

RIVM rapport 605910 007

**Coronaire stents: historische ontwikkelingen en
toekomstverwachtingen**

S.D. van Wijk¹, B. Roszek, M. Kallewaard

2001

¹ Stagiaire Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam.

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Directie RIVM, in het kader van project S/605910/01, Brede Oriëntatie Medische Hulpmiddelen, Toekomstverkenningen van Medische Hulpmiddelen en Medische Technologieën.

Abstract

Coronary stents: historical developments and future expectations

This study describes the state-of-the-art of coronary stents and future expectations for these medical devices in the treatment of patients with coronary heart diseases. The National Institute of Public Health and the Environment in the Netherlands has carried out a literature study and additional interviews for the study as part of the Public Health Status and Forecast, 2002. The clinical introduction of coronary stents in the late eighties has significantly changed intervention cardiology, with stent technology continuously evolving over the past 10 to 15 years to meet the demands of clinical practice. The implantation of coronary stents in stenosed blood vessels is nowadays one of the most frequently performed medical interventions in cardiology. However, in-stent restenosis and thrombosis remain major complications of stent implantation. Adjunctive therapies and new stent designs have been developed to treat these serious problems. Extension of the positive results of drug eluting stents in clinical pilot studies to practice may mean a revolution in interventional cardiology, reducing the rate of in-stent restenosis. The number of people with coronary heart diseases will increase from 168,100 in 2000 up to about 239,900 approximately in 2020 in the Netherlands. In this report the total cost estimates of implanting coronary stents indicate an increase of approximately 40% in 2020. Nevertheless, the progressive developments of stents have been translated into tangible benefits to patients with coronary heart diseases, namely, in the reduced incidence of restenosis and thrombosis, and a lower risk of procedural complications.

Voorwoord

Eén van de thema's van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV) 2002 is 'Medische hulpmiddelen' (van Oers, 1999). De VTV wil een bijdrage leveren aan de informatiebehoefte ten behoeve van de beleidsontwikkeling van het Ministerie van VWS. De algemene doelstelling is als volgt: het bijeenbrengen, analyseren en integreren van kennis en gegevens, die van belang zijn voor beleidsvorming op het gebied van volksgezondheid en zorg. In dit kader wordt een aantal studies verricht. Dit rapport beschrijft de medisch-technologische ontwikkelingen op het gebied van coronaire stents en de effecten hiervan op de gezondheid en de gezondheidszorg.

De auteurs willen de volgende personen hartelijk danken voor hun hulp bij het tot stand komen van dit rapport:

- Drs. A. van den Berg-Jeths en drs. M.J.J.C. Poos, RIVM, voor het verstrekken van prevalentie- en incidentiegegevens;
- Drs. E. Goes, wetenschappelijk onderzoeker, instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, voor het reviewen van het rapport;
- Drs. F. van Leeuwen, manager clinical research en drs. J. Mosterd, study manager, Department Vascular, Medtronic Bakken Research Center, Maastricht, voor het interview;
- Drs. E.G. Mast, cardioloog en directeur Hart Long Centrum Utrecht, voor het reviewen van het rapport;
- Drs. J. Pranger, quality assurance manager en drs. D.M. Vijverberg, manager Marketing & Business Development, Cardialysis, Clinical Research Management & Core Laboratories, Rotterdam, voor het interview;
- Drs. G.W.M. Peters-Volleberg, projectleider RIVM, voor het reviewen van het rapport;
- Prof. dr. P.W. Serruys, hoogleraar Interventiecardiologie, Hoofd Interventieafdeling, Hartcentrum Rotterdam, voor het interview en reviewen van het rapport;
- Drs. E.A. Stolk, wetenschappelijk medewerker, institute for Medical Technology Assessment, Erasmus Universiteit Rotterdam, voor het reviewen van het rapport.

Inhoud

Samenvatting	7
1 Inleiding	9
2 Medisch-technologische ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia	13
2.1 Algemeen	13
2.2 Typen coronaire stents	13
2.3 Stents in de klinische praktijk	19
2.4 Complicaties en aanvullende therapieën/technologieën	20
3 Toekomstverwachtingen	25
3.1 Methode en typen coronaire stents	25
3.2 Aanvullende en alternatieve therapieën	27
3.3 Diagnostische technologieën	30
3.4 Verwachtingen voor de toekomst samengevat	31
4 Gezondheid en zorg: huidige situatie	33
4.1 Het aantal patiënten met coronaire hartziekten	33
4.2 De gezondheidstoestand van patiënten met coronaire hartziekten	35
4.3 De kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten	35
5 Gezondheid en zorg: de toekomst	39
5.1 Schatting van het toekomstig aantal patiënten met coronaire hartziekten	39
5.2 Schatting van de toekomstige kosten van coronaire stents	39
5.3 Mogelijke doorbraken in preventie	41
6 Conclusie	43
Literatuur	45
Bijlage I Lijst met afkortingen	53
Bijlage II Begrippenlijst	55
Bijlage III Verzendlijst	57

Samenvatting

Dit rapport beschrijft de medisch-technologische ontwikkelingen, toekomstige mogelijkheden en de kosten van coronaire stents voor de behandeling van hart- en vaatziekten. De toepassing van deze medische hulpmiddelen heeft een grote impact op de interventiecardiologie. De recente ontwikkelingen hebben met name betrekking op technologische verbeteringen en verfijningen van coronaire stents en het plaatsingssysteem. Hernieuwde vernauwing van de arterie en de vorming van bloedstolsels vormen de belangrijkste complicaties na stentimplantatie in een coronaire arterie. De medische ontwikkelingen hebben betrekking op diverse aanvullende therapieën c.q. innovatieve technologieën die ontwikkeld worden om de hiervoor genoemde complicaties te behandelen en de diagnostiek te verbeteren. Op korte termijn zullen stents die geneesmiddelen afgeven, de zogenaamde ‘drug eluting’ stents, de conventionele stents vervangen waardoor een hernieuwde vernauwing van het bloedvat aanzienlijk vermindert. Stentcoatings en orale geneesmiddelen vervullen inmiddels een prominente rol om de vorming van bloedstolsels te reduceren. Het aantal mensen met hart- en vaatziekten in Nederland zal naar verwachting toenemen van 168.100 in 2000 tot circa 239.900 in 2020. Schattingen van de toekomstige totale kosten van stentimplantatie geven aan dat de kosten tot 2020 met circa 40% zullen stijgen. Deze schatting dient met de nodige voorzichtigheid te worden betracht, omdat voor de berekening expliciete aannamen zijn gemaakt. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu heeft deze literatuurstudie uitgevoerd en aangevuld met interviews in het kader van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002 om een bijdrage te leveren aan de informatiebehoefte van de beleidsontwikkeling van het Ministerie van VWS.

1 Inleiding

Stents vormen momenteel een belangrijk medisch hulpmiddel voor de behandeling van patiënten met coronaire hartziekten. Coronaire hartziekten zijn de meest voorkomende hart- en vaatziekten en vormen een belangrijk probleem voor de volksgezondheid. In Nederland zijn hart- en vaatziekten doodsoorzaak nummer één met een aandeel van 37% in de totale sterfte (Konings-Dalstra & Reitsma, 1999).

De belangrijkste oorzaak van coronaire hartziekten is atherosclerose van de coronaire arteriën. Deze chronische aandoening ontregelt de functie van de binnenste concentrische cellaag van het bloedvat of intima (Ross, 1999). De endotheelcellen in de intima bestaan uit een enkele cellaag en vormen de barrière tussen de gladde spiercellen in de media (middelste cellaag van een bloedvat) en het bloed dat door het lumen circuleert. De pathofysiologie van atherosclerose kenmerkt zich door complexe interacties tussen endotheelcellen, gladde spiercellen, leukocyten, macrofagen, bloedplaatjes en vetten. Tijdens dit proces ontstaan geleidelijk zogenaamde plaques in de subendothelale ruimte die bestaan uit vetten, cholesterol, calcium, collageen en andere producten. Naarmate de ontstekingsreactie vordert, verandert de histomorfologie van de arterie en uiteindelijk de diameter van het lumen. Eerst treedt positieve remodeling (verandering in de omtrek van een arterie) op. Bij deze vorm van remodeling dilateert de arterie geleidelijk om het verlies aan lumen te compenseren. In een gevorderd stadium van atherosclerose kan de arterie niet meer accommoderen en neemt de diameter van het lumen af waardoor een stenose (vernauwing) ontstaat. Door de afname van de lumendiameter kan op termijn de aanvoer van zuurstofrijk bloed en substraat verminderen (ischaemie) wat tot een beperking van de hartspierfunctie leidt. Dit zuurstoftekort veroorzaakt een typische pijn die angina pectoris wordt genoemd. Atherosclerotische plaques kunnen in combinatie met trombose (vorming van bloedstolsels) een kritische afname van het vaatlumen veroorzaken welke uiteindelijk leidt tot een hartinfarct.

Coronaire hartziekten kunnen met verschillende geneesmiddelen behandeld worden. Deze geneesmiddelen hebben met elkaar gemeen dat ze de zuurstofbehoefte van de hartspier verminderen en derhalve de pijn verlichten of helpen voorkomen. Als de patiënt na een aantal weken onvoldoende reageert op de geneesmiddelen, kan overwogen worden om een bypassoperatie uit te voeren of ballonangioplastiek van de coronaire arteriën (de zogenaamde dotterbehandeling).

De bypassoperatie werd voor het eerst in 1967 gebruikt voor het behandelen van stenosen in coronaire arteriën (Kolessov, 1967). Bij deze chirurgische ingreep wordt een perifeer bloedvat gebruikt om het bloed om de stenose heen te leiden. De hartchirurg maakt een nieuwe verbinding tussen de grote lichaamsslagader en het gedeelte van de coronaire arterie dat achter de stenose ligt.

Ballonangioplastiek is een niet-chirurgische ingreep en wordt toegepast binnen de interventiecardiologie (de behandeling van hart- en vaatziekten door het verloop in een bepaalde richting te sturen) met als doel het lumen van de vernauwde coronaire arterie te vergroten zodat meer zuurstofrijk bloed door de arterie stroomt. Ballonangioplastiek is vergeleken met de bypassoperatie minder risicovol, relatief eenvoudig en patiënten die

behandeld zijn met ballonangioplastiek herstellen sneller. Voor de dilatatie beschikt de interventiecardioloog over een drietal instrumenten en diverse accessoires. In de lies wordt door de huid (percutaan) een geleidekatheter (diameter 1.7-2.7 mm) in de liesslagader gebracht en het uiteinde van de geleidekatheter wordt richting het hart geschoven tot in het ostium (opening) van de coronaire arterie. De stijvere geleidekatheter vormt een stabiele basis waarover een flexibele geleidedraad (diameter 0.2-0.5 mm) en ballonkatheter (diameter <1.0 mm) worden geschoven tot voorbij c.q. in de stenose. Met behulp van angiografische beeldvormende technieken wordt de positie van de geleidedraad en ballonkatheter in het coronaire vaatbed gevisualiseerd en gecontroleerd. Aan het uiteinde van de ballonkatheter is een lege ballon gemonteerd en als de ballonkatheter eenmaal juist gepositioneerd is, wordt de coronaire arterie gedilateerd door het inspuiten van contrastvloeistof in de ballon gedurende één à twee minuten. Het opzwellen van de ballon veroorzaakt een barst in de plaque, maar in een ongunstig geval kan de intima losscheuren waardoor de diepere cellagen van de media in contact komen met het bloed, welke resulteert in een vaatwandtrauma. Tevens worden de media en adventitia (buitenste cellaag van een bloedvat) opgerekt. Na de eerste dilatatie wordt de ballon leeggepompt en de ballonkatheter teruggetrokken terwijl de geleidedraad in eerste instantie blijft zitten. Vervolgens wordt angiografisch gecontroleerd of het lumen in het vernauwde vaatsegment is toegenomen. Deze procedure kan naar believen meerdere keren herhaald worden, maar in het algemeen zijn twee tot vier dilataties voldoende voor een bevredigend resultaat. Na een succesvolle behandeling worden de drie instrumenten weer uit het lichaam verwijderd.

