesen werden. In Autopsieuntersuchungen konnte eine Stentthrombose bisher in keinem Setting nachgewiesen werden, wenn eine komplette Endothelialisierung vorlag.[38]

Das Risiko einer späten Stentthrombose ist auch mit der neuen Generation von DES möglicherweise gegeben. Dies macht eine verlängerte duale Plättchenhemmung erforderlich, die wiederum eine erhöhte Blutungswahrscheinlichkeit und Gesamtmortalität nach sich zieht.[39] Für den EPC Stent konnte eine rasche Endothelialisierung in vitro nachgewiesen werden. Im klinischen Setting hat sich der Stent als sicher qualifiziert, eine Stentthrombose trat nicht auf [40] [41]

Trotz der beschleunigten Endothelialisierung konnte der EPC Stent in randomisierten Studien im Vergleich mit den DES im Hinblick auf die Restenoserate nicht überzeugen[42], [43], aufgrund eines limitierten

antiproliferativen Effekts. Dieser Effekt sollte in der vorliegenden Studie durch die Kombination mit dem Paclitaxel freisetzenden Ballon erreicht werden. Mit der Studie konnten wir eine signifikant niedrigeren Late Lumen Loss im Vergleich zum Behandlungsarm EPC Stentimplantation, eine deutlich geringeren Restenose-Rate und ein deutlich besseres klinisches Ergebnis im Follow-up zeigen. Der Late Lumen Loss im proximalen und distalen Segment wurde ebenfalls um 80% reduziert. Damit wird das Konzept der Paclitaxel Applikation proximal und distal des Stents unterstützt. Trotz einer nur dreimonatigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung kam es zu keiner Stentthrombose.

Ungeachtet guter Daten für die DES stellen diese aufgrund ihrer obligatorischen Notwendigkeit zur langen dualen Plättchenhemmung ein potentielles Problem im klinischen Alltag dar. Aufgrund der Altersverteilung und der steigenden Lebenserwartung sieht sich der Kardiologe zunehmend einem Patientenklientel im multimorbidem Setting gegenüber, deren Komorbiditäten eine lange duale Plättchenaggregationshemung limitieren. Kurzfristig anstehende Operationen, Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für eine lebensbedrohliche Blutungskomplikation, oder Krankheitsbilder, die eine orale Antikoagulation erforderlich machen, stellen sehr häufig zumindest eine relative Kontraindikation für eine Behandlung mit DESs dar. Gerade diese Population bietet nicht selten einen komplexen Koronarbefund, der eine adäquate Therapie erforderlich macht. In der DAPT Studie haben sich die Genous Stents in dieser Patientenpopulation bewährt[44] Weitere Studien belegen diese Behandlungsstrategie bei der älteren Patientenpopulation.[45] Eine Kombination aus Genous Stent und einem Medikamente beschichteten Ballonkatheter stellt aufgrund dieser Studie nun eine verbesserte Behandlungsoption dar, ohne dass eine verlängerte duale Plättchenhemmung erforderlich ist.

Zusammenfassend ist die Koronarintervention mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon in Kombination mit der Implantation eines EPC-Stent für die Behandlung von de-novo Stenosen der alleinigen EPC Stentimplantation signifikant überlegen.

5. Zusammenfassung:

Die Restenose nach der Koronarintervention ist durch die Implantation von Drug-eluting Stents (DES) enorm gesenkt worden. Hierdurch bedingt sich jedoch einen längere duale Hemmung der Thrombozyten, welche wiederum das Risiko für ein Blutungsereigniss erhöht. Mit DES der ersten Generation wurde zudem ein Hinweis für das Auftreten sehr später Stentthrombosen gesehen, möglicherweise induziert über inflammatorische Prozesse basierend auf dem Koating, welches als Träger für die antiproliferative Substanz verwendet wird.

Stents mit CD34 Antikörpern (EPC Stent) zeigten in-vitro eine rasche Endothelialisierung über das Andocken von CD 34 exprimierenden Zellen, wie z.B. den endothelialen Progenitorzellen. Allerdings ist die Restenoserate der EPC Stents im Vergleich zu DES höher, da keine antiproliferative Substanz vor Ort eingebracht wird. Mit der Angioplastie durch einen Paclitaxel beschichtete Ballonkatheter wird Paclitaxel homogen in die Gefäßwand appliziert. In Kombination mit einem EPC Stent kann der Paclitaxel beschichtete Ballonkatheter auch das potentielle Auftreten von Kantenstenosen adressieren, in dem der Ballon länger als der Stent gewählt wird.

