Het bloed stroomt waar het niet gaan kan

Vossiuspers AUP
Deze uitgave is tot stand gekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Colorscan, Voorhout
Opmaak: Japes, Amsterdam
Foto omslag: Carmen Freudenthal, Amsterdam

ISBN 90 5629 123 8
Vossiuspers AUP, Amsterdam, 2000

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Het bloed stroomt waar het niet gaan kan

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de klinische cardiologie, in het bijzonder de interventiecardiologie,
aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit van Amsterdam
op donderdag 9 december 1999

door

dr. J.J. Piek

Vossiuspers AUP

Leden van het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum,
Dames en heren professoren,
Geachte belangstellenden,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Voor een terugblik op ontwikkelingen in de geneeskunde lijkt deze historische plaats bij uitstek geschikt. De geschiedenis van de interventiecardiologie bestaat echter slechts enkele decennia. De techniek van het opheffen van vernauwingen van de grote slagaderen met behulp van catheters is verbonden aan de naam van de pionier op dit gebied, de radioloog Charles Dotter.[1] Dotters oorspronkelijke techniek voor behandeling van vernauwingen van de beenvaten werd in de tweede helft van de jaren '70 gewijzigd door de jonge cardioloog Andreas Grüntzig, verbonden aan de Universiteitskliniek van Zürich, en met succes toegepast bij een patiënt met een kransslagadervernauwing. Zijn nieuwe Dottertechniek, percutane transluminale coronairangioplastiek (PTCA) genoemd, beschreef Grüntzig in een brief aan de *Lancet* in 1978.[2] Diagnostische hartcatheterisaties werden indertijd nog als een tamelijk hachelijke onderneming beschouwd, laat staan het verrichten van ingrepen met behulp van catheters in de kransslagaderen. De eerste catheters waren nogal primitief van aard als resultaat van een niet geheel voorspelbaar productieproces. De catheters werden verwarmd, gebogen en de losse onderdelen werden aan elkaar gesmolten. De nieuwe techniek stond in deze beginfase vooral bij Amerikanen in de belangstelling en leidde enkele jaren later tot het vertrek van Grüntzig naar de Emory Universiteit te Atlanta in de Verenigde Staten. In Nederland werd in 1980 de eerste PTCA verricht door Ernst in het Anthoniusziekenhuis te Nieuwegein; enkele maanden later volgden Eindhoven, Rotterdam en Amsterdam – door David en Van Wesemael. De correspondentie uit deze tijd is illustratief voor deze beginperi-

ode. In een ontslagbrief uit 1981 staat: 'Intussen vernam ik van collega Corten dat er geen coronair bypass-operatie maar een soort schoorsteenvegerij van het coronair systeem had plaatsgevonden in Amsterdam, dat met goed succes was bekroond.'

Grüntzig was behoedzaam aangaande het lot van zijn nieuwe behandelingstechniek. Hij benadrukte het belang van goede indicatiestelling, het beoordelen van het resultaat van PTCA op geleide van angiografie en catheterdrukmetingen; ook gaf hij de aanzet tot het vastleggen van de PTCA-resultaten in de verschillende centra in zogenaamde *registries*. De enorme ontwikkeling van PTCA na de introductie aan het einde van de jaren '70 heeft Grüntzig slechts ten dele kunnen meemaken. Hij verongelukte op tragische wijze met zijn sportvliegtuig in het rampjaar 1985, het jaar waarin ook andere pioniers in de invasieve cardiologie Dotter, Sones en Judkins overleden. In lijn met de visie van Grüntzig wil ik allereerst de ontwikkeling schetsen omtrent de indicatiestelling en beoordeling van het resultaat van PTCA aan de hand van druk- en stroomsnelheidsmetingen in de kransslagaderen.

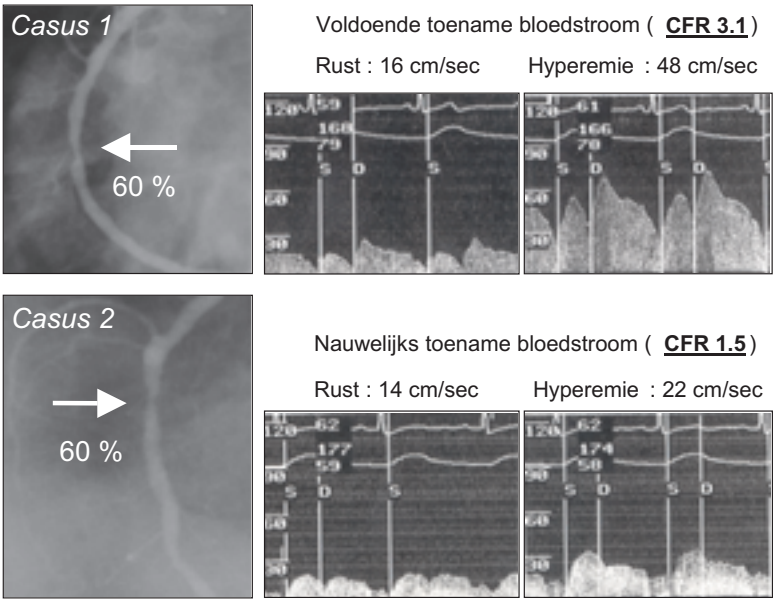
Intracoronaire fysiologische meetmethoden bij diagnostiek en behandeling van kransslagaderlijden

Coronairangiografie, het afbeelden van de kransslagaderen met behulp van contrastvloeistof, wordt nog altijd als de 'gouden' standaard gehanteerd bij de diagnostiek van kransslagaderlijden. Technische vooruitgang in de interventiecardiologie heeft in het begin van de jaren '90 geleid tot de introductie van voerdraden, voorzien van sensoren voor het bepalen van de druk- of stroomsnelheid. Hiermee was het voor het eerst mogelijk om bij patiënten nauwkeurig het drukverval over vernauwingen en de daardoor veroorzaakte belemmering van de bloedstroom te meten. Dit was tot dan toe alleen dierexperimenteel mogelijk. Enkele begrippen verdienen hierbij nadere toelichting. Bij een ernstige vernauwing ontstaat er tijdens maximale vaatverwijding een belangrijk drukverval over deze vernauwing. De verhouding tussen de druk voorbij de vernauwing en de druk bij de oorsprong van de kransslagader wordt *fractionele flow reserve* genoemd. Naarmate de vernauwing ernstiger is, neemt het drukverval toe en daalt de fractionele flow reserve.[3] Het kransslagadervaatstelsel reageert op dit drukverval met verwijding van de weer-

standsvaten. Hierdoor neemt het compensatievermogen van deze weerstandsvaten af, waardoor de bloedstroom of stroomsnelheid tijdens maximale vaatverwijding minder kan toenemen. Een ernstige vernauwing van de kransslagaderen uit zich dan in een lage, zogenaamde *coronaire flow reserve* (= stroomsnelheid), dat wil zeggen de verhouding tussen de maximale bloedstroom en de situatie in rust.[4] De ernst van een kransslagadervernauwing, beoordeeld met behulp van deze meetmethodes, blijkt belangrijk te kunnen verschillen met de ernst van een vernauwing beoordeeld met behulp van het traditionele angiogram, ook wanneer dit met de computer wordt geanalyseerd *(zie figuur 1)*. Het onderzoek met Van Liebergen en Verberne laat zien dat dit vooral het geval is bij matig ernstige, zogenaamde intermediaire, kransslagadervernauwingen.[5]