De eerste klinische resultaten van ballonangioplastiek werden eind jaren zeventig gepubliceerd (Grüntzig et al., 1979). Tegenwoordig overtreft het aantal percutane coronaire interventies, waarbij ballonangioplastiek wordt gebruikt, het aantal bypassoperaties in Nederland (Boersma et al., 1999), mede doordat de opnameperiode in het ziekenhuis en het herstelproces korter zijn (Goes et al., 1999).

Ballonangioplastiek wordt echter gekenmerkt door een aantal belangrijke complicaties die veroorzaakt worden door de mechanisch beschadiging van de vaatwand, welke leidt tot een opeenvolgende cascade van reacties waarbij bloedplaatjes, gladde spiercellen, macrofagen en extracellulaire matrixvorming betrokken zijn. Op korte termijn kan acute occlusie (vaatafsluiting) in de coronaire arterie ontstaan door coronair vaatspasme of trombose (Lincoff et al., 1992; Mabin et al., 1985). Acute occlusie treedt op binnen enkele minuten tot 24 uur na de behandeling en met een gerichte medicatie voor, tijdens en na de behandeling vermindert de kans op deze complicatie. Het terugveren van de opgerekte cellagen in de media en adventitia van plaque-vrije vaatsegmenten, ook wel 'elastic recoil' genoemd, kan een bijdrage leveren in acute occlusie. 'Recoil' vindt plaats binnen enkele minuten tot dagen na een behandeling (Rensing et al., 1990; Rensing et al., 1991) en kan het begin inleiden van een later optredende vaatvernauwing (Rodriguez et al., 1993).

Op langere termijn (binnen zes maanden) kan door het vaatwandtrauma opnieuw een stenose ontstaan ook wel aangeduid met restenose (Nobuyoshi et al., 1988; Serruys et al., 1988). Een algemeen geaccepteerde definitie van restenose is een afname van de diameter van het vaatlumen met meer dan 50% op de plaats van een voorafgaande succesvolle ballonangioplastiek (Holmes et al., 1984). Restenose kenmerkt zich door een abrupt begin van een zichzelf beperkende cellulaire proliferatie. Neointima hyperplasie (verdikking van de

intima door toename van het aantal cellen) is een van de belangrijkste factoren die bijdraagt tot de vermindering van het vaatlumen. Proliferatie met daaropvolgende migratie van gladde spiercellen vanuit de media naar de intima en de productie van een extracellulaire matrix kenmerken de verschillende facetten van dit mechanisme (Austin et al., 1985). Hoewel medische therapieën en technieken verbeterd zijn, blijft restenose een serieus probleem. Het terugveren van de opgerekte cellagen in de media en adventitia van plaque-vrije vaatsegmenten kan een bijdrage leveren in de ontwikkeling van restenose.

Coronaire stents worden gebruikt om deze belangrijke complicaties van ballonangioplastiek op te lossen en reduceren de noodzaak voor een bypassoperatie als een acute vaatocclusie optreedt tijdens ballonangioplastiek. Een stent is een metalen buisje met een fijnmazige structuur, die permanent in een vernauwd bloedvat wordt gebracht om de vaatwand mechanisch te stabiliseren. De stent wordt geïmplantéerd met de bedoeling om de oorspronkelijk geometrie en afmetingen van de coronaire arterie te herstellen. In de jaren zestig werden de eerste dierexperimenten uitgevoerd waarbij bloedvaten werden gedilateerd met behulp van metalen spiraalveertjes (Dotter, 1969). Het klinisch gebruik van coronaire stents is gedurende het laatste decennium exponentieel toegenomen (Boersma et al., 1999; van Domburg et al., 1999). In de jaren negentig werden stents voor het eerst op grote schaal gebruikt in combinatie met ballonangioplastiek.

In dit rapport wordt specifiek aandacht besteed aan coronaire stents, aangezien op dit terrein belangrijke medisch-technologische ontwikkelingen gaande zijn. In hoofdstuk 2 worden de ontwikkelingen gedurende het laatste decennium besproken. In hoofdstuk 3 komen de ontwikkelingen aan bod die nog in onderzoek zijn en worden de verwachtingen voor de komende twintig jaar gegeven. In de hoofdstukken 4 en 5 komen de consequenties voor de gezondheidstoestand en de zorg aan bod voor respectievelijk de huidige situatie en de toekomst. De conclusies staan tenslotte in hoofdstuk 6. Dit rapport is samengesteld aan de hand van een literatuurstudie en interviews met interventiecardiologen en experts van verschillende bedrijven.

2 Medisch-technologische ontwikkelingen gedurende de afgelopen decennia

2.1 Algemeen

De stent als endovasculair implantaat dankt zijn naam aan de Britse tandarts Charles Thomas Stent (1807-1885), die een materiaal ontwikkelde om gebitsafdrukken te maken (Mulliken & Goldwyn, 1978). Dit materiaal werd nadien toegepast bij de wondgenezing van huidtransplantaten en de term stent werd vervolgens gebruikt voor diverse hulpmiddelen die de genezing van allerlei weefsel bevorderen. Binnen de interventieradiologie introduceerde Charles Dotter (1920-1985) in dierexperimenten een endovasculair hulpmiddel (metalen spiraalveertje) waarmee een vernauwde perifere arterie werd opengehouden (Dotter, 1969). Dotter et al. (1983) hanteerden pas 14 jaar later de term stent bij het dilateren van humane perifere arteriën. Het principe van de stent als endovasculair implantaat is dat een gecomprimeerde metalen spiraalveer op een katheter wordt gemonteerd en met behulp van een geleidedraad op de juiste plaats in de vernauwde arterie gepositioneerd wordt. Voordat de stent geplaatst wordt, wordt de vernauwde arterie gedilateerd met een ballonkatheter. Als de stent eenmaal op de juiste plaats gepositioneerd is, expandeert de stent en oefent een naar buiten gerichte (radiale) kracht uit op de vaatwand, waardoor het lumen toeneemt en de bloedstroom met aanvoer van zuurstofrijk bloed gedurende langere tijd blijft gewaarborgd.

De eerste klinische trials met stents in coronaire arteriën werden eind jaren tachtig uitgevoerd (Puel et al., 1987; Sigwart et al., 1987). Binnen de interventiecardiologie worden coronaire stents toegepast als aanvulling op ballonangioplastiek om restenose, acute occlusie en ‘recoil’ te voorkomen. Sinds kort worden ook percutane coronaire interventies uitgevoerd waarbij stents geplaatst worden zonder predilatatie door middel van een ballonkatheter, aangeduid met de term ‘direct stenting’ (Figulla et al., 1998; Pentousis et al., 1998).

Zoals eerder vermeld, is de functie van de stent om de vaatwand mechanisch te ondersteunen en op deze manier het lumen van de coronaire arterie te vergroten. Om deze functie effectief te kunnen vervullen, moet een stent aan bepaalde eisen voldoen. Een goede stent is biocompatibel, flexibel, rigide, veilig en gemakkelijk te plaatsen, en heeft een grote radiale kracht. De zoektocht naar de ideale stent karakteriseert de medisch-technologische ontwikkelingen op het gebied van coronaire stents (paragraaf 2.2). In paragraaf 2.3 wordt het klinisch toepassingsgebied besproken. Complicaties die optreden na stentplaatsing, aanvullende therapieën en technologieën komen in paragraaf 2.4 aan bod.

2.2 Typen coronaire stents

De medisch-technologische ontwikkelingen op het gebied van coronaire stents hebben zich gedurende de laatste jaren in een hoog tempo voltrokken. In Europa waren in 1998 een veertigtal verschillende soorten stents verkrijgbaar (tabel 2.1). Inmiddels zijn een aantal

ballonontplooibare stents (o.a. Cardiocoil, Gianturco-Roubin II, Inflow, Navius) niet meer op de markt en kunnen een aantal nieuw ontwikkelde stents worden toegevoegd zoals de BeStent2, BiodivYsio AS, BX Velocity, NIROYAL Advanced, S670 en S7 stent (peildatum 2001). Deze nieuwe generatie stents zijn niet in tabel 2.1 opgenomen. Hoewel het concept van de eerste generatie stents (Gianturco-Roubin II, Palmaz Schatz, Wallstent en Wiktor) door de jaren heen hetzelfde gebleven is, zijn coronaire stents gedurende de laatste jaren op enkele punten wezenlijk verbeterd en verfijnd. Deze veranderingen hebben betrekking op enkele mechanische (kracht, stijfheid, profiel, ontwerp, flexibiliteit) en fysische (lading, radio-opaciteit) eigenschappen, en biologische aspecten (trombogeniciteit, biocompatibiliteit). Een ander specifiek aandachtspunt waarop vooruitgang geboekt wordt, is de diameter van stents: een kleinere diameter verruimt het indicatiegebied van coronaire stents d.w.z. een grotere groep patiënten kan worden behandeld.

Stentplaatsing

Stents kunnen worden ingedeeld in zelf-ontplooiende en ballonontplooibare stents. Zowel tijdens het inbrengen als de verplaatsing tot in de vernauwing verkeert de stent in een gecomprimeerde vorm. Nadat de stent gepositioneerd is met behulp van een geleidekatheter wordt bij de zelfontplooiende stent een omhulsel teruggetrokken waardoor de stent vervormt (elastisch of als gevolg van thermisch vormgeheugen) en ontplooit tot zijn uiteindelijke diameter (figuur 2.1). Bij het ballonontplooibare systeem wordt de stent voor de implantatie op een lege ballon gemonteerd die zich aan het uiteinde van een katheter bevindt (figuur 2.2). Met behulp van een geleidekatheter wordt de ballonkatheter met daarop de gemonteerde stent in de coronaire arterie geplaatst. Door de expansie van de ballon wordt de stent plastisch vervormd en de druk van de ballon bepaalt de definitieve diameter van de stent binnen een specifiek bereik. Na de stentplaatsing wordt de ballon leeggezogen en de katheter teruggetrokken. Het ballonontplooibare systeem voor stentplaatsing wordt tegenwoordig het meest gehanteerd. De fabrikant levert plaatsingssystemen die direct gebruikt kunnen worden. Van essentieel belang is dat de ontplooiing van de stent betrouwbaar is.

Materiaal

Voor de vervaardiging van stents wordt roestvrij staal (316L RVS), tantalium, platina-iridium, kobalt-chroom of nitinol gebruikt (Serruys & Kutryk, 1998). Het merendeel van de coronaire stents wordt gemaakt van roestvrij staal. Roestvrij staal bestaat uit een legering van ijzer, nikkel, chroom en verschillende sporenelementen. Een dunne laag chroomoxide werkt als anti-corroderend middel tegen de agressieve werking van bloedbestanddelen en vermindert de cytotoxische respons van het omringende weefsel. Tantalium wordt tegenwoordig nauwelijks meer gebruikt. Nitinol is een vrij recent materiaal: een legering die samengesteld is uit nikkel (54-60%) en titanium (40-46%). Een laag titaniumoxide beschermt het materiaaloppervlak. Nitinol gedraagt zich anders dan de conventionele implanteerbare metalen door het thermisch vormgeheugen, de superelasticiteit en de goede damping (McKelvey & Ritchie, 1999).