In einer randomisierten, einfach geblindeten, prospektiven, multizentrischen Studie wurde untersucht, ob die Therapie mit einem EPC Stent plus Nachdilatation mit einem Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter der Therapie mit einem EPC Stent alleine überlegen ist bei der Therapie von de-novo Läsionen in nativen Koronargefäßen. Es wurden 120 Patienten randomisiert und nach dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus geschichtet. Der primäre Endpunkt Late Lumen Loss (später Lumenverlust) war signifikant niedriger in der Kombination von EPC Stent plus Paclitaxel beschichteter Ballonkatheter versus EPC Stent alleine 0,34±0,45 mm versus 0,88±0,48 mm, Differenz -0,54 mm, 95 % Konfidenzintervall 0,71 bis -0,37, $p < 0,001$). Auch waren die binäre

angiographische Restenoserate und die Diameterstenose signifikant niedriger. Im klinischen Followup war die Notwendigkeit zur Reintervention im Trend niedriger mit 4,8 % versus 15,5 % (P = 0,07). Der kombinierte klinische Endpunkt definiert durch Revaskularisation der Zielläsion, Myokardinfarkt im Zielgefäß und kardialer Tod waren signifikant niedriger im Behandlungsarm Paclitaxel beschichteter Ballon plus EPC Stent im Vergleich zum EPC Stent allein (4,8% vs. 17,2%, p=0,039).
Bei einer dreimonatigen dualen Thrombozyteninhibition trat keine definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose nach den Kriterien des Academic Research Consortiums auf.

Zusammenfassend ist die Koronarintervention mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon in Kombination mit der Implantation eines EPC-Stent für die Behandlung von de-novo Stenosen der alleinigen EPC Stentimplantation signifikant überlegen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

[1] Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ, Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. J Am Coll Cardiol.;45 :1574-9.

[2] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997; 275:964–967.

[3] Asahara **T**, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85: 221-228

[4] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA . Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N Engl J Med 2003;348:593–600.
Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2005;353:999–1007.

[5] Miranville A, Heeschen C, Sengenes C, Curat CA, Busse R, Bouloumie A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissuederived stem cells. Circulation 2004;110:349–355.

[6] Xu Q. Mouse models of arteriosclerosis: from arterial injuries to vascular grafts. Am J Pathol 2004;165:1–10.

[7] Hu Y, Davison F, Zhang ZG, Xu Q. Endothelial replacement and angiogenesis in arteriosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells. Circulation 2003;108:3122–3127.

[8] Rauscher Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Pippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. Circulation 2003;108:457–463.

[9] Kong D, Melo LG, Gnecchi M, Zhang L, Mostoslavsky G, Liew CC, Pratt RE, Dzau VJ. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries. Circulation 2004;110: 2039–2046.

[10] Wassmann S, Werner N, Czech T, Nickenig G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells. Circ Res 2006;99:e74–e83.

[11] Werner N, Junk S, Laufs U, Link A, Walenta K, Bohm M, Nickenig G. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. Circ Res 2003;93:e17–e24.

[12] Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells, Cardiovascular Research (2008); 78, 413–421.

[13] Silvestre JS, Gojova A, Brun V, Potteaux S, Esposito B, Duriez M, Clergue M, Le Ricousse-Roussanne S, Barateau V, Merval R, Groux H, Tobelem G, Levy B, Tedgui A, Mallat Z. Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells in ischemic apolipoprotein E-knockout mice accelerates atherosclerosis without altering plaque composition. Circulation 2003;108:2839–2842.

[14] George J, Afek A, Abashidze A, Shmilovich H, Deutsch V, Kopolovich J, Miller H, Keren G.. Transfer of endothelial progenitor and bone marrow cells influences atherosclerotic plaque size and composition in apolipoprotein E knockout mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:2636–2641.

[15] Yoder MC, Mead LE, Prater D, Krier TR, Mroueh KN, Li F, Krasich R, Temm CJ, Prchal JT, Ingram DA. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/ progenitor cell principals. Blood 2007;109:1801–1809

[16] Inoue T, Sata M, Hikichi Y, Sohma R, Fukuda D, Uchida T, Shimizu M, Komoda H, Node K. Mobilization of CD34-positive bone marrow-derived cells after coronary stent implantation: impact on restenosis. Circulation 2007;115:553–561.

[17] Chan AW MD. Clinical Evaluation of Restenosis. In: Fuster V, Topol EJ, Nabel EG, editors. *Atherothrombosis and coronary artery disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;1415–1441

[18] Kastrati A, Schomig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation* 1993; 87: 1498–1505.