In de huidige cardiologische praktijk wordt de samenhang tussen klachten en eventueel zuurstoftekort van de hartspier beoordeeld op grond van veranderingen op het elektrocardiogram, wandbewegingsstoornissen bij echo-onderzoek of verminderde doorbloeding bepaald met radioactieve stoffen. Vervolgens kan besloten worden tot hartcatheterisatie om eventuele vernauwingen van de kransslagaderen zichtbaar te maken. Bij patiënten met één vernauwing in een kransslagader zal er bij een positieve inspanningstest weinig twijfel bestaan omtrent de noodzaak voor PTCA of een omleidingsoperatie. Frequenter worden echter in verscheidene kransslagaderen (meer en minder ernstige) vernauwingen vastgesteld. In dat geval is het lastig te bepalen welke vernauwing moet worden behandeld. De klachten van de patiënt worden vooral bepaald door de ernstige kransslagadervernauwing, waardoor de bijdrage van minder ernstige vernauwingen wordt gemaskeerd. Het voordeel van de druk- en stroomsnelheidsmetingen is dat met behulp van de voerdraden de vernauwingen van de kransslagaderen apart kunnen worden beoordeeld.

In de afgelopen jaren is, in samenwerking met de afdeling medische fysica van het Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam, dierexperimenteel onderzoek verricht naar de genoemde intracoronaire meetmethoden. De fractionele en coronaire flow reserve worden beiden beïnvloed door hemodynamische variabelen zoals bloeddruk en hartfrequentie. Een gecombineerde druk- en stroomsnelheidsmeting geeft, volgens de wet van Ohm, informatie omtrent de weerstand van de vernauwing. De resultaten uit het onderzoek van Meuwissen, Schotborgh en Siebes laten zien dat deze weerstand een betere maat lijkt voor de beoordeling van een vernauwing dan alleen een druk- of stroomsnelheidsmeting.[6,7] Dit is de aanzet tot het testen van een gecombineerde voerdraad, voorzien van sensoren voor druk-



Figuur 1 Deze figuur laat twee verschillende patiënten zien, ieder met een vernauwing in de rechter kransslagader van 60% (diameter stenose), gemeten met angiografie. In casus 1 kan de bloedstroomsnelheid voldoende toenemen tijdens maximale vaatverwijding (hyperemie), in dit voorbeeld met een factor 3.1 (= CFR = Coronary Flow Reserve). De bloedstroomsnelheid neemt in casus 2 slechts toe met een factor 1.5, hetgeen wijst op een hemodynamisch ernstige vernauwing. Deze voorbeelden laten zien dat angiografie geen goede maat is om de functionele ernst van kransslagadervernauwingen te bepalen.

en stroomsnelheidsmeting aangezien met de huidige techniek twee verschillende voerdraden nodig zijn.

De vraag doet zich voor of het veilig is geen PTCA te verrichten wanneer bij een matig ernstige vernauwing in de kransslagader een normale druk- of stroomsnelheidsmeting wordt gevonden. In de DEFER-trial, een door Pijls, Bech en De Bruyne gecoördineerd multi-centeronderzoek, werd van PTCA afgezien in het geval van een normale drukmeting.[8] In het eerste jaar daaropvolgend bleken deze patiënten een kleine kans te hebben om alsnog een PTCA of omleidingsoperatie te moeten

ondergaan dan wel om complicaties te krijgen zoals overlijden of een hartinfarct. Deze studie had vooral betrekking op patiënten met een vernauwing in één kransslagader. Het ontwikkelingsgeneeskundeproject ILIAS (Intermediate Lesions: Intracoronaory flow Assessment versus ^{99m}Tc-MIBI SPECT) betreft een Nederlandse multi-center studie bij patiënten met meertakslijden. De voorlopige onderzoeksresultaten van Chamuleau en De Jong laten zien dat het bij een normale druk- of stroomsnelheidsmeting ook veilig is af te zien van PTCA in deze patiëntencategorie.[9] De resultaten van multi-centerstudies geven aan dat met het gebruik van fysiologische meetmethoden in de kransslagaderen onnodige en kostbare behandelingen kunnen worden voorkomen.

Deze nieuwe meetmethoden zijn niet alleen van betekenis bij de diagnostiek van kransslagaderlijden (het vaststellen van de ernst van een kransslagadervernauwing), ze kunnen ook bijdragen tot het optimaliseren van het resultaat van PTCA. De studies, die vanochtend aan de orde zijn geweest op het symposium, hebben dit aangetoond.[10,11,12,13] Patiënten met een goed angiografisch resultaat na PTCA, in combinatie met een normale coronaire flow reserve of lage drukgradiënt, hebben een kleinere kans op terugkeer van klachten en de noodzaak tot het verrichten van een hernieuwde PTCA of omleidingsoperatie dan patiënten, die niet aan deze criteria voldoen.

Uit ons onderzoek is gebleken dat de coronaire flow reserve na succesvolle PTCA tijdelijk verlaagd kan zijn omdat de weerstandsvaten van het kransslagaderstelsel zich nog onvoldoende hebben aangepast aan de nieuwe hemodynamische situatie.[14] Deze afwijkende bloedstroom in de kransslagaderen heeft ook invloed op de druksprong over het opgerekte gedeelte van de kransslagader na PTCA. Op grond hiervan is het aannemelijk dat een gecombineerde druk- en stroomsnelheidsmeting ook van belang is bij de beoordeling van het resultaat na PTCA.

Het onderzoek op dit gebied is nog verre van afgerond; de huidige onderzoeksresultaten zijn verkregen bij een geselecteerde patiëntenpopulatie met één vernauwing in een kransslagader en een normale functie van de hartspier. Dit is slechts een minderheid van de patiënten die in aanmerking komen voor PTCA. Het toekomstig onderzoek zal zich richten op de bruikbaarheid van deze meetmethoden bij patiënten met meertakslijden en een gestoorde functie van de hartspier.