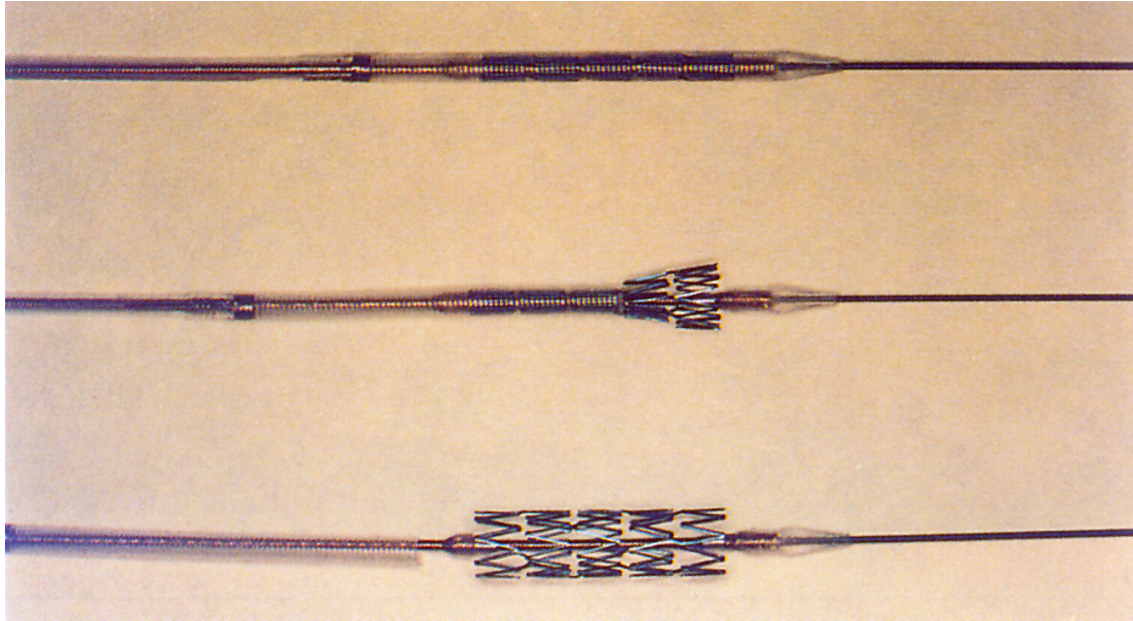
Tabel 2.1: Overzichtstabel van coronaire stents in de periode 1987-1997 (Bron: Kutryk & Serruys, 1999; Serruys & Kutryk, 1998).

Naam	Plaatsing ^a	Materiaal	Ontwerp	Toepassing ^b
Angiostent	Ballon	Platina-iridium	Spiraal	1994
AVE GFX	Ballon	316 L RVS ^c	Ring	1996
Balloon eXpandable	Ballon	316 L RVS	Multidesign	1997
Bard XT	Ballon	316 L RVS	Ring	1995
BeStent	Zelf	316 L RVS	Tubuleus	1996
Cardiocoil	Ballon	Nitinol	Spiraal	1993
Cordis Coil	Ballon	Tantalium	Spiraal	1994
Cordis Crossflex	Ballon	316 L RVS	Spiraal	1996
DivYsio	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1996
Freedom	Ballon	316 L RVS	Spiraal	1994
Gianturco-Roubin II	Ballon	316 L RVS	Spiraal	1995
InFlow	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1996
Iris	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1996
JOSTENT Plus	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1997
JOSTENT Flex	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1997
Multilink	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1993
Navius	Ballon	316 L RVS	Multidesign	1997
NIR	Ballon	RVS	Multidesign	1995
NIROYAL	Ballon	RVS goud coating	Multidesign	?
Palmaz-Schatz Crown	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1987
Palmaz-Schatz Spiral	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1987
Paragon	Ballon	Nitinol	Tubuleus	1997
Parallel-Serial Jang-3	Ballon	316 L RVS	Gaas	1996
PURA-A	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1995
PURA-VARIO	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1996
PURA-VARIO AS/AL	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1997
RADIUS	Zelf	Nitinol	Tubuleus	1996
Saint-Côme	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1995
TENAX	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1997
TENSUM	Ballon	Tantalium	Tubuleus	1995
V-FLEX	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1997
V-FLEX Plus	Ballon	316 L RVS	Tubuleus	1997
Wallstent	Zelf	Platina-kobalt	Gaas	1987
Wiktor	Ballon	Tantalium	Spiraal	1990
Wiktor i	Ballon	Tantalium	Spiraal	1990

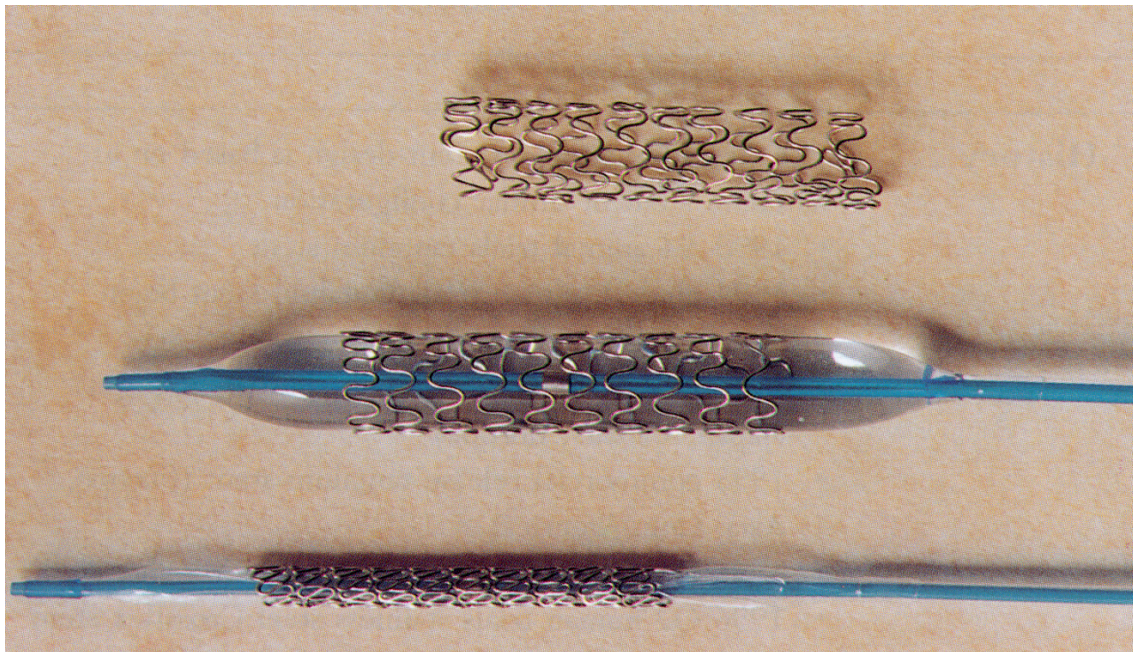
a) het plaatsingssysteem van stents kan ballonontplooibaar of zelf-ontplooiend zijn.

b) jaartal van de eerste klinische toepassing van de stent.

c) RVS = roestvrij staal.



Figuur 2.1: De zelf-ontplooierende RADIUS™ stent. De niet-ontplooide stent is omgeven door een omhulsel (boven). De gedeeltelijke terugtrekking van het omhulsel heeft tot gevolg dat de stent aan de rechter kant ontplooit (midden). Na de volledige terugtrekking van het omhulsel is de stent geheel ontplooid met aan beide kanten de radio-opaque markers zichtbaar (onder). Bron: Serruys & Kutryk (1998), met toestemming van Dunitz.



Figuur 2.2: De ballonontplooibare Cordis Crossflex stent. De volledig ontplooide stent zonder ballon (boven), een geëxpandeerde stent op een ballon (midden) en de niet-ontplooide stent gemonteerd op een lege ballon (onder). Bron: Serruys & Kutryk (1998), met toestemming van Dunitz.

Ontwerp

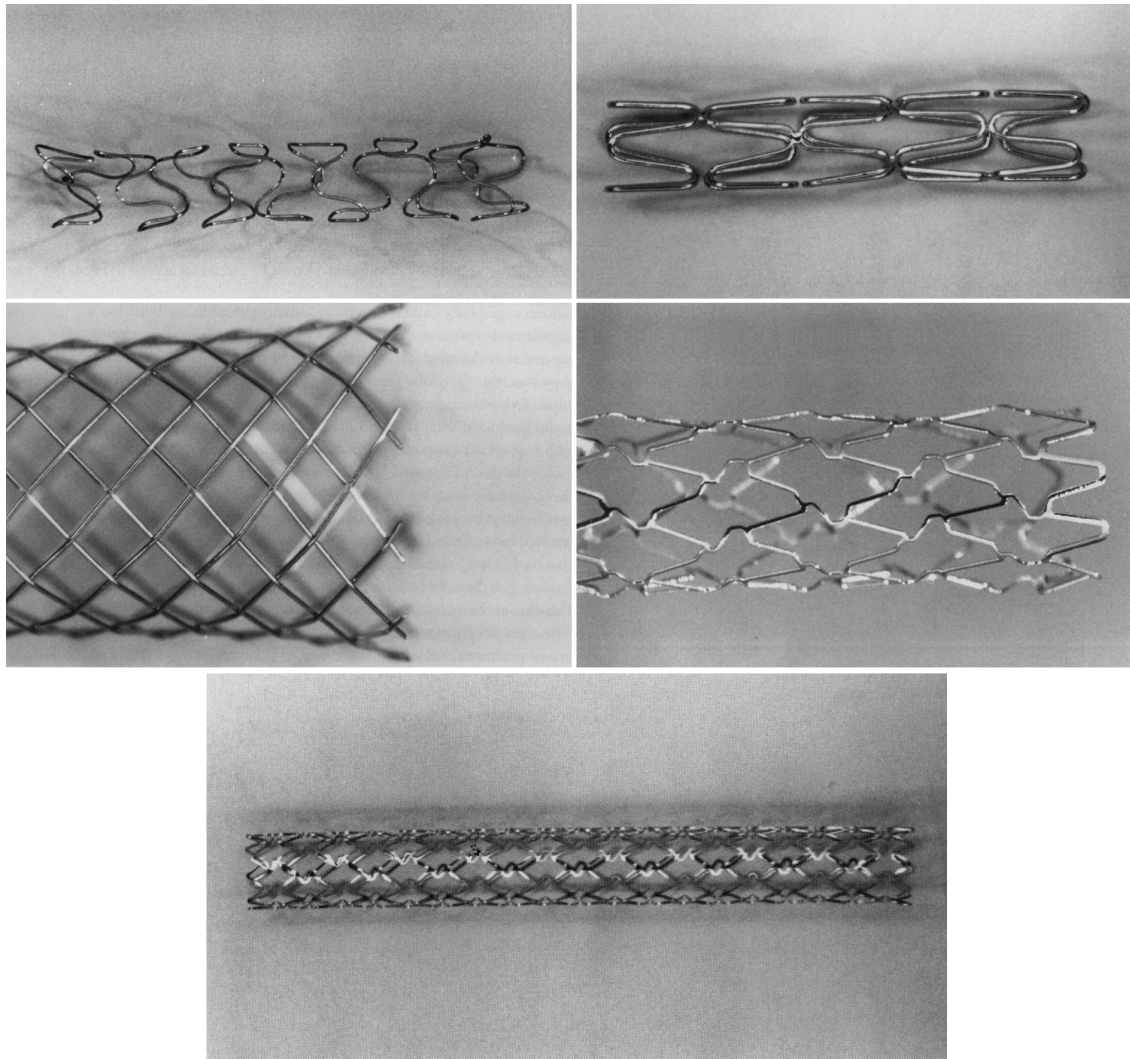
De ontwerpen voor stents die het meest gehanteerd worden zijn spiraal- ('coil'), ring- ('ring'), gaasvormig ('mesh') of tubuleus ('tubular') (Kutryk & Serruys, 1999). Het gaasvormig ontwerp voor een stent wordt tegenwoordig nauwelijks toegepast en spiraal- en ringvormige ontwerpen vormen een minderheid (figuur 2.3). Het merendeel van de ontwerpen is tubuleus en het gemeenschappelijke van deze buisvormige ontwerpen is dat de stent vervaardigd is uit één stukje buis waarvan de groeven/gleuven met een laser zijn weggebrand. Stents kunnen bovendien uit meerdere identieke modulen of cellen ('multidesign') bestaan, hetgeen de laatste jaren de tendens is. Het toegepaste ontwerp bepaalt in grote mate twee belangrijke kenmerken van de stent: flexibiliteit en rigiditeit. Deze functionele kenmerken zijn niet tegelijkertijd nodig en lijken zelfs onverenigbaar. Flexibiliteit is alleen noodzakelijk tijdens het inbrengen en de plaatsing van de stent in de vernauwing. Rigiditeit is (pas) vereist tijdens de lange termijn ondersteuning van de vaatwand. De stent zal dus flexibel moeten zijn tijdens het inbrengen en veranderen in een rigide structuur nadat de stent geplaatst is.