[19] Werner N., Junk S., Laufs U., Link A., Walenta K., Bohm M., Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. Circ Res. 2003; 93:e17-24.

[20] Kong D, Melo LG, Mangi AA, Zhang L, Lopez-Ilasaca M, Perrella MA, Liew CC, Pratt RE, Dzau VJ. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells. Circulation 2004; 109:1769-1775

[21] Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1574-9.

[22] Duckers HJ, Silber S, de Winter R, den Heijer P, Rensing B, Rau M, Mudra H, Benit E, Verheye S, Wijns W, Serruys PW. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. EuroIntervention 2007; 3:67-75.

[23] Lee YP, Tay E, Lee CH, Low A, Teo SG, Poh KK, Yeo WT, Lim J, Lim IH, Lim YT, Tan HC. Endothelial progenitor cell capture stent implantation in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction: one year follow up.

[24] Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Jüni P, Vaina S, Hellige G, Tsuchida K, Morger C, Boersma E, Kukreja N, Meier B, Serruys PW, Windecker S. Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. J Am Coll Cardiol 2008;52:1134-40.

[26] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents. Importance of delayed healing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1500-10.

[27] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter (PACCOCATH – ISR I); N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2113-24

[28] Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HAT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Müller H, Passomani ER, Powers ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams DO, Zaret BL, Braunwald E (1987). Thrombolysis in myocardial infar (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. Circulation 76: 142-154

[29] Ryan TH, Baumann WB, Kennedy JW, Kereiakes DJ, King SB, Mc Callister BD, Smith SC, Ullyot BJ (1993). Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation: 2987-3007

[30] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ . Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions, Circulation. 2007;115:2344-51.

[31] Hwang CW, Wu D, Edelman ER. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. Circulation. 2001; 104:600-5.

[32] Scheller B, Speck U, Böhm M. Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? Heart 2007;93:539-41.

[33] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B.. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. Circulation 2009;119:2986-94.

[34] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents. Importance of delayed healing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1500-10.

[35] Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME; TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2005 ;294:1215-23.

[36] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2004;350:221-31.

[37] Rowland S, Cottone R, Davis HR, Yoklavich M, Kutryk MJB. Genous bio-engineered Rstent: development, and HEALING clinical evaluations. In Serruys PW, Gershlick A eds. Handbook of Drug-Eluting Stents. Andover: Taylor & Francis; 2005

[38] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents. Importance of delayed healing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:1500-10.

[39] Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Circulation. 2010 ;121:2575-83

[40] Aoki J, Serruys PW, van Beusekom H, Ong AT, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, Regar E, de Feyter PJ, Davis HR, Rowland S, Kutryk MJ. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry. J Am Coll Cardiol 2005;45:1574-9.

[41] Duckers HJ, Silber S, de Winter R, den Heijer P, Rensing B, Rau M, Mudra H, Benit E, Verheye S, Wijns W, Serruys PW. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING-II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent. EuroIntervention 2007;3:67-75.

[42] Beijk MA, Klomp M, Verouden NJ, van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, Baan J, Vis MM, Scheunhage E, Piek JJ, Tijssen JG, de Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. Eur Heart J 2010;31:1055-64.

[43] Klomp M, Beijk MA, Varma C, Koolen JJ, Teiger E, Richardt G, Bea F, van Geloven N, Verouden NJ, Chan YK, Woudstra P, Damman P, Tijssen JG, de Winter RJ. 1-Year Outcome of TRIAS HR (TRI-Stent Adjudication Study-High Risk of Restenosis) A Multicenter, Randomized Trial Comparing Genous Endothelial Progenitor Cell Capturing Stents With Drug-Eluting Stents. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:896-904.

[44] Damman P, Klomp M, Silber S, Beijk MA, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wójcik J, Sim KH, Tijssen JG, de Winter RJ; on behalf of the e-Healing investigators. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after coronary stenting with theGenous™ bio-engineered R stent™ in patients from the e-HEALING registry., Catheter Cardiovasc Interv. 2012 Feb 1;79(2):243-52

[45] Damman P, Iñiguez A, Klomp M, Beijk M, Woudstra P, Silber S, Ribeiro EE, Suryapranata H, Sim KH, Tijssen JG, de Winter RJ; The e-HEALING investigators. Coronary Stenting With the Genous(TM) Bio-Engineered R Stent(TM) in Elderly Patients Circ J. 2011;75:2590-7.