Risicostratificatie bij percutane coronaire interventies

Een onderdeel van het onderzoek op onze afdeling richt zich op een gepast gebruik van nieuwe technieken door middel van risicostratificatie van patiënten, die in aanmerking komen voor PTCA. De introductie van metalen buisjes als nieuwe behandelingsmethode in het begin van de jaren '90 heeft tot een stormachtige ontwikkeling geleid in het gebruik van deze zogenaamde *stents*.[15,16] Deze stents zijn effectief bij de behandeling van complicaties na ballonoprekking, zoals scheurtjes aan de binnenkant van de vaatwand, en om het terugveren van de vaatwand te voorkomen. Het angiografisch resultaat direct na stentimplantatie is dan ook beter dan na ballon-angioplastiek. De vaatwandreactie, bestaande uit woekering van glad spierweefsel in de eerste maanden na PTCA, is echter meer uitgesproken na het inbrengen van een stent dan na ballonoprekking.[17] Desalniettemin komt restenose, gedefinieerd als meer dan 50% vernauwing van het lumen, minder vaak voor na stentimplantatie dan na behandeling met een ballon. Het voordeel van stentimplantatie in vergelijking met ballon-angioplastiek is vooral gebaseerd op onderzoek bij geselecteerde patiënten met korte vernauwingen in één kransslagader. Verder zijn betere resultaten op de lange termijn gevonden bij patiënten met restenose na ballon-oprekking, bij het openen van langbestaande afsluitingen van de kransslagaderen en bij PTCA van het acute hartinfarct.[18,19,20] Hoewel het voordeel van stents bij geselecteerde patiëntencategorieën is aangetoond, wordt momenteel in de meeste behandelingscentra bij 80% of zelfs meer van het aantal procedures stents gebruikt. Het is de vraag of dit gerechtvaardigd is, aangezien de meerderheid van de patiënten ook na ballon-angioplastiek klachtenvrij blijft en geen voordeel heeft van een stent. Dit is van belang omdat restenose na ballon-angioplastiek goed behandeld kan worden met een stent.[18] Daarentegen is de behandeling van reactieve weefselgroei binnen een stent lastig te behandelen.[21,22,23] De resultaten van weefselbestraling via de kransslagader zijn hoopgevend, maar ook van deze nieuwe techniek zijn onverwachte complicaties beschreven.[24,25,26] Een plotselinge kransslagaderafsluiting na de procedure komt vermoedelijk in 5 tot 10% van de gevallen voor en daarmee lijkt het ene probleem ingeruild te worden voor een nieuw probleem.[27]

Het resultaat van ballon-angioplastiek kan ook verbeteren door gebruik te maken van grotere ballonnen, de eerder genoemde druk- en stroomsnelheidsmetingen of een echo-catheter voor het bepalen van de gewenste vaatdoorsnedes.[28,29,30,31] De druk- en stroomsnelheidsmetingen hebben in dit opzicht het grote voordeel dat

de voerdraden gebruikt kunnen worden voor zowel diagnostiek als beoordeling van het behandelingsresultaat. Naast optimalisering van PTCA tijdens de procedure, spelen andere factoren een rol die van belang zijn voor het resultaat op de lange termijn. Door PTCA ontstaat een acute verstoring van een evenwicht gevolgd door een dynamisch aanpassingsproces van het opgerekte gedeelte van de kransslagader en de weerstandsvaten in het vaatstroomgebied van de opgerekte kransslagader. Op grond van huidige inzichten met behulp van de kijkdraad en de druk- en stroomsnelheidsmetingen treedt ten gevolge van dit aanpassingsproces bij de helft van de patiënten een vergroting op van het opgerekte gedeelte en/of verbetering van de bloedstroom door de kransslagaderen.[14,32] Door gebruik te maken van deze technieken daalt de kans op het ontstaan van hernieuwde klachten na ballonangioplastiek tot ongeveer 15%.

In de huidige praktijk worden soms hele trajecten van de kransslagaderen van een metalen binnenbekleding voorzien. Het implanteren van meerdere stents achter elkaar leidt tot een grotere kans op een restenose.[33,34] Op termijn zijn er ook andere problemen te verwachten omdat bij noodzaak tot een eventuele omleidingsoperatie, de chirurg op zoek moet naar een metaalvrij segment voor het maken van een aansluiting voor de omleiding. Een liberaal gebruik van stents kan op deze manier aanleiding zijn voor het ontstaan van een grote patiëntenpopulatie met beperkte mogelijkheden voor een hernieuwde Dotterbehandeling of omleidingsoperatie. Dit is een potentieel gevaar voor herhaling van de situatie uit de jaren ’60 en ’70 waarbij patiënten op relatief jonge leeftijd, bij het ontbreken van een alternatief, een omleidingsoperatie ondergingen en inmiddels aan een derde of vierde operatie toe zijn.

Op onze afdeling wordt, onder leiding van De Winter, door bloedonderzoek gezocht naar erfelijke factoren waardoor verhoogd risico ontstaat voor het ontwikkelen van restenose na het inbrengen van een stent. Het gaat hier vermoedelijk om een geheel palet van deze erfelijkheidsfactoren, dat betrokken is bij het ontstaan van restenose na stentimplantatie.[35,36,37] Dit onderzoek sluit aan bij het door Jukema gecoördineerde landelijke project, dat door het Interuniversitair Cardiologisch Instituut en de Nederlandse Hartstichting wordt gesteund. Het onderzoek is gericht op bepaling van erfelijke risicofactoren voor klinische restenose na ballonbehandeling, stents of andere technieken. Met behulp van dit type onderzoek is het in de toekomst wellicht mogelijk om door bloedonderzoek voorafgaande of zelfs tij-

dens PTCA patiënten te herkennen met een verhoogd risico op restenose. Deze patiënten kunnen baat hebben bij aanvullende therapie, zoals bestraling van het opgerekte weefsel, om daarmee reactieve weefselgroei op de lange termijn te beperken.

Het onderzoek uit Zwolle heeft aangetoond dat PTCA, in vergelijking met een stolseloplossend middel, voor behandeling van het acute hartinfarct leidt tot minder sterfte en een beter herstel van hartspierfunctie.[38] PTCA wordt in het kader van het acute hartinfarct toegepast bij patiënten bij wie de winst het grootst is, dat wil zeggen, patiënten met een dreigend groot hartinfarct waarbij herstel van de bloedstroom, reperfusie genoemd, binnen zes uur na het begin van de klachten kan worden bereikt. Door deze reperfusie kan echter ook weefselbeschadiging optreden door het vrijkomen van schadelijke stoffen en zwelling van aangetaste cellen. Het mechanisme van reperfusieschade is onvoldoende onderzocht en wordt door De Winter, Ten Cate, Reitsma en Ince nader bestudeerd bij genetisch veranderde muizen. PTCA in het kader van het acute myocardinfarct vormt een goed model voor studie naar reperfusieschade bij patiënten. Door Bax wordt onderzoek verricht naar factoren, die van invloed zijn op het herstel van de hartspierfunctie na de acute fase van het infarct.[39] Het doel van het dierexperimentele en klinische onderzoek is, om door beter inzicht in het beschadigingproces van het hartinfarct, de behandeling van patiënten met dreigend groot infarct te verbeteren.