Trombogeniciteit

De elektrische lading van de stent is een belangrijke fysische eigenschap die van invloed is op stenttrombose: de vorming van een trombus (bloedstolsel) in het bloedvat. Het oppervlak aan de binnenkant van een arterie heeft een elektronegatief potentiaal waardoor het endotheelweefsel antitrombogene eigenschappen heeft. Een ideale stent zou elektronegatief geladen moeten zijn, zodat de adhesie van negatief geladen plasma-eiwitten en bloedplaatjes gereduceerd wordt (Bertrand et al., 1998b). In vitro kunnen plasma-eiwitten gemakkelijk aan het stentoppervlak hechten als het metaal in contact komt met bloed, omdat het materiaal zich dan gedraagt zoals in een fysiologische zoutoplossing. In een zoutoplossing wordt het metaal elektropositief en vertoont trombogene eigenschappen. De trombogeniciteit van de stent kan gereduceerd worden door de stent te polijsten of te voorzien van een coating (zie 2.4).

Biocompatibiliteit

In het algemeen speelt biocompatibiliteit van de gebruikte materialen een cruciale rol bij implanteerbare hulpmiddelen. Biocompatibiliteit is het vermogen van een materiaal te functioneren met een geschikte gastheerrespons in een specifieke applicatie (Williams et al., 1991). Belangrijke hoofdfactoren die de biocompatibiliteit van het materiaal bepalen zijn de (weefsel)reactie van de gastheer, geïnduceerd door het materiaal, en de degradatie van het materiaal in de gastheer. In het lichaam is het metaaloppervlak van de stent onderhevig aan de corroderende werking van de lichaamsvloeistoffen met als gevolg een toxische reactie die wordt veroorzaakt door vrijkomende metaalionen. De afstotingsreactie en de degradatie van het materiaal kunnen echter tot een aanvaardbaar minimum beperkt worden als vooraf een oxidelaag op het oppervlak van de stent wordt aangebracht. Eenmaal geïmplantéerd is een dergelijke stent biologisch inactief (bijna inert).



Figuur 2.3: Ontwerpen van coronaire stents. Spiraal (linksboven), ring (rechtsboven), gaasvormig (midden links), tubuleus (midden rechts) en multicellulair ontwerp (onder). Bij een multicellulair ontwerp bestaat de stent uit een aantal herhalende uniforme cellen en de omtrek van de stent is afhankelijk van het aantal perifeer gerangschikte cellen. Bron: Kutryk & Serruys (1999), met toestemming van Dunitz.

Overige relevante eigenschappen

Een goede radio-opaciteit van de stent is van vitaal belang voor een nauwkeurige positionering. Radio-opaciteit is een maat voor zichtbaarheid van de stent met behulp van röntgenstraling en is afhankelijk van het soort materiaal, de dikte en het ontwerp van de stent. Over het algemeen heeft roestvrij staal een grotere radio-opaciteit dan nitinol. Fabrikanten kunnen een geringe radio-opaciteit verhelpen door aan de uiteinden van de stent stukjes edelmetaal (b.v. goud) met een hoge ondoorlatendheid voor straling te plaatsen. Andere belangrijke positieve aspecten zijn een laag profiel van de stent, een grote radiale kracht van de stent, een klein metaaloppervlak van de stent en de soepele duwbaarheid ('pushability') van het plaatsingssysteem.

2.3 Stents in de klinische praktijk

Op het gebied van hart- en vaatziekten bestaan Nederlandse, Engelse (de Bono, 1999), Europese (Task Force of the European Society of Cardiology, 1997) en Amerikaanse (Gibbons et al., 1999) richtlijnen, die beschrijven hoe te handelen in de klinische praktijk. In Nederland worden de richtlijnen voor hart- en vaatziekten van de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie gebruikt.

Specifieke richtlijnen met betrekking tot het gebruik van stents ontbreken vooralsnog, maar diverse studies stellen dat er twee hoofdindicaties voor stentplaatsing zijn te onderscheiden (Al Suwaidi et al., 2000; Pepine & Holmes, 1996). De eerste indicatie is de behandeling van een acute of dreigende arterie-occlusie volgend op een ballonangioplastiek. De tweede is een meer algemene indicatie, namelijk om het resultaat van ballonangioplastiek te vergroten. Deze twee studies geven tevens situaties aan, waarbij het additionele gebruik van een stent effectiever is dan alleen ballonangioplastiek (zie tekstblok 2.1). Het blijkt dat in de meest voorkomende situaties stentplaatsing goed mogelijk is. Nader onderzoek zal moeten plaatsvinden naar die situaties, waarbij de voordelen die een stent oplevert (nog) niet zijn bewezen.

Tekstblok 2.1: Effectiviteit van stentplaatsing (Bron: Al Suwaidi et al., 2000).

Het gebruik van een stent is effectiever dan alleen ballonangioplastiek:

- in coronaire arteriën waarvan de diameter groter is dan 3 mm,
- in coronaire arteriën waarbij totale occlusie is opgetreden,
- in coronaire arteriën waarbij restenose is opgetreden,
- bij een acuut hartinfarct,
- bij acute of dreigende occlusie van coronaire arteriën,
- in bloedvaten die omgeleid zijn.

De plaatsing van een stent heeft geen voordeel:

- in coronaire arteriën waarvan de diameter kleiner is dan 3 mm,
- bij stenosen die langer zijn dan 20 mm,
- in de linker grote coronaire arterie,
- bij stenosen in een vertakking van een coronaire arterie,
- bij provisorische stenting.

In tabel 2.2 zijn de indicaties weergegeven voor een ballonangioplastiek en een bypassoperatie zoals omschreven op Europees, Nederlands en Amerikaans niveau. De keuze voor een specifieke interventie is afhankelijk van de linker ventrikelfunctie (LV) en het soort coronair lijden van de patiënt (1-, 2-, 3-vatslijden of left anterior descending (LAD) stenose). Aangezien de huidige richtlijnen nog geen indicaties bevatten omtrent stentplaatsing zal de interventiecardioloog de richtlijnen voor ballonangioplastiek hanteren aangevuld met eigen ervaring, kennis en inzicht (pers. comm. Mast; pers. comm. Serruys). Mede door alle nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de interventiecardiologie zijn de richtlijnen aan herziening toe en wordt momenteel door de Task Force of the European Society of Cardiology gewerkt

aan nieuwe Europese richtlijnen, die naar verwachtingen in 2002-2003 operationeel zullen zijn in Nederland (pers. comm., Serruys).

Tabel 2.2: Indicaties voor een bypassoperatie en ballonangioplastiek volgens de huidige richtlijnen (Bron: Goes et al., 1999).

Indicaties	Europese richtlijn	Nederlandse richtlijn	Amerikaanse richtlijn
<i>Goede LV functie^a</i>			
1-vatslijden ^b	Ballonangioplastiek	Ballonangioplastiek	Ballonangioplastiek Bypassoperatie
2-vatslijden ^c	Ballonangioplastiek ^f	Ballonangioplastiek	Ballonangioplastiek Bypassoperatie
3-vatslijden ^d	Bypassoperatie Ballonangioplastiek	Bypassoperatie ^h	Ballonangioplastiek ^j Bypassoperatie ^k
LAD stenose ^e	Bypassoperatie	Bypassoperatie ⁱ	Bypassoperatie
<i>Slechte LV functie</i>			
1-vatslijden	Ballonangioplastiek	Ballonangioplastiek	Ballonangioplastiek Bypassoperatie
2-vatslijden	Ballonangioplastiek	Ballonangioplastiek	Bypassoperatie ^j Ballonangioplastiek ^k
3-vatslijden	Bypassoperatie	Bypassoperatie ^h	Bypassoperatie
LAD stenose	Bypassoperatie ^g	Bypassoperatie ⁱ	Bypassoperatie

a) LV = linker ventrikel.

b) 1-vatslijden = vernauwing in één van de grote takken van de coronaire arteriën.

c) 2-vatslijden = vernauwing in twee grote takken van de coronaire arteriën.

d) 3-vatslijden = vernauwing in drie grote takken van de coronaire arteriën.

e) LAD stenose = vernauwing in één van de grote takken van de linker coronaire arterie.

f) soms bypassoperatie bij geocludeerd vat.

g) soms ballonangioplastiek en stentplaatsing.

h) ballonangioplastiek bij uitzondering.

i) indicaties voor ballonangioplastiek in ontwikkeling.

j) met LAD.

k) zonder LAD.

2.4 Complicaties en aanvullende therapieën/technologieën

Het toepassen van stents voor de behandeling van coronaire hartziekten heeft ook nadelen. Een relevante complicatie is stenttrombose die binnen een aantal dagen na stentplaatsing kan optreden (Fischman et al., 1994; Mak et al., 1996; Serruys et al., 1994). Acute stenttrombose binnen 24 uur is te wijten aan onvolledige stentontplooiing en/of loslating van intima, maar deze complicatie komt tegenwoordig zelden voor als hoge druk wordt toegepast voor de expansie van de ballon en de plaatsing van de stent (Mak et al., 1996). Na verloop van tijd treedt hergroei van de intima op waardoor de stent wordt bedekt met een laag endotheelcellen

die trombose voorkomt. Een andere complicatie die na stentplaatsing optreedt, is in-stent restenose. Dit is een hernieuwde vaatvernauwing die optreedt aan de uiteinden van de stent, in de stent zelf of op beide plaatsen. Het tijdsverloop van in-stent restenose (een chronisch proces) is vergelijkbaar met die van het acute restenoseproces na een conventionele ballonangioplastiek: de meeste neointima hyperplasie vindt plaats binnen zes maanden (Kastrati et al., 1993). De afname van het lumen na stentplaatsing is sterk gecorreleerd met een toename van de weefseldikte van de intima. Neointima hyperplasie is een van de belangrijkste mechanismen die bijdragen aan de vernauwing van het lumen (Hoffmann et al., 1996; Mudra et al., 1997; Schwartz et al., 1992). Stents kunnen echter langdurig hun functie vervullen als deze complicaties onder controle gehouden worden. Momenteel worden aanvullende therapieën en technologieën gebruikt om de complicaties van stents tegen te gaan, namelijk farmacotherapie, brachytherapie en coatings.

Farmacotherapie

Aanvullend op de plaatsing van een stent worden routinematig geneesmiddelen toegediend om (sub-acute) trombose te voorkomen. De geneesmiddelen voor deze tijdelijke behandeling (tot 4 weken na stentplaatsing) zijn anticoagulantia (o.a. fenprocoumon, heparine, warfarine) en/of antitrombotica, die onderverdeeld kunnen worden in trombocytenaggregatieremmers (o.a. aspirine, clopidogrel, ticlopidine) en glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten (o.a. abciximab, eptifibatide, tirofiban).

Een therapie op basis van antitrombotica is effectiever om de trombosevorming te remmen dan een anticoagulatetherapie (Bertrand et al., 1998a; Hall et al., 1996; Leon et al., 1998; Schömig et al., 1996; Schühlen et al., 1997). De combinatie van aspirine en ticlopidine resulteert in minder trombose, complicaties en vasculaire bloedingen dan de combinatie aspirine en warfarine of aspirine alleen. Momenteel is echter de combinatie van aspirine met clopidogrel beter bevonden dan de combinatie met ticlopidine, omdat clopidogrel minder bijwerkingen heeft (Moussa et al., 1999; Müller et al., 2000). Geneesmiddelen die zich richten tegen specifieke stappen van de trombosevorming, zoals glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten en clopidogrel, worden veel in Nederland gebruikt (pers. comm. Pranger & Vijverberg). De effectieve werking van glycoproteïne IIb/IIIa receptor antagonisten (abciximab, tirofiban) is aanleiding om deze geneesmiddelen bij stentplaatsing routinematig toe te passen (Montalescot et al., 2001; Topol et al., 2001).