Een andere belangrijke doorbraak in het verbeteren van het resultaat van PTCA is het gebruik van geneesmiddelen, die het samenklonteren van bloedplaatjes tegengaan door het blokkeren van verbindingsplaatsen op het celmembraan. Bloedplaatjes hebben receptoren op het celmembraan die, na activatie, zorgen voor het samenklonteren van bloedplaatjes waardoor een stolsel ontstaat. IIb/IIIa-receptorremmers blokkeren deze receptoren waardoor stolselvorming wordt tegengegaan. Vergelijkbaar met de ontwikkeling op het gebied van stents is voor het gebruik van deze IIb/IIIa-receptorremmers bij PTCA een ruim indicatiegebeid ontstaan. Het varieert van PTCA bij complexe lesies, instabiele angina pectoris, trombotische complicaties tijdens de procedure, veneuze grafts tot het acute myocardinfarct.[40] Het grootste indicatiegebied – instabiele angina pectoris of dreigend hartinfarct – is matig gedefinieerd en leent zich voor nadere risicostratificatie van patiënten tegen de achtergrond van relatief hoge kosten van deze nieuwe geneesmiddelen. Recente studies hebben aangetoond dat patiënten met een dreigend hartinfarct en verhoog-

de bloedspiegels van ontstekingsparameters zoals troponine T of I en het C-reactief proteïne meer kans hebben op complicaties zoals overlijden, hartinfarct of hernieuwde ziekenhuisopname.[41,42] Het is mogelijk dat juist deze patiënten baat hebben bij een vroeg-invasieve behandeling (waarbij een hartcatheterisatie direct wordt gevolgd) door middel van een Dotterbehandeling of omleidingsoperatie, in vergelijking met de huidige conservatieve behandeling met medicijnen. Het voorgestelde onderzoek van De Winter omvat een prospectieve studie bij patiënten met instabiele angina pectoris en gerichte behandeling met IIb/IIIa-receptorremmers bij een aanwezigheid van een verhoogde troponine T-spiegel.[43] Het is aannemelijk dat vergelijkbare studies in de komende jaren meer gegevens opleveren omtrent de betekenis van ontstekingsparameters voor herkenning van hoogrisico-patiënten, bij wie het gebruik van IIb/IIIa-receptorremmers wellicht het meest kosteneffectief is.

Tijdens hartcatheterisaties wordt antistollingstherapie met behulp van heparine gegeven om trombo-embolische complicaties te voorkomen. De dosering tijdens PTCA's is proefondervindelijk bepaald, terwijl arbitraire grenzen gehanteerd worden omtrent het te handhaven antistollingsniveau tijdens de procedure. Het onderzoek van Koch in de afgelopen jaren heeft aangetoond dat het gebruik van een lage dosering heparine tijdens PTCA bij patiënten met stabiele klachten veilig is.[44] Patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van complicaties na PTCA die een langere ziekenhuisopname noodzakelijk maken, kunnen goed worden herkend op grond van het angiografisch resultaat direct na de procedure. Het gebruik van een lage dosis heparine en dunne geleide-catheters maakt het mogelijk om patiënten, na PTCA via de lies, na een paar uur weer te mobiliseren. Dit maakt het mogelijk om PTCA, via de lies, poliklinisch te verrichten. In het door ontwikkelingsgeneeskunde gesteunde toekomstige project wordt de kosteneffectiviteit van de huidige, klinisch verrichte PTCA vergeleken met de poliklinische benadering. Poliklinische PTCA kan ook plaatsvinden door gebruik te maken van een toegangsweg via de polsslagader, zoals door Kiemeney en Laarman in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis is onderzocht.[45] Het onderzoek van Koch en Heyde in het Academisch Medisch Centrum en van Slagboom in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis met betrekking tot beide benaderingen zal antwoord geven op de vraag of kwaliteitsverbetering van PTCA kan plaatsvinden door adequate risicostratificatie van patiënten, die in aanmerking komen voor poliklinische behandeling.

Vasculaire biologie in de interventiecardiologie

Het voorafgaande had betrekking op de betekenis van druk- en stroomsnelheidsmetingen bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met kransslagaderlijden en op risicostratificatie van patiënten, die in aanmerking komen voor PTCA. Het laatste onderdeel van het onderzoek richt zich op klinische toepassing van vasculaire biologie.

Het bepalen van erfelijke risicofactoren voor het optreden van in-stent restenose zal, zoals hier voorafgaand is weergegeven, een bijdrage kunnen leveren aan het gepast gebruik van stents of het geven van aanvullende behandeling bij patiënten met een verhoogd risico op het optreden van in-stent restenose. Momenteel zijn slechts enkele van de vermoedelijke vele genetische risicofactoren bekend met betrekking tot in-stent restenose.

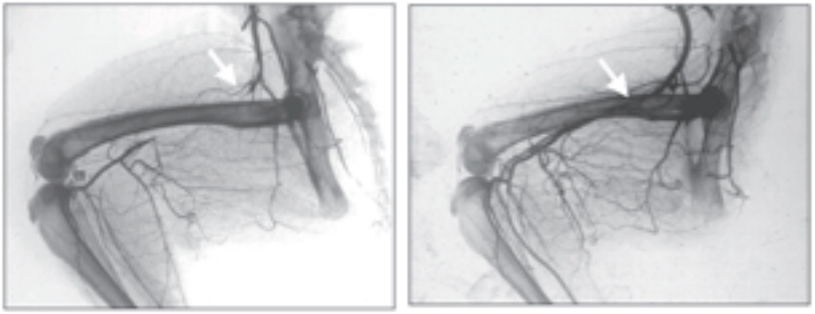
De eerste toepassingen van gentherapie zijn te verwachten bij ziektebeelden, die worden veroorzaakt door één afwijkend gen. Deze ziektebeelden kunnen potentieel behandeld worden door het toedienen (locaal of systemisch) van virussen, voorzien van de genetische code voor het ontbrekende enzym of eiwit. Het humane genoomproject, het vastleggen van de genetische code bij de mens, wordt binnen enkele jaren afgerond en zal ongetwijfeld een belangrijke stap voorwaarts betekenen in het ontsluiten van inzichten omtrent vasculair-biologische mechanismen. Processen zoals aderverkalking of reactieve weefselgroei na PTCA worden door talloze factoren bepaald, waardoor toepassing van gentherapie in deze situatie veel ingewikkelder is. Bovendien is aderverkalking een proces dat zich bij de mens gedurende een periode van vele tientallen jaren ontwikkelt. Voor het kransslagaderlijden bij de mens bestaan geen goede diermodellen en het is om deze reden van belang dat inzichten vanuit de kliniek mede sturend zijn voor het moleculair of vasculair-biologisch onderzoek.

Het concept van stabilisatie van het ontstekingsproces bij kransslagaderlijden door stimulatie van glad spierweefsel is hiervan een voorbeeld. In de afgelopen jaren is intensief onderzoek gedaan in samenwerking met Van der Wal en Becker van de afdeling Cardiovasculaire Pathologie in het Academisch Medisch Centrum. Dit onderzoek met humaan materiaal, verkregen met behulp van een soort appelboorcatheter, bevestigde de uitkomst van eerder verricht pathomorphologisch onderzoek dat weefselontsteking een belangrijke rol speelt in het verergeren van klachten

van pijn op de borst of het ontstaan van een hartinfarct.[46,47] Een acuut hartinfarct ontstaat door een scheur van de vaatwand ten gevolge van weefselontsteking. Deze scheur leidt tot stolselvorming en een afsluiting van de kransslagader. Weefselontsteking speelt ook een belangrijke rol bij het verergeren van klachten tengevolge van restenose.[48] Ernstige hartklachten of een dreigend hartinfarct ontstaan door activatie van het ontstekingproces bij aderverkalking ondanks de aanwezige woekering van glad spierweefsel. Deze bevindingen geven aan dat dierexperimentele resultaten niet zonder meer doorgetrokken kunnen worden naar de pathologie bij de mens en van belang zijn voor gedachtevorming omtrent toepassingen van gentherapie bij restenose.