Brachytherapie

Brachytherapie (endovasculaire radiotherapie) wordt als aanvullende fysische therapie gebruikt voor de remming van het biologische herstelproces dat optreedt na een vaatwandbeschadiging. De beweegreden hiervoor is dat actief prolifererende gladde spiercellen gevoeliger zijn voor de letale effecten van ioniserende straling dan niet delende cellen, waardoor de neointimavorming beperkt blijft. Door de straling kunnen genmutaties en chromosoomafwijkingen ontstaan die een stralingsgevoelige fase van de celcyclus blokkeren en tot celdood leiden (Hall, 1994).

Twee verschillende vormen van brachytherapie kunnen worden onderscheiden. Het eerste principe maakt gebruik van stents gelabeld met radioactieve isotopen die in het behandelde laesiegebied geïmplant worden. Het tweede principe is gebaseerd op één

enkele stralingstoediening met een hoge dosis door middel van een radioactieve bron die eenmalig in de vernauwde arterie wordt geplaatst en na bestraling (2-10 minuten) weer wordt verwijderd. Voorbeelden van deze katheter-gebaseerde therapie zijn ballonkatheters die met radioactieve vloeistof gevuld kunnen worden of een radioactieve bron die is aangebracht op het uiteinde van een draad. Voor de radioactieve stents is een veel gebruikt isotoop fosfor-32 (^{32}P) (Albiero et al., 2000; Carter et al., 1996; Hehrlein et al., 1996). ^{32}P emitteert negatief geladen bètadeeltjes (elektronen) en het isotoop heeft een halfwaardetijd van 14,3 dagen. Het grootste therapeutisch effect vindt plaats op 3-4 mm van de radioactieve bron. De geringe blootstelling aan radioactieve straling voor patiënt en staf is een praktisch voordeel, echter de ondiepe weefselpenetratie geeft tevens de beperking aan van de bètadeeltjes emitterende stents. De belangrijkste restrictie van deze therapievorm is de hervernauwing aan de uiteinden van de stent (Albiero et al., 2000). Op de lange termijn (>6 maanden) werken ^{32}P -stents eerder vertragend dan preventief op de neointimarespons (Kay et al., 2001).

In het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (AZR) zijn inmiddels 500 patiënten behandeld met bètastraling waarmee het AZR het grootste centrum in Nederland en Europa voor het gebruik van brachytherapie is (pers. comm. Serruys). Brachytherapie met bètastraling zal waarschijnlijk blijven voor patiënten met in-stent restenose, maar voor de novo stenosen (vernauwingen die nog niet behandeld zijn) wordt deze behandelingsvorm minder geschikt geacht (Kay et al., 2001). Hoewel de eerste klinische resultaten veelbelovend lijken, moeten aspecten zoals juiste dosering en lange termijn effecten op de arteriële vaatfunctie nog uitgebreid onderzocht worden.

Coatings

Coatings op het metaaloppervlak van de stent worden toegepast om het probleem van stenttrombose te reduceren en om preventief in-stent restenose te verminderen. De ideale stentcoating zou aan de volgende criteria moeten voldoen: 1) de coating moet antitrombogene zijn, 2) de coating mag geen ontstekingsreactie veroorzaken (een ontsteking kan het genezingsproces als gevolg van het vaatwandtrauma vertragen en de neointimarespons versterken), 3) de coating moet dun zijn, en 4) de mechanische integriteit van de coating dient bewaard te blijven tijdens de plaatsing (Whelan, 1999). Om aan de criteria te voldoen is een integratie van twee vakgebieden noodzakelijk, namelijk coating- en ontwerp/productietechnologie van stents.

Het metalen stentoppervlak kan behandeld worden met een laag anorganisch (goud, iridiumoxide) of keramisch materiaal (siliciumcarbid), geïmmobiliseerde of geadsorbeerde geneesmiddelen (heparine, paclitaxel), of polymeren (cellulose, fosforylcholine, polyester, polyurethaan). De bio- en hemocompatibiliteit van de verschillende coatings zijn zeer divers. De resultaten met goud- en platinacoating zijn teleurstellend (Ozaki et al., 1996). Daarentegen zijn heparine gecoate stents erg effectief om sub-acute trombose te reduceren (Serruys et al., 1996; Serruys et al., 1998). Heparine blijft permanent aan de stent gehecht door middel van een covalente binding aan een polymeer, die op het metalen stentoppervlak is aangebracht, zonder verlies van de katalyserende werking van het actieve gedeelte van heparine. De anticoagulerende eigenschap van de stent blijft gedurende een lange periode behouden door de heparinecoating. In dierexperimenten is aangetoond dat stents gecoat met paclitaxel in-stent restenose kunnen voorkomen door een dosis afhankelijke remming van de

neointimavorming (Farb et al., 2001; Heldman et al., 2001). Stents met een fosforylcholine coating vertonen geen wezenlijk verschil in trombose en intimadikte in vergelijking met ongecoate RVS stents (Whelan et al., 2000). Stents met een polymeercoating zijn daarentegen uitermate geschikt om te fungeren als lokaal leverancier van geneesmiddelen ('drug eluting' stents) of transfermedium van genetisch materiaal (Gunn & Cumberland, 1999) (zie 3.1 en 3.3). In de coating kan een geneesmiddel verwerkt worden dat vervolgens in het omringende weefsel vrijkomt door diffusie of een chemische of biologische reactie. Een minpunt is dat sommige polymeren een heftige ontstekingsreactie en trombose induceren (van der Giessen et al., 1996). Positieve resultaten zijn echter verkregen met polymeercoating van poly-*L*-lactaatzuur (Lincoff et al., 1997).

3 Toekomstverwachtingen

In de afgelopen tien jaar is de interventiecardiologie ingrijpend veranderd als gevolg van de coronaire stent. Het is te verwachten dat in de toekomst nieuwe en minder dure stents zullen worden ontwikkeld en dat studies de rol van toegevoegde therapieën zullen verhelderen. De verschillende medisch-technologische mogelijkheden die nu in ontwikkeling zijn en die we in de toekomst kunnen verwachten worden in dit hoofdstuk uiteengezet.

3.1 Methode en typen coronaire stents

Direct stenting

Door recente verbeteringen van de stentflexibiliteit en -structuur zijn de nieuwe generatie 'low profile' stents geschikt om direct geplaatst te worden zonder voorafgaande ballonangioplastiek (Figulla et al., 1998; Pentousis et al., 1998). Deze behandeling wordt aangeduid met de term 'direct stenting'. Voor een conventionele stentimplantatie is een predilatatie door middel van een ballonkatheter noodzakelijk om een gemakkelijke en ongecompliceerde doorgang van de stent te waarborgen. Deze predilatatie leidt vaak tot een beschadiging van de vaatwand (mechanisch trauma) veroorzaakt door het (los)scheuren van de plaque, waardoor de kans op occlusie en trombose toeneemt. 'Direct stenting' is minder traumatisch voor de vaatwand en heeft bovendien als voordeel dat de procedure verkort en de materiële onkosten verminderen, omdat de noodzaak van twee afzonderlijke ballonkatheters niet meer aanwezig is (Capozzolo et al., 2001). De voorlopige resultaten laten zien dat 'direct stenting' veilig en geschikt is voor de meeste patiënten met een kleine kans op complicaties (Laarman et al., 2001). Een voorwaarde is de afwezigheid van verkalking van de atherosclerotische plaque in het vernauwde vaatsegment.

Momenteel wordt in Nederland bij een groot gedeelte van de patiënten 'direct stenting' toegepast (pers. comm. Serruys). Het standpunt van het AZR is dat bij alle cardiologische interventies waar stentplaatsing noodzakelijk is, 'direct stenting' wordt gebruikt. Alleen in uitzonderlijke situaties wordt het bloedvat vooraf gedilateerd met behulp van ballonangioplastiek. De verwachting is dat 'direct stenting' in de toekomst ook in andere hartcentra dan het AZR steeds vaker zal worden toegepast.

Drug eluting stent

De 'drug eluting' stent is de nieuwste medisch-technologische ontwikkeling binnen de stenttechnologie. Deze stent is voorzien van een polymeercoating waarin één of meerdere geneesmiddelen zijn verwerkt die geleidelijk aan het omringende vaatweefsel worden afgegeven. Het geneesmiddel heeft een antitrombogene werking en/of voorkomt in-stent restenose. Om effectief de vorming van neointima te voorkomen is de uitwasperiode van het geneesmiddel tenminste zes maanden. Naast de tijdelijke farmacologische functie behoudt de stent zijn mechanische functie ten aanzien van de ondersteuning van de vaatwand en de antitrombogene eigenschap van sommige polymeercoatings. Momenteel is de 'drug eluting'

stent nog volop in ontwikkeling maar dit type stent wordt reeds als een grote doorbraak gezien (pers. comm. Pranger & Vijverberg; pers. comm. Serruys).

In januari 2000 werd de eerste klinische trial uitgevoerd met een BX Velocity stent gecoat met een mengsel van twee polymeren waarin rapamycine is verwerkt (Sousa et al., 2001). Rapamycine is een immunosuppressief geneesmiddel dat de proliferatie van vasculaire gladde spiercellen remt door de blokkering van de celcyclus (Marx et al., 1995). Na acht maanden follow-up bij een dertigtal patiënten zijn de resultaten hoopgevend, omdat een minimale proliferatie van de neointima is opgetreden. Positieve resultaten met een 'drug eluting' polymeerstentsysteem zijn ook gerapporteerd voor 7-hexanoyltaxol (Honda et al., 2001) en in een preklinische onderzoek met paclitaxel (Drachman et al., 2000). Echter een langere follow-up met een grotere patiëntenpopulatie is noodzakelijk om te bepalen of de positieve effecten aanhouden. Waarschijnlijk zal aan het einde van 2001 de 'drug eluting' stent in Nederland worden gebruikt (pers. comm. Serruys). De verwachting is dat de conventionele stent wordt vervangen door de 'drug eluting' stent (pers. comm. Leeuwen & Mosterd).

Biologisch afbreekbare stent

Een andere nieuwe ontwikkeling betreft de biologisch afbreekbare stent (Labinaz et al., 1995; Tamai et al., 2000). Dit type stent is volledig samengesteld uit afbreekbare polymeren zonder gebruik te maken van metalen ruggengraat en vormt een goed alternatief mits de goede mechanische en fysische eigenschappen van metalen stents gecombineerd worden met een gemakkelijke plaatsing, niet-toxische afbraakproducten en biocompatibiliteit op lange termijn. Daarnaast is de overtuiging groeiende dat de mechanische, ondersteunende functie van de stent alleen nodig is tijdens de eerste zes maanden na de implantatie. De biocompatibiliteit van de biologisch afbreekbare stent is echter nog een probleem. Als de degradatie te snel (<6 maanden) verloopt, leidt dat tot een heftige ontstekingsreactie en wordt neointima hyperplasie gestimuleerd waardoor uiteindelijk in-stent restenose ontstaat. Door een langzamere degradatie (>6 maanden) treedt een minder heftige ontstekingsreactie op en neemt de biocompatibiliteit toe.

De Igaki-Tamai stent is samengesteld uit monofilamenten van poly-*l*-lactaatzuur met een moleculair gewicht van 183 kDa (Tamai et al., 2000). De combinatie van een relatief hoog moleculair gewicht en de stereoisomere vorm van lactaatzuur (*l*-vorm) zorgen voor een goede biocompatibiliteit van deze stent, omdat de degradatiesnelheid omgekeerd evenredig toeneemt met het moleculair gewicht en afhankelijk is van de stereospecificiteit (*l*- of *d*-vorm) van de polymeermoleculen (Gogolewski et al., 1993). Tot nu toe is de Igaki-Tamai stent wereldwijd bij vijftien patiënten geplaatst en uit de eerste resultaten volgt dat deze stent veilig en werkzaam is. Na zes maanden is de neointima respons niet méér uitgesproken dan bij RVS stents en aanwijzingen dat de Igaki-Tamai stent in het lichaam al afgebroken is, zijn evenmin gevonden. Om de effectiviteit van deze stent aan te tonen zal een langere follow-up met meer patiënten nodig zijn. Een probleem van de Igaki-Tamai stent is dat het profiel nog te grof is, waardoor deze stent niet zo makkelijk door vernauwde en bochtige coronaire arteriën geduwd kan worden als een metalen stent. Om effectief de neointimarespons te remmen zullen specifieke anti-proliferatieve geneesmiddelen moeten worden ingebouwd. Onderzoek naar de biologisch afbreekbare stent zal de komende tien jaar zeker nog

gecontinueerd worden gezien de positieve resultaten van de bovengenoemde studie met Igaki-Tamai stent (pers. comm. Serruys).

3.2 Aanvullende en alternatieve therapieën

Aangezien in-stent restenose en trombose na stentplaatsing nog steeds belangrijke complicaties vormen, zijn recent een aantal therapieën en technieken ontwikkeld, die als aanvulling of alternatief dienen voor stentplaatsing. In deze paragraaf worden enkele voorbeelden van deze therapieën en technieken in het kort besproken.

Brachytherapie met gammastraling

Voor brachytherapie met gammastraling wordt in het algemeen het radioactieve isotoop 192-iridium gebruikt (Leon et al., 2001; Teirstein et al., 1997; Teirstein et al., 2000; Waksman et al., 2000). De hoge energie gammastraling van 192-iridium behoeft een specifiek apparaat, een zogenaamde ‘afterloader’, om de draad met de radioactieve bron te laden, plaatsen en te verwijderen uit de vooraf geplaatste coronaire katheter. De uitgezonden gammastraling heeft een diepe weefselpenetratie en hoewel angiografische in-stent restenose gereduceerd wordt, heeft deze vorm van stralingsbehandeling een verhoogde kans op late trombose (>1 maand) tot gevolg (Leon et al., 2001; Teirstein et al., 1997; Waksman et al., 2000).

In het kader van een studie zijn twaalf patiënten behandeld met gammastraling in het AZR. Hoewel positieve resultaten zijn behaald, dat willen zeggen een onderdrukking van de neointimarespons en geen negatieve bijwerkingen, is de therapie niet toegepast bij meer patiënten. Grote onduidelijkheid bestaat nog over de lange-termijneffecten van gammastraling op de vaatwandfunctie. Een aantal belangrijke factoren zoals personele organisatie, veiligheidsaspecten en financiering zijn van doorslaggevende betekenis. Brachytherapie vereist een multidisciplinaire aanpak, waarbij de specifieke expertise van enerzijds de radioloog en anderzijds de interventiecardioloog gecombineerd wordt met als gevolg dat de kosten toenemen. De verwachting is dat brachytherapie met gammastraling in de toekomst nauwelijks zal worden gebruikt, omdat de logistiek en extra kosten een groot obstakel vormen (pers. comm. Serruys).

Sonotherapie

Sonotherapie of ultrasone angioplastiek is een katheter-gebaseerde techniek die gebruik maakt van de mechanische energie van kleine trillende kristallen die wordt omgezet in ultrasone energie. In de vernauwde arterie wordt een transmissiedraad geplaatst die verbonden is met een resonantie-element dat hoog-frequente trillingen genereert met een frequentie van 19-50 kHz. De combinatie van een relatief lage trillingsfrequentie met hoge intensiteit veroorzaakt mechanische ablatie (‘erosie’) van de atherosclerotische plaque (Siegel et al., 1989; Siegel et al., 1994). Sonotherapie kan gebruikt worden voor trombolyse (oplossen van bloedstolsels) (Hamm et al., 1994), maar kan ook toegepast worden om restenose te verminderen na stentplaatsing of ballonangioplastiek. Echter de werking van sonotherapie is complex en nog niet opgehelderd. In dierexperimenten is aangetoond dat de proliferatie en migratie van gladde spiercellen in de media bij een bepaalde frequentie en geluidsintensiteit vertraagt na stentimplantatie (Fitzgerald et al., 2001). Momenteel worden

drie klinische studies uitgevoerd in Europa en de USA. De definitieve resultaten van deze studies zullen in 2002-2003 beschikbaar zijn. De apparatuur voor sonotherapie is in ontwikkeling en zal naar verwachting pas in 2002 op de markt komen, waarbij de invloed op de klinische praktijk op korte termijn nog betwijfeld wordt (pers. comm. Serruys).

Cardiovasculaire gentherapie

Vele symptomen van hart- en vaatziekten vinden hun oorsprong in het niet goed functioneren van cellen op moleculair niveau door een defect in een gen of de expressie van genen. Voor het herstel van deze defecten kan genetisch materiaal (DNA, cDNA, RNA) gebruikt worden. Het globale principe van gentherapie is dat normaal functionerend genetisch materiaal in een cel wordt gebracht waardoor de genetische expressie van de cel verandert en uiteindelijk resulteert in een therapeutisch effect (Nabel & Leiden, 1999). Om de overdracht en opname van het genetisch materiaal door de cel te vergemakkelijken wordt een vector gebruikt: een genetische drager die het exogene DNA overdraagt aan de gastheercel. Een vector verhoogt de efficiëntie van de gen-overdracht omdat de meeste cellen resistent zijn tegen de opname van vreemd DNA. De efficiëntie van de vectorpenetratie is echter erg variabel en is afhankelijk van het celtype en de vector. Virale vectoren (retrovirussen, adenovirussen) en niet virale vectoren (pDNA, liposomen) zijn de meest toegepaste vectoren en hebben ieder hun eigen voor- en nadelen.

Huidige doelstellingen voor cardiovasculaire gentherapie omvatten therapeutische angiogenese in ischaemisch hartspierweefsel (zie ook desbetreffende paragraaf), preventie van in-stent restenose, restenose na ballonangioplastiek, trombogenese en atherogenese (Ylä-Herttuala & Martin 2000). Gentherapiestrategieën voor de preventie van in-stent restenose zijn gericht op remming van migratie en proliferatie van gladde spiercellen, vorming van bindweefsel en ongewenste groeifactoreffecten. Een lokale behandeling van de vernauwde coronaire arterie kan mogelijk zijn met een stent als leverancier van de vector ter plekke: de 'DNA eluting' stent. Arteriële gen-overdracht met behulp van een 'DNA eluting' stent is recent aangetoond in een preklinische studie (Feldman et al., 2000; Klugherz et al., 2000). Daarnaast is gentherapie mogelijk via een katheter-gebaseerde afgifte van vectoren (Tahlil et al., 1997). Klinische cardiovasculaire gentherapie is een nieuw gebied met alleen nog voorlopige resultaten van humane studies (Laitinen et al., 2000; Losordo et al., 1998; Rosengart et al., 1999). In welke vorm gentherapie de oplossing biedt is nog moeilijk aan te geven, maar de verwachtingen van gentherapie zijn op de lange termijn hoog. Binnen 10 tot 20 jaar wordt cardiovasculaire gentherapie geschikt geacht voor de klinische praktijk (pers. comm. Serruys).

Therapeutische angiogenese

Angiogenese betekent vorming van nieuwe bloedvaten via een uitgroei van capillairen uit een reeds bestaand vasculair netwerk. Therapeutische angiogenese is een term die gebruikt wordt voor de behandeling van vasculaire insufficiëntie (Takeshita et al., 1994). Er kunnen twee therapeutische technieken worden onderscheiden: angiogenese met laserbehandeling of angiogenese met behulp van groeifactoren. Bij de lasertechniek worden aan de binnenkant van het hart kleine gaatjes gebrand om een irritatiereactie van het weefsel te initiëren. Als reactie hierop worden nieuwe endotheelcellen aangemaakt. Met deze techniek zijn inmiddels

patiënten in Nederland behandeld. De voorlopige resultaten met deze techniek zijn echter minder hoopvol (pers. comm. Serruys). Therapeutische angiogenese met groeifactoren verkeert nog in een experimenteel stadium. Groeifactoren zijn eiwitten die zowel een natuurlijke als pathologische angiogenese kunnen induceren. Twee van de meest krachtige groeifactoren zijn VEGF (vascular endothelial growth factor) en bFGF (basic fibroblast growth factor), die de migratie, proliferatie en expressie van diverse genen in endotheelcellen beïnvloeden (Ferrara et al., 1992; Unger et al., 2000). De groeifactoren kunnen worden toegediend via intra-arteriële injectie van recombinant eiwitten of via gen-overdracht met behulp van stents of katheters (Kornowski et al., 2000). Daarnaast wordt gepoogd het proces van angiogenese te stimuleren en te beheersen door toediening van cel-signaal moleculen, o.a. interleukine-8 (Simonini et al., 2000).

Een serieus probleem van therapeutische angiogenese zijn de potentiële complicaties. Een systematische toediening kan gepaard gaan met: de novo tumorgroei, niet bedoelde angiogenese elders in het lichaam, vorming van abnormale (niet functionele) bloedvaten, stimulatie van atherosclerotische plaquevorming, vasodilatatie, hypotensie en oedeem. Bovendien kan een directe intra-artiële injectie en een lokale expressie van grote hoeveelheden eiwitten resulteren in ontstekingen en fibrose (Epstein et al., 2001).

Spierceltransplantatie

Spierceltransplantatie of cellulaire cardiomyoplastiek kan helpen bij het herstel van chronisch beschadigd hartspierweefsel. Deze methode berust op het regeneratieve vermogen van ‘satelliet’ cellen in skeletspierweefsel, zogenaamde myoblasten, die kunnen fuseren met beschadigde spiervezels. Een behandeling kan met name geschikt zijn voor patiënten met een hartinfarct, omdat dood hartspierweefsel wordt vervangen door lichaamseigen levend skeletspierweefsel. De methode is in dierexperimenten getest en het principe werkt als volgt (Koh et al., 1993). Een stukje skeletspierweefsel (spierbiopsie) wordt verwijderd voor het opstarten van een celkweek van myoblasten. Als de hoeveelheid cellen in de celkweek voldoende groot is, worden de myoblasten in het hart geïmplanterd en wel in het gedeelte van het hart dat niet meer levensvatbaar is als gevolg van het infarct. Tijdens het herstelproces ontwikkelen de myoblasten zich tot stabiele intracardiale implantaten die bijdragen aan een verbeterde hartspierfunctie (Scorsin et al., 1997; Taylor et al., 1998).

In Nederland zijn tot voor kort alleen dierexperimenten uitgevoerd, maar het thoraxcentrum van het AZR heeft in het voorjaar van 2001 de eerste Nederlandse patiënt behandeld met behulp van spierceltransplantatie door middel van een hartkatheterisatie. De komende jaren zal de methode verder ontwikkeld worden. Als spierceltransplantatie in de praktijk mogelijk is en daardoor de hartspierfunctie verbetert, zal naar schatting een grote groep patiënten met een ernstig hartinfarct geholpen kunnen worden (pers. comm. Serruys). Wereldwijd is de spierceltransplantatietechniek door middel van een bypassoperatie bij één patiënt met een ernstig hartinfarct toegepast (Menasché et al., 2001). Na verloop van enkele maanden is de levensvatbaarheid van het geïmplanterde spierweefsel vastgesteld met echocardiografie en positron emission tomografie welke respectievelijk een herstelde hartfunctie en glucosemetabolisme aantonen in het voorafgaand inactieve gedeelte van het hartspierweefsel.

3.3 Diagnostische technologieën

In deze paragraaf wordt kort ingegaan op enkele nieuwe ontwikkelingen op het gebied van morfologische en functionele diagnostische technologieën voor de karakterisering van plaques die acute coronaire syndromen veroorzaken, zogenaamde ‘vulnerable plaques’. Dit zijn hoge risico plaques die patiënten vatbaar maken voor angina pectoris, acute trombose en hartinfarcten. Van belang is om inzicht te krijgen in de samenstelling en de lokalisatie van deze plaques. Conventionele angiografie kan alleen stenosen detecteren met een vernauwing van >70% en geeft nauwelijks informatie over de plaquesamenstelling, waardoor de voorspelling van de plaque-ontwikkeling bemoeilijkt wordt. Een ideale diagnostische technologie zal in staat moeten zijn om zowel morfologische als fysiologische kenmerken te monitoren.