Interventiecardiologen zijn toegewijd en in de regel enthousiast om nieuwe behandelingsmogelijkheden toe te passen. De vergelijking met een voetbalstadion dringt zich hierbij regelmatig op. Een toeschouwer staat bijvoorbeeld op om een broodje te gaan halen, maar zijn buurman denkt dat de 'wave' gaat beginnen. De man van het broodje is allang vertrokken, maar ondertussen staat het halve stadion te hossen en zo gaat het soms ook met nieuwe ontwikkelingen in de interventiecardiologie. Recente ontwikkelingen op het gebied van de vaatnieuwvorming (angiogenese) zijn hiervan een voorbeeld. De spectaculaire verbetering na het toedienen van groeifactoren voor vaatontwikkeling bij patiënten met ernstige vernauwingen van de beenvaten zijn zonder al te veel terughoudendheid nu al toegepast bij de behandeling van kransslagaderlijden.[49,50,51,52] Het is echter de vraag of het werkingsmechanisme van deze nieuwe behandeling aansluit bij de huidige inzichten omtrent vaatnieuwvorming bij kransslagaderlijden.

Geheel onbevooroordeeld raakte ik als student, door het maken van coronairangiogrammen bij obducties tijdens een onderzoeksstage, onder de indruk van de uitgebreidheid van collaterale vaatontwikkeling (bij kransslagaderlijden). Deze bij toeval ontstane interesse leidde later tot klinische studies naar factoren, die verantwoordelijk zijn voor collaterale vaatontwikkeling bij de mens, de beoordeling van de hemodynamiek van de coronaire collaterale circulatie en farmacologische beïnvloeding van dit vaatbed.[53,54,55] Het MaxPlanck-Instituut in Bad Nauheim heeft, onder leiding van Schaper, belangrijk pionierswerk verricht op het gebied van collaterale vaatontwikkeling.[56] Het postmortale coronairangiogram toont een belangrijk facet van de collaterale vaatgroei. Collaterale vaten met een groot kaliber ontwikkelen zich op plaatsen, die ver van ischemische gebieden afliggen. De belangrijkste factor voor de groei van deze grote vaten wordt gevormd door schuifweerstand van



Figuur 2 Dit is een voorbeeld van een dierenexperiment, waarbij de liesslagader (a. femoralis) werd onderbonden (*zie pijl*). Figuur 2a toont de situatie na 1 week, zonder toediening van een groeifactor en Figuur 2b laat zien dat er na 1 week behandeling met een groeifactor (MCP-1) een duidelijke toename van collaterale vaatvorming is.

de bloedstroom langs de vaatwand (*shear stress*) ten gevolge van de druksprong over het collaterale vaatbed. Hierdoor ontstaan veranderingen van de vaatwandbekleding waardoor witte bloedcellen, monocyten, zich hechten aan de vaatwand.[56] Dit proces kan gestimuleerd worden door groeifactoren zoals monocyten chemoattractieve eiwit-1 (MCP-1) en granulocyten- en macrofagen stimulerende factoren (GM-CSF) (zie figuur 2).[57,58]

Het stimuleren van groei van deze grotere vaten wordt arteriogenese genoemd en onderscheidt zich van de groei van kleinere vaten, die angiogenese wordt genoemd. De groei van deze kleine vaten wordt veroorzaakt door zuurstoftekort en vindt om deze reden plaats in gebieden van de hartspier waar dit optreedt. Het huidige klinische onderzoek richt zich op toediening van groeifactoren, die vooral angiogenese bevorderen.[49,50,51,52] Ik noem dit het Almere-model. Het heeft geen zin om straten en tuintjes aan te leggen als de capaciteit van de toegangswegen naar de stad niet toereikend is voor de omvang van de bevolking. Dit probleem wordt niet opgelost met een extra fietspad, maar met uitbreiding van bestaande snelwegen of, zo u wilt, spoorlijnen. Dit geldt ook voor het kransslagaderstelsel: de straten en tuintjes zijn voor een belangrijk gedeelte al van nature aangelegd. Bij vernauwingen van de kransslagaderen zijn grotere vaten nodig om de belemmerde bloedstroom te verhelpen. Om deze reden acht ik de kans gering dat klinische studies succesvol zul-

len zijn, die alleen gericht zijn op angiogenese bij patiënten met kransslagaderlijden.

In samenwerking met het MaxPlanck-Instituut richt het onderzoek naar arteriogenese zich op het stimuleren van collaterale vaatontwikkeling met behulp van lokale toediening van deze groeifactoren. Dit proces van arteriogenese is bij de mens minder ontwikkeld dan bij sommige proefdieren, zoals de hond. Het is mogelijk dat erfelijke aanleg hierbij een rol speelt; sommige patiënten blijven klachten houden omdat hun vermogen tot vaatontwikkeling van deze grotere vaten beperkt is. Het beïnvloeden van dit proces door toediening van groeifactoren kan van betekenis zijn voor een groeiend aantal patiënten dat niet meer in aanmerking komt voor revascularisatie met behulp van PTCA of omleidingsoperatie. Het onderzoek op het gebied van arteriogenese met Buschman, Höfer, Van Royen en Voskuil lijkt veelbelovend, maar er zijn nog talloze problemen op te lossen voordat arteriogenese daadwerkelijk in de kliniek kan worden toegepast. Toepassing van de kennis op het gebied van de moleculaire biologie zoals locale genoverdracht met behulp van virussen, die coderen voor de genoemde groeifactoren, kan een belangrijke rol spelen om een dergelijke behandeling bij patiënten met kransslagaderlijden mogelijk te maken. Mijn interesse in dit onderwerp is ontstaan omdat het bloed nu eenmaal kruipt waar het niet gaan kan. Op grond van het onderzoek naar arteriogenese hoop ik over een aantal jaren te kunnen zeggen dat het bloed ook stróómt waar het niet gaan kan.