Intravasculair ultrageluid

De pathofysiologie van bepaalde plaquevormen kan met intravasculair ultrageluid ofwel ‘intravascular ultrasound’ (IVUS) inzichtelijk worden gemaakt. IVUS is een invasieve technologie waarmee men direct de binnenkant van het bloedvat kan visualiseren, plaques kan karakteriseren en kwantitatieve analyses kan uitvoeren, o.a. bepalingen van de dwarsdoorsnede van het lumen en de arterie. De gehele dwarsdoorsnede van de arterie wordt ‘real time’ met een hoge resolutie in beeld gebracht, omdat de ultrasone geluidsgolven zowel de media als de adventitia penetreren. IVUS maakt gebruik van een katheter die aan het distale uiteinde voorzien is van mechanische of ‘solid-state’ transducers en deze katheter wordt met behulp van een geleidekatheter in de vernauwde arterie geplaatst (Pandian, 1989). Het bereik van de frequenties verschilt per device en ligt tussen 20-40 MHz (Fort et al., 2001).

IVUS kan ook gecombineerd worden met stentplaatsing waardoor de ontplooiing van stents gevisualiseerd wordt. Vaak is de ontplooiing van de stent niet optimaal en is de mechanische ondersteuning van de vaatwand niet adequaat hetgeen uiteindelijk resulteert in sub-acute trombose (Colombo et al., 1995).

Endovasculaire thermografie

Met een recente innovatieve techniek kunnen ‘vulnerable plaques’ gedetecteerd worden door middel van endovasculaire thermografie (Stefanadis et al., 1999). Een katheter met een thermistor (temperatuurnauwkeurigheid 0,05 °C, spatiële resolutie 0,5 mm) wordt met behulp van een standaard coronaire geleidedraad in de arterie gepositioneerd. Vaatwandweefsel met atherosclerotische plaques én een hoge macrofagendichtheid is warmer (0,4-2,2 °C) dan weefsel met plaques en een lagere dichtheid (Casscells et al., 1996). Patiënten met stabiele angina pectoris, instabiele angina pectoris en acuut hartinfarct vertonen een progressief temperatuursverschil en grotere temperatuurheterogeniteit tussen gezond vaatwandweefsel en weefsel met atherosclerotische plaques (Stefanadis et al., 2000). Deze heterogeniteit kan een indicatie zijn voor de pathogenese van acute coronaire syndromen. Een nadeel van de thermografische methode is dat de arterie tijdens de meting moet worden afgesloten met een proximale (stroomopwaarts gelegen) ballon om een bloedvrij lumen te krijgen.

Magnetic resonance imaging

Met magnetic resonance imaging (MRI) kunnen zowel angiografische gegevens als karakteristieken en images van de vaatwand en plaques worden verkregen, die behulpzaam zullen zijn bij de opheldering van de pathologie van vaatvernauwingen (Fayad et al., 2000; Hatsukami et al., 2000). De voordelen van MRI zijn dat de techniek niet invasief is, geen ioniserende straling nodig heeft, haemodynamische (flow) en fysiologische (pH) informatie geeft in combinatie met nuclear magnetic resonance spectroscopie en een contrastmiddel. De nadelen zijn de lange data-aquisitietijd, ongeschiktheid voor patiënten met metalen prothesen, vereiste sedatie en/of anesthesie voor claustrofobische patiënten en het kostenaspect. Desalniettemin is niet invasieve imaging een waardevolle ontwikkeling zowel in preventief als in diagnostisch opzicht. De verwachting is dat wezenlijke vooruitgang wordt geboekt in de komende jaren. MRI zal in de toekomst een prominente functie vervullen in de klinische praktijk van de interventiecardioloog (pers. comm. Serruys). Het is aannemelijk dat niet invasieve diagnostische technieken nauwkeuriger zullen worden waardoor de noodzaak van invasieve cardiovasculaire procedures vermindert.

3.4 Verwachtingen voor de toekomst samengevat

In deze paragraaf wordt in het kort aangegeven welke ontwikkelingen op de korte, middellange en lange termijn zijn te verwachten.

Verwachtingen voor de korte termijn (2000-2005):

- 'Direct stenting' zal toenemen waardoor het mechanisch trauma van de coronaire arteriën als gevolg van ballonpredilatatie tot een minimum beperkt blijft.
- 'Drug eluting' stents vervangen de conventionele stents.
- Brachytherapie met bètastraling blijft een behandeling voor in-stent restenose, maar niet voor de novo laesies.
- Sonotherapie wordt in 2002 op de markt verwacht. De impact van deze therapie wordt niet zo groot geschat.

Verwachtingen voor de middellange termijn (2005-2010):

- Brachytherapie wordt minder vaak toegepast, omdat de 'drug eluting' stent het in-stent restenose probleem grotendeels oplost.
- Spierceltransplantatie bij patiënten met ernstige hartinfarcten zal vaker worden toegepast. De verwachtingen zijn hoog.
- De biologische afbreekbare stent komt op de markt.

Verwachtingen voor de lange termijn (2010-2020):

- Gentherapie zal zijn intrede doen bij de behandeling van coronaire hart- en vaatziekten. In welke vorm gentherapie aangeboden wordt, is op dit moment nog niet duidelijk.

4 Gezondheid en zorg: huidige situatie

In dit hoofdstuk komen achtereenvolgens aan de orde: de schatting van het huidige aantal patiënten met coronaire hartziekten, de gezondheidstoestand van patiënten met coronaire hartziekten en de kosten van zorg voor deze patiënten. De reden dat gesproken wordt over patiënten met coronaire hartziekten is dat geen afzonderlijke prevalentie, incidentie en kostengegevens bekend zijn over patiënten waarbij stentplaatsing heeft plaatsgevonden.

4.1 Het aantal patiënten met coronaire hartziekten

In tabel 4.1 is de prevalentie (het aantal bestaande patiënten) met coronaire hartziekten (acuut hartinfarct en angina pectoris) per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht weergegeven op basis van het gemiddelde van twee huisartsenregistraties. Het aantal patiënten met coronaire hartziekten op basis van de huisartsengegevens uit tabel 4.1 en de bevolkingsopbouw per 1-1-2000 bedraagt 168.100 (99.800 mannen en 68.300 vrouwen). Dit is een onderschatting van de daadwerkelijke prevalentie. De discrepantie wordt onder meer veroorzaakt door de stille hartinfarcten, die op het moment van toedracht niet herkend zijn en waarvoor geen huisarts is geraadpleegd. Uit het ERGO-bevolkingsonderzoek blijkt dat hartinfarcten die uit het ECG afleidbaar waren niet als zodanig herkend werden bij 45% van de mannen en 74% van de vrouwen. De prevalentie van een doorgemaakt hartinfarct bedroeg in het ERGO-onderzoek (personen van 55 jaar en ouder) 115 per 1.000 mannen en 41 per 1.000 vrouwen. Bij toepassing van deze cijfers op de bevolking van Nederland per 1-1-2000 komt dit overeen met 275.000 patiënten (190.000 mannen en 85.000 vrouwen). Vooral bij mannen is dus een groot verschil met de huisartsenregistratie waar te nemen. De trend in de prevalentie van angina pectoris is onduidelijk vanwege tekortkomingen in de huisartsenregistraties. Een tekortkoming is o.a. het coderen van personen die nauwelijks klachten meer ondervinden. Gegevens uit de Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen duiden op een stijgende prevalentie bij mannen en een gelijkblijvende prevalentie bij vrouwen vanaf 1985.

Tabel 4.1: Prevalentie van coronaire hartziekten (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht ^a; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,00	0,00	0,98	20,50	63,91	66,15	11,91
Vrouwen	0,00	0,13	0,07	7,16	33,24	52,63	8,21

a) gemiddelde van twee huisartsenregistraties (Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

Betwist kan worden of de prevalentie van patiënten met coronaire hartziekten een relevante maat is voor stentplaatsing. Patiënten met angina pectoris kunnen in aanmerking komen voor een stentplaatsing. Bij deze patiënten kan echter in-stent restenose optreden of een stenose in een ander bloedvat. Dit heeft als gevolg dat patiënten waarbij een stent is geplaatst na behandeling nog steeds behoren tot de patiëntengroep.

Voor stentplaatsing is de incidentie (het aantal nieuwe gevallen) van coronaire hartziekten een geschiktere parameter, omdat hiermee naar voren komt hoeveel mensen per jaar een stent geplaatst kunnen krijgen. In VTV-1997 is echter alleen de incidentie van het acuut hartinfarct opgenomen. Personen die zorg of medicatie ontvangen of worden geopereerd voor angina pectoris zijn niet in VTV-1997 opgenomen. Wederom is dit toe te schrijven aan tekortkomingen in de huisartsenregistraties, onder andere door het coderen van personen die nauwelijks meer klachten ondervinden. In tabel 4.2 is de incidentie van het acuut hartinfarct (som van eerste en volgende hartinfarcten) per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht weergegeven op basis van het gemiddelde van twee huisartsenregistraties. De incidentie bedraagt 1,9 en 1,3 voor respectievelijk mannen en vrouwen. Omgerekend naar de bevolking in 1999 zijn dit 16.000 mannen en 10.500 vrouwen.

Tabel 4.2: Incidentie van het acute hartinfarct (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht ^a; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994 (Bron: Maas et al., 1997).

	0-14	15-24	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,00	0,00	0,35	4,25	7,10	9,13	1,92
Vrouwen	0,00	0,00	0,09	1,01	5,49	7,54	1,26

a) bron: NS-NIVEL en CMR peilstations.

De beschikbare gegevens laten zien dat de incidentie van het acuut hartinfarct vanaf halverwege de jaren 80 licht is gedaald, evenals de prevalentie van het ooit doorgemaakte hartinfarct. In 1998 stierven ruim 7.900 mannen en ruim 6.100 vrouwen aan een acuut hartinfarct. Het aantal sterfgevallen door een hartinfarct daalt sedert 1972. In de periode 1979-1998 is de gestandaardiseerde sterfte bij mannen gedaald met bijna 54% en bij vrouwen met bijna 48%. Deze daling is toe te schrijven aan een gezondere leefstijl (vooral door de daling in het percentage rokers in het verleden), een betere behandeling van hypertensie en hypercholesterolemie bij personen met en zonder manifest vaatlijden en een verbeterde zorg (Ruwaard & Kramers, 1997).

In tabel 4.3 is de incidentie van ischaemische hartziekten (acuut hartinfarct en angina pectoris) per 1.000 personen naar leeftijd en geslacht weergegeven op basis van het gemiddelde van twee huisartsenregistraties. Het aantal nieuwe patiënten met coronaire hartziekten per 1-1-2000 op basis van de huisartsenregistraties 47.600 (27.300 mannen en 20.300 vrouwen).

Tabel 4.3: Incidentie van ischaemische hartziekten (per 1.000 personen) naar leeftijd en geslacht ^a; gestandaardiseerd naar de bevolking van Nederland in 1994.

	0-14	15-25	25-44	45-64	65-74	75+	Totaal
Mannen	0,07	0,00	0,58	6,06	14,05	18,21	3,25
Vrouwen	0,07	0,00	0,25	2,34	9,60	14,17	2,43

a) gemiddelde van twee huisartsenregistraties (Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken).

4.2 De gezondheidstoestand van patiënten met coronaire hartziekten

Sinds de jaren tachtig zijn de resultaten vooral in de acute fase van coronaire hartziekte belangrijk verbeterd (van Domburg & Simoons, 1998). De patiënt zelf kan zijn gezondheidstoestand wezenlijk verbeteren door zijn levensstijl aan te passen, overgewicht te verminderen, gezonde voeding te kiezen, voldoende en frequent te bewegen. Bovendien draagt een eventuele behandeling van diabetes mellitus bij aan een verbeterde gezondheidstoestand van patiënten met coronaire hartziekten. Dankzij nieuwe medisch-technologische ontwikkelingen op het gebied van de interventiecardiologie (implantatietechnieken en medicatie) is de prognose steeds beter. De lange-termijnresultaten na een ballonangioplastiek met stentplaatsing zijn goed te noemen (van Domburg & Simoons, 1998). In een substudie van de Stent Restenosis Studie is de kwaliteit van leven vergeleken bij patiënten die een ballonangioplastiek ondergingen en patiënten die een stent geïmplantéerd kregen (Krumholz et al., 1997). Een schriftelijke enquête (SF-36) richtte zich op fysiek functioneren, beperkingen als gevolg van fysieke gezondheidsproblemen, pijn, algemene gezondheidsproblemen, vitaliteit, sociaal functioneren, beperkingen door emotionele problemen en de algemene gezondheidstoestand. In deze studie zijn geen significante verschillen geconstateerd in de kwaliteit van leven op de lange termijn bij patiënten met ballonangioplastiek of patiënten met een stentplaatsing (zie tabel 4.4). Niet alleen de kwaliteit van leven van ballonangioplastiek versus stentplaatsing is vergeleken, maar er is ook een gerandomiseerde vergelijking gemaakt tussen bypassoperatie en stentplaatsing (Serruys et al., 2001). Door middel van vragenlijsten (EuroQol) is bij beide groepen de kwaliteit van leven gemeten. Na 1 jaar follow-up is een klein, maar niet significant, verschil te zien in kwaliteit van leven in het voordeel van de bypassoperatie.