De interventiecardiologie is de adolescentieperiode ontgroeid en op weg naar een volwassen alternatief voor omleidingsoperaties. De kans op complicaties tijdens PTCA is belangrijk gedaald door het gebruik van stents en behandeling met IIb/IIIa-receptorremmers. Het optreden van restenose, een belangrijke handicap van percutane interventies, wordt met name kleiner door een selectief gebruik van stents. PTCA heeft een belangrijke plaats verworven bij de behandeling van het acute myocardinfarct. Door technische vooruitgang in de interventiecardiologie en adequate risicostratificatie van patiënten kan electieve PTCA in principe ook poliklinisch plaatsvinden. De ontwikkelingen binnen het vakgebied volgen elkaar snel op, zodat het waarschijnlijk is dat een gedeelte van de hiervoor geschetste problemen binnen enkele jaren achterhaald is. De medicamenteuze behandeling van kransslagaderlijden is eveneens aanzienlijk verbeterd door cholesterolverlagende therapie en behandeling met vaatverwijders, waardoor de noodzaak tot PTCA af-

neemt. Omgekeerd leiden verbetering in technische mogelijkheden die de uitbreiding van het indicatiegebied met zich meebrengt en vergrijzing van de bevolking in de komende jaren vermoedelijk tot een lichte groei in het aantal PTCA's. De uitdaging in de toekomst is gelegen in kwaliteitsverbetering van PTCA door optimalisering van de diagnostiek van kransslagaderlijden en toepassing van nieuwe behandelingsmogelijkheden gebaseerd op nieuwverworven inzichten op het gebied van vaatlijden uit pre-klinische disciplines.

Dankwoord

Ik wil afsluiten met een woord van dank. Leden van het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam, de afdeling klinische en experimentele cardiologie van deze universiteit was en is wereldvermaard op het gebied van de elecktrofysiologie. Dit heeft ertoe geleid dat bij vier van de acht universitaire cardiologische centra, elektrofysiologie een belangrijke plaats inneemt. Het besluit om een leerstoel klinische cardiologie, in het bijzonder interventiecardiologie, in te stellen vormt een belangrijke bijdrage aan een pluriforme ontwikkeling van onze afdeling. De recente instelling van een leerstoel interventiecardiologie in andere Nederlandse centra geeft aan dat deze veelzijdigheid ook elders wordt nagestreefd om te anticiperen op veranderingen in diagnostiek en behandeling van hartpatiënten.

Leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, het instellen van een strategisch hoogleraarschap klinische cardiologie, in het bijzonder de interventiecardiologie, sluit aan bij de genoemde gewijzigde cardiologische praktijk. Mijn opleiding tot arts bij de Universiteit van Amsterdam en de daaropvolgende specialisatie in het Academisch Medisch Centrum maakt mij tot een dokter uit eigen kweek. De Raad van Bestuur, in het bijzonder professor Urbanus, ben ik zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen en de mogelijkheden om mij in het Academisch Medisch Centrum verder te ontplooien. Ik aanvaard gaarne de leeropdracht en ben mij bewust van de verplichtingen, die deze aanstelling met zich meebrengt.

De wetenschappelijke raad van het Cardiovasculair Research Instituut Amsterdam, onder leiding van Lie en Pannekoek, wil ik bedanken voor de samenwerking in de afgelopen jaren. Er is een sfeer gecreëerd waarin geen drempels bestaan tussen pre-klinische en klinische disciplines. Binnen het cardiovasculaire onderzoek bre-

ken er spannende tijden aan. Wij staan op de drempel van de klinische toepassing van gentherapie waarbij catheterinterventies ongetwijfeld een belangrijke rol zullen spelen bij de behandeling van hartpatiënten. Dit vereist echter een belangrijke investering binnen het onderzoeksinstituut in mankracht en materiële middelen voor het verrichten van experimenten bij grote proefdieren in een chronisch model om de huidige positie op cardiovasculair onderzoeksgebied te handhaven of te verbeteren.

Professor Lie, beste Henk, het voorstel om mij tot hoogleraar te benoemen kenmerkt jouw zakelijke benadering. Jouw belangstelling voor de cardiologie ligt niet in eerste instantie bij de invasieve cardiologie. Desalniettemin heb jij ruimte gecreëerd voor de interventiecardiologie om zich verder te ontwikkelen. Deze benoeming beschouw ik als een erkenning voor het werk dat onder jouw stimulerende invloed op het hartcatheterisatielaboratorium is verricht.

De hooggeleerde heren Kern, Pijls, Schaper en Serruys wil ik gaarne bedanken voor hun bijdrage aan het vanochtend gehouden symposium. Dear Morton, my closest friend in interventional cardiology in the United States, I'm very grateful for your support throughout the years and your immediate response and willingness to participate in today's event. Beste Nico, Wolfgang en Patrick, jullie hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan mijn vorming tot onderzoeker en ik hoop de goede samenwerking in de komende jaren te continueren.

Mijn collegae in de interventiecardiologie Koch, De Winter, Schotborg en Bax ben ik zeer dankbaar voor de goede samenwerking en hun belangrijke steun in de afgelopen jaren. Beste Karel en Rob, met beperkte mankracht is veel tot stand gebracht en dit komt tot uiting in het binnenkort gelijktijdig verlopen van twee ontwikkelingsgeneeskundeprojecten en een grote multi-centerstudie. Mijn noodzakelijke managementtaken heb ik kunnen uitvoeren omdat het hartcatheterisatielaboratorium bij jullie in goede handen was. Beste Carl en Matthijs, ik ben blij dat professor Lie en ik jullie door middel van een deeltijdaanstelling voor de afdeling hebben kunnen behouden. De samenwerking met het Slotervaartziekenhuis en de afronding van jullie proefschriften zie ik met vertrouwen tegemoet.

De medewerkers van het hartcatheterisatielaboratorium onder leiding van Peter Belgraver respectievelijk Martin Meesterman ben ik zeer erkentelijk voor hun inzet, waardoor een sfeer is gecreëerd waarin goede patiëntenzorg gecombineerd kon worden met kwalitatief hoogwaardig onderzoek.

De staf van de afdeling cardiologie, in het bijzonder Ron Peters, ben ik dank verschuldigd voor de bereidheid tot veelal onverwachte opvang van patiënten van het hartcatheterisatielaboratorium op de hartbewakings- of verpleegafdeling.

Professor Eysman en de staf van de afdeling cardiopulmonale chirurgie wil ik bedanken voor de samenwerking, zowel in de periode dat ik op deze afdeling werkzaam was als consulent als in de huidige situatie waarin dagelijks gezamenlijke besluitvorming plaatsvindt over de invasieve behandeling van patiënten met alle vormen van hartziekten.

Mijn opleiders in de interne geneeskunde, de professoren Arisz, Van Leeuwen en Vreeken en mijn opleider in de cardiologie, professor Dunning, ben ik dankbaar voor de geboden mogelijkheden om mij te ontplooien. De opleiding begon ik samen met Ineke ten Berge na de verhuizing van het Wilhelmina Gasthuis naar het Academisch Medisch Centrum. Deze periode heeft haar vruchten afgeworpen gezien onze recente benoeming tot hoogleraar.

Mijn opleiders in de interventiecardiologie, collegae David, Hoedemaker en Koolen ben ik erkentelijk voor hun steun en vertrouwen. Beste George, Gerard en Jacques, het was vooral een gezellige tijd. Mijn benoeming tot hoogleraar is het gevolg van een ontwikkeling begonnen bij een door jullie gelegde solide basis en mogelijkheden die jullie voor mij hebben geschapen.

De organisatiestructuur van het Academisch Medisch Centrum legt een belangrijke verantwoordelijkheid voor het management van een afdeling bij de dokter in nauwe samenwerking met het divisiebestuur. Het 'managen' zat niet in mijn opleidingspakket waardoor de contacten met Ernest Briët, Peter de Haan, Marjan Smits en later Jos Wind leerzaam, maar vooral plezierig, waren. Deze steun was onontbeerlijk in een dynamisch bedrijf zoals een groot academisch ziekenhuis.

De hooggeleerde Spaan heeft mij als belangrijkste kompaan binnen het Cardiovasculair Research Instituut in de afgelopen jaren met raad en daad bijgestaan. Samen met Maria Siebes, Isabelle Vergroesen en Ed van Bavel hoop ik dat de uitbreiding van het onderzoek met Arthur Wilde en Ruben Coronel van de afdeling experimentele cardiologie, Can Ince en Harry van Wezel van de afdeling anesthesiologie en Michel Jacobs van de afdeling vaatchirurgie binnen het onderzoeksinstituut zal leiden tot versteviging van de interactie tussen pre-kliniek en kliniek.

De samenwerking met de hooggeleerde Tijssen en Bossuyt van de afdeling klinische epidemiologie en biostatistiek heeft bijgedragen tot mijn vorming als onderzoeker. Beste Jan en Patrick, ik heb veel van jullie geleerd in opzetten van protocol-

len en het uitvoeren van multi-centerstudies en ik hoop de goede samenwerking in de toekomst verder uit te breiden.

Mijn promotores, de hooggeleerde Becker en Visser, zijn belangrijk voor mij geweest door hun steun en opbouwende kritiek in de afgelopen twintig jaar. De cardiovasculaire pathologie vormt een rode draad door mijn carrière. Beste Ton, als geen ander wist jij als een artiest de cardiovasculaire pathologie tot een levendig vak te maken en ik prijs mij dan ook gelukkig dat wij nog steeds samen publiceren. Beste Cees, jouw benoeming in het Academisch Ziekenhuis bij de Vrije Universiteit was de aanzet tot het filosoferen over de 'groot'-Amsterdamse gedachte onder het genot van een kopje espresso. De samenwerking begon, samen met Jean Bronzwaer, op het gebied van de interventiecardiologie en kreeg meer gestalte na de komst van professor Lie naar Amsterdam. Dit zal hopelijk leiden tot een uitgebreider samenwerkingsverband tussen de afdelingen cardiologie van het Academisch Ziekenhuis bij de Universiteit van Amsterdam (AZUA), het Academisch Ziekenhuis bij de Vrije Universiteit (AZVU) en het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG).

Het onderzoek rond diagnostiek en behandeling van kransslagaderlijden werd in de afgelopen jaren verricht met de hooggeleerde Van Royen en de zeergeleerde Van Eck-Smit van de afdeling nucleaire geneeskunde. Beste Eric en Berte, vals-negatieve uitslagen gingen altijd gepaard met een waar-positieve samenwerking.

De hooggeleerde Sanders, beste Gerard, wil ik bedanken voor het ter beschikking stellen van mankracht en middelen van de afdeling klinische chemie voor ondersteuning van het onderzoek op het hartcatheterisatielaboratorium.

Het vertrouwen van verwijzers en hun medewerking is van grote betekenis geweest voor de opbouw van de afdeling en de uitvoering van talloze onderzoeksprotocollen in de afgelopen jaren.

Een belangrijke bijdrage aan het plezier op werk vloeit voort uit de samenwerking met de onderzoekers op de afdeling. Het blijft verbazingwekkend en boeiend om hun snelle ontwikkeling op weg naar de buitenlandse podia en vooraanstaande tijdschriften te volgen. Het onderzoek heeft zich kunnen ontplooien door de enorme inzet van de inmiddels gepromoveerde Yolande Appelman en Luc Bos en de huidige promovendi Rob van Liebergen, Steven Chamuleau, Martijn Meuwissen, Hein Verberne, Niels van Royen, Michiel Voskuil en Gerlind Heyde.

De Nederlandse Hartstichting en de Ziekenfondsraad ben ik zeer erkentelijk voor hun financiële steun, waardoor het mogelijk werd om medewerkers aan te trekken om een onderzoekslijn uit te zetten.

De benoeming tot hoogleraar in het begin van dit jaar werd overschaduwd door het overlijden van mijn moeder. Mijn vader, die twintig jaar geleden overleed, en mijn moeder hebben zich altijd voor de studie en opleiding van mijn broer, mijn zuster en mij ingezet. Het zou vandaag een belangrijke dag voor hen zijn geweest; helaas heeft het niet zo mogen zijn. Mijn schoonouders, Ad en Willemijn, zijn als tweede ouders voor mij tot een belangrijke steun geweest. De aanwezigheid van mijn zwager Pieter uit de Verenigde Staten en een groot deel van de familie Den Hartog en Tieman geeft blijk van hun grote betrokkenheid bij ons gezin. Marianne heeft door haar inzet ervoor gezorgd dat banen en ambities niet ten koste gingen van het gezin. Door tijdgebrek kwam het uitzoeken van een feestelijke 'outfit' voor vandaag helaas in het gedrang. Mijn dochter nam het voor mij op door te zeggen dat ik voor mijzelf toch ook een zwarte jurk had uitgezocht. Ik had het niet beter kunnen verzinnen. Marianne, Martijn en Marceline, jullie zijn mij het meest dierbaar.

Ik heb gezegd.

Noten

1 Dotter, C.T. (1964). Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation, 30:* 654-70.

2 Gruntzig, A. (1978). Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis [letter]. *Lancet, 1:* 263.

3 Pijls, N.H. (1995). Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*, *92(11):* 3183-93.

4 Kern, M.J. (1991). Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology, 18(3):* 718-29.

5 Verberne, H.J. (1999). Functional assessment of coronary artery stenosis by Doppler derived absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in comparison with 99mTc- MIBI SPECT. *Heart 82:* 509-14.

6 Meuwissen, M. (1999). Hemodynamic evaluation of intermediate coronary lesions by comparison of intracoronary pressure and blood flow velocity analysis. *Circulation, 100 (suppl.):* I-375.

7 Siebes, M. (1999). Coronary flow mechanics in the presence of a stenosis. *The 4th Asia Pacific Conference on Medical & Biological Engineering, IP6:* 66-71.

8 Bech, G.J.W. (1999). Comparison of deferral versus performance of PTCA based upon fractional flow reserve: the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology, 33 (suppl.):* 89A.

9 Chamuleau, S.A.J. (1999). Intracoronary hemodynamics versus perfusion scintigraphy in the evaluation of intermediate coronary lesions in multivessel disease. *Circulation, 100 (suppl.):* I-723.

10 Serruys, P.W. for the DEBATE study group. (1997). Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: The D.E.B.A.T.E. Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation, 96:* 3369-77.

11 Serruys, P.W. on behalf of the DEBATE II investigators. (1999). DEBATE II: Final results of the 6-months follow-up. *European Heart Journal, 20 (suppl.):* 371.

12 Di Mario, C. on behalf of the DESTINI-CFR (Doppler End-points Stent International Investigation) Study Group. (1998). Multicentre randomized comparison of primary stenting vs. balloon angioplasty optimized by QCA and intracoronary Doppler: procedural results in 580 patients. *European Heart Journal, 19 (suppl.):* 567.

13 Bech, G.J. (1999). Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation 23:* 883-8.

14 Liebergen, R.A.M. van (1998). Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve. *Circulation, 98:* 2133-40.
15 Serruys, P.W. on behalf of the BENESTENT Study Group (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine, 331:* 489-95.
16 Fischman, D.L. on behalf of the Stent Restenosis Study Investigators. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *New England Journal of Medicine, 331:* 496-501.
17 Mintz, G.S. (1996). Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *American Journal of Cardiology, 78 (suppl. 3A):* 18-22.
18 Erbel, R. on behalf of the Restenosis Stent Study Group. (1998). Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. *New England Journal of Medicine, 339:* 1672-8.
19 Rubartelli, P. (1998). Stent implantation versus balloon angioplasty in chronic coronary occlusions: results from the GISSOC trial. Gruppo Italiano di Studio sullo Stent nelle Occlusioni Coronariche. *Journal of the American College of Cardiology, 32:* 90-6.
20 Suryapranata, H. (1998). Randomized comparison of coronary stenting with balloon angioplasty in selected patients with acute myocardial infarction. *Circulation, 97:* 2502-5.
21 Bauters, C. (1998). Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation 97:* 318-21.
22 Lee, S.G. (1998). Immediate and long-term outcomes of rotational atherectomy versus balloon angioplasty alone for treatment of diffuse in-stent restenosis. *American Journal of Cardiology, 82:* 140-3.
23 Sharma, S.K. (1998). Rotational atherectomy for in-stent restenosis: acute and long-term results of the first 100 cases. *Journal of the American College of Cardiology*, *32:* 1358-65.
24 Teirstein, P.S. (1997). Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *New England Journal of Medicine 336:* 1697-703.
25 Waksman, R. (1999). Vascular Brachytherapy for Prevention of Recurrence of In-stent Restenosis. *Journal of Interventional Cardiology, 12:* 305-12.
26 Waksman, R. (1999). Intracoronary beta radiation therapy for in-stent restenosis: preliminary report from a single center clinical study. *Circulation, 100 (suppl.):* I-375.
27 Costa M.A. (1999). Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation 100:* 789-92.
28 Narins, C.R. (1998). A call for provisional stenting: the balloon is back. *Circulation 97:* 1298-305.
29 Stone, G.W. (1997). Improved procedural results of coronary angioplasty with intravascular ultrasound-guided balloon sizing: the CLOUT Pilot Trial. Clinical Outcomes With Ultrasound Trial (CLOUT) Investigators. *Circulation, 95:* 2044-52.

30 Liebergen, R.A.M. van (1999). Hyperemic coronary flow after optimized intravascular ultrasound-guided balloon angioplasty and stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology, 34:* 1899-906.
31 Hanekamp, C.E. (1999). Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound, and coronary pressure measurement to assess optimum stent deployment. *Circulation 2:* 1015-21.
32 Dangas, G. (1999) Preintervention arterial remodeling as an independent predictor of target-lesion revascularization after nonstent coronary intervention – An analysis of 777 lesions with intravascular ultrasound imaging. *Circulation, 99:* 3149-54.
33 Kereiakes, D.J. (1999). Stent length predicts is-stent restenosis: result of the ASCENT, ASCENT LONGS and MULTILINK DUET trials. *Circulation, 100 (suppl.):* I-788.
34 Gaxiola, E. (1999). Worse six-month outcome for patients with multiple stents in a single coronary artery. *Journal of Invasive Cardiology:* 549-54.
35 Ribichini, F. (1998). Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation, 97:* 147-54.
36 Kastrati, A (1999). PIA polymophism of platelet glycoprotein IIIA and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation, 99:* 1005-10.
37 Amant, C. (1997). D allele of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation, 96:* 56-60.
38 Zijlstra, F. (1999). Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine, 341:* 1413-9.
39 Bax, M. (1999). Time course of recovery of impaired coronary flow reserve in remote vascular areas in acute anterior myocardial infarction. *European Heart Journal, 20 (Suppl.):* 252.
40 Topol, E.J. & Serruys, P.W. (1998). Frontiers in interventional cardiology. *Circulation, 98:* 1802-20.
41 Morrow, D.A. (1998). C-reactive protein is a predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Journal of the American College of Cardiology, 31:* 1460-5.
42 Winter, R.J. de (1999). Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovascular Research, 42:* 240-5.
43 Winter, R.J. de (1999). De behandeling van instabiele angina pectoris; vroeg invasief of conservatief? *Cardiologie, 6:* 512-7.
44 Koch, K.T. (1998). Triage of patients in elective coronary angioplasty. *Thesis at the University of Amsterdam, the Netherlands.*
45 Kiemeney, F. (1997). Outpatient coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology, 29:* 323-7.

46 Wal, A.C. van der (1994). Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation, 89:* 36-44.
47 Wal, A.C. van der (1998). Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. *Heart, 80:* 14-8.
48 Piek, J.J. (2000). Plaque inflammation in restenotic lesions of patients with stable or unstable angina. *Journal of the American College of Cardiology:* in press.
49 Isner, J.M. (1996). Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *Lancet, 348(9024):* 370-4.
50 Henry, T.D. (1999). Final results of the VIVA trial of rhVEGF for human therapeutic angiogenesis. *Circulation, 100 (18 suppl. I):* 2509.
51 Vale, P.R. (1999). Percutaneous myocardial gene transfer of phVEGF-2. *Circulation, 100:* 2462-3.
52 Schumacher, B. (1999). Induction of neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors : first clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation, 97:* 645-50.
53 Piek, J.J. (1997). Pharmacological modulation of the human collateral vascular resistance in acute and chronic coronary occlusion assessed by intracoronary blood flow velocity analysis in an angioplasty model. *Circulation, 96(1):* 106-15.
54 Piek, J.J. (1997). Comparison of collateral vascular responses in the donor and recipient coronary artery during transient coronary occlusion assessed by intracoronary flow velocity analysis in patients. *Journal of the American College of Cardiology 7;29(7):* 1528-35.
55 Piek, J.J. (1997). Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *Journal of the American College of Cardiology 1997;29(2):* 275-82.
56 Schaper, W. (1971). The collateral circulation of the heart. *North-Holland Publishing Company Amsterdam/London.*
57 Ito, W.D. (1997). Monocyte chemotatic protein-1 increases collateral and peripheral conductance after femoral artery occlusion. *Circulation Research, 80:* 3408-12.
58 Buschmann, I. (1999). Role of colony stimulating factors during arteriogenesis. *Circulation, 100 (suppl.):* I-208.