Tabel 4.4: Vergelijking in gezondheidstoestand bij groep patiënten die behandeld is met een stent en groep met alleen ballonangioplastiek (Bron: Krumholz et al., 1997).

Gezondheidsverwachting	Ballonangioplastiek		Stent	
	n	%	n	%
Uitstekend	4	5	2	2
Erg goed	30	40	37	45
Goed	29	39	35	43
Redelijk	8	11	8	10
Slecht	4	5	0	0

n = aantal mensen.

4.3 De kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten

Eerst wordt een overzicht gegeven van de kosten van medische hulpmiddelen die gerelateerd zijn aan stentplaatsing. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van de totale kosten van de

stentplaatsing en worden deze kosten vergeleken met die van ballonangioplastiek. Daarna wordt ingegaan op de kosten van overige zorg voor coronaire hartziekten.

De kosten van percutane coronaire interventies

In 1997 legden stents nog een zwaar beslag op het budget van hartcentra vanwege de productie-afspraken die werden gemaakt tussen de zorgverzekeraars en de ziekenhuizen. Het gebruik van stents werd in financieel opzicht beperkt door deze productie-afspraken (IGZ, 1997). Tegenwoordig worden stents vergoed door de zorgverzekeraars.

Tabel 4.5 geeft de materiële kosten van ballonangioplastiek en coronaire stents weer. Hieruit blijkt dat in de periode 1995-1998 de materiële kosten verminderd zijn voor zowel ballonangioplastiek als stentplaatsing met respectievelijk circa 33% en 41%, waarbij het verschil in kosten tussen ballonangioplastiek en stentplaatsing voor een groot gedeelte wordt bepaald door de kosten van de stent. In 1998 waren de gemiddelde procedurekosten (som van vaste procedurekosten en materiële kosten) van een ballonangioplastiek en stentplaatsing respectievelijk f 6.445,- en f 9.055,- exclusief opname (Serruys et al., 1998).

Tabel 4.5: Materiële kosten in guldens van ballonangioplastiek en stentplaatsing (Bron: van der Woude, 1995; Serruys et al., 1998).

	Kosten in 1995		Kosten in 1998	
	Ballonangioplastiek	Stentplaatsing	Ballonangioplastiek	Stentplaatsing
Introducer	105	105	Niet bekend	Niet bekend
Contrastmiddel	392	471	232	261
Geleidedraad	328	327	269	282
Geleidekatheter	363	339	319	359
Ballonkatheter	2.592	3.227	1.238	1.528
Stent	---	4.260	413	2.565
IVUS-katheter	---	---	45	123
Totaal	3.780	8.729	2.516	5.118

Tabel 4.6 geeft een overzicht van de totale kosten van ballonangioplastiek, stentplaatsing en bypassoperatie. Ondanks de hogere kosten voor een stentplaatsing wordt gesteld dat het plaatsen van stents een effectievere manier is om de klachten van patiënten met angina pectoris te behandelen (van Hout et al., 1996; Serruys et al., 1998; Wasserfallen et al., 1999).

Tabel 4.6: Totale kosten in guldens van ballonangioplastiek, stentplaatsing en bypassoperatie inclusief opname.

Interventie	Kosten	Auteurs
Ballonangioplastiek	12.796	van Hout & Simoons, 1995
Stentplaatsing	15.587 ^a	Serruys et al., 2001
Bypassoperatie	25.780 ^b	Serruys et al., 2001

a) US \$ 6.441.

b) US \$ 10.653.

In tabel 4.7 worden de resultaten na 1 jaar follow-up van de Benestent II studie gepresenteerd (Serruys et al., 1998). Een gedeelte van de initiële hogere kosten voor stentplaatsing (zie gemiddelde procedurekosten) werd gecompenseerd gedurende de follow-up periode, omdat er minder reïnterventies nodig zijn na stentplaatsing. In de Benestent II studie werd de kosten-effectiviteit van ballonangioplastiek vergeleken met die van het plaatsen van een heparine gecoate stent. Gevonden werd dat indien voor een stentplaatsing gekozen wordt, f19.358,- extra moet worden betaald om één extra event-vrije overlevende te winnen. Met andere woorden het aantal patiënten dat een reïnterventie nodig heeft, vermindert door een stentplaatsing. Echter deze afname van reïnterventies na stentplaatsing kost f19.358,- extra. Mede omdat in vergelijking met de gemiddelde kosten-effectiviteitsratio van beide behandelingsopties de incrementele kosten-effectiviteitsratio niet significant verschilt, wordt deze kosten-effectief beschouwd (Serruys et al., 1998). Op grond van deze gegevens zouden interventiecardiologen dus voor een coronaire stent in plaats van ballonangioplastiek moeten kiezen. In de praktijk kiest 85% van de Nederlandse interventiecardiologen in dit geval echter voor ballonangioplastiek. Hieruit kan worden opgemaakt dat kosten-effectiviteit nog niet tot de handelspraktijk van cardiologen is doorgedrongen. Het besef dat kosten een rol spelen is op dit moment echter wel groeiende (Goes et al., 1999).

Tabel 4.7: Kosten-effectiviteitsratio van ballonangioplastiek en stentplaatsing in guldens na 1 jaar follow-up (Benestent II studie) (Bron: Serruys et al., 1998).

	Ballonangioplastiek	Stentplaatsing
Gemiddelde kosten per patiënt	16.727	18.812
Event-vrije overleving (%)	78,6	89,3
Gemiddelde kosten-effectiviteitsratio ^a	21.309	21.073
Incrementele kosten-effectiviteitsratio ^b		19.358

a) gemiddelde kosten per patiënt / event-vrije overleving.

b) verschil gemiddelde kosten / verschil event-vrije overleving.

Overige kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten

De kosten voor ballonangioplastiek of stentplaatsing vormen slechts een klein deel van de totale kosten van de zorg voor patiënten met coronaire hartziekten. Ook hebben de kosten voor ballonangioplastiek of stentplaatsing een relatie met andere vormen van zorg, zoals ziekenhuiszorg en farmaceutische hulp. De totale kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten zijn te ontleen aan de 'Kosten van ziekten' studie (Polder et al., 1997). In 1994 werden de kosten voor coronaire hartziekten geschat op bijna 1,5 miljard gulden (alle zorgsectoren tezamen). Dit komt overeen met 2,5% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar. Dit bedrag is tot stand gekomen met gebruikmaking van diverse registratiesystemen en verdeelsleutels.

Tabel 4.8 geeft de verdeling van de kosten naar zorgsector en geslacht. Uit deze tabel blijkt dat verpleegdagen 34,1%, klinische verrichtingen 22,8% en extramurale farmaceutische hulp 24,1% van de kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten omvat. Op grond van deze bron zijn geen gegevens te presenteren over het aandeel van stents in de klinische verrichtingen. De gegevens uit tabel 4.8 zijn inmiddels niet meer up-to-date. Een herziening

van de kosten van ziektenstudie (een samenwerkingsproject van de Erasmus Universiteit Rotterdam en het RIVM) is gepland in 2001 met als ‘basisjaar’ 1999.

Tabel 4.8: Kosten van gezondheidszorg voor coronaire hartziekten in 1994, naar zorgsector en geslacht, in miljoenen guldens (Bron: Polder et al., 1997).

Zorgsector	Mannen	Vrouwen	Totaal
Algemene en academische ziekenhuizen, waarvan			
- klinische verrichtingen	248,9	87,9	336,8
- verpleegdagen	327,8	176,9	504,7
- dagbehandeling	4,6	2,1	6,7
- polikliniek	137,2	69,8	207,0
Categorale ziekenhuizen	8,6	2,9	11,5
Huisartsenzorg	9,2	9,0	18,2
Paramedische zorg	0,2	0,1	0,3
Kruiswerk ^a	5,2	11,1	16,3
Extramurale farmaceutische hulp	202,4	154,5	356,9
Ambulancevervoer	13,6	7,5	21,1
Totaal	957,7	521,8	1.479,5

a) de kosten van gezinsverzorging zijn niet toe te delen aan ziekten.

5 Gezondheid en zorg: de toekomst

Allereerst wordt in dit hoofdstuk een raming opgesteld van het toekomstig aantal mensen met coronaire hartziekten. Vervolgens wordt een schatting gemaakt van de toekomstige kosten (tijdshorizon 2020) van de coronaire stent bij gelijkblijvend gemiddeld gebruik per patiënt. Dit hoofdstuk wordt afgesloten met een beschrijving van mogelijke doorbraken en de belangrijke aandachtspunten in preventie.

5.1 Schatting van het toekomstig aantal patiënten met coronaire hartziekten

De schatting van het toekomstig aantal patiënten met coronaire hartziekten bestaat uit een demografische projectie die gebaseerd is op de prevalentiegegevens (zie tabel 4.1) en de CBS-bevolkingsprognose uit 1998 (CBS, 1999) (tabel 5.1). Het betreft personen die zorg ontvangen voor angina pectoris of (de gevolgen van) een acuut hartinfarct. Niet meegeteld worden personen die voorafgaand aan de registratieperiode een hartinfarct kregen, geopereerd zijn, of klachtenvrij zijn en geen hart/ vaatmedicatie meer ontvangen.

Tabel 5.2 bevat gegevens over de incidentie gedurende de periode 2000-2020. Deze schatting is gebaseerd op de incidentiegegevens van het RIVM (zie tabel 4.3) en de CBS-bevolkingsprognose uit 1998 (CBS, 1999). Het betreft personen die zorg ontvangen voor angina pectoris of (de gevolgen van) een acuut hartinfarct. Personen die voorafgaand aan de registratieperiode een hartinfarct kregen worden niet meegeteld. Pas als het ziekteprobleem langdurig is of dreigt te worden en dus blijvende zorg vereist is, wordt deze patiënt meegeteld.

Tabel 5.1: Schatting van de prevalentie van coronaire hartziekten in de periode 2000-2020 (Bronnen: gemiddelde van twee huisartsenregistraties (Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken) en CBS-bevolkingsprognose 1998, berekeningen uitgevoerd door RIVM).

Jaar	Mannen	Vrouwen	Totaal	Stijging (%)
2000	99.800	68.300	168.100	---
2005	110.300	72.300	182.600	8,6
2010	123.200	77.100	200.300	9,7
2015	136.600	83.200	219.800	9,7
2020	149.200	90.700	239.900	9,1

5.2 Schatting van de toekomstige kosten van coronaire stents

Een schatting van de toekomstige totale kosten van stentplaatsing op basis van prevalentie en incidentie (tabel 5.3) is gebaseerd op de prognose van het aantal patiënten met coronaire

hartziekten in de periode 2000-2020 (zie respectievelijk tabel 5.1 en 5.2) en de totale kosten van een stentplaatsing (zie tabel 4.6).

Tabel 5.2: Schatting van de incidentie van coronaire hartziekten in de periode 2000-2020 (Bronnen: gemiddelde van twee huisartsenregistraties (Transitieproject en Registratienet Huisartspraktijken) en CBS-bevolkingsprognose 1998, berekeningen uitgevoerd door RIVM).

Jaar	Mannen	Vrouwen	Totaal	Stijging (%)
2000	27.300	20.300	47.600	---
2005	30.500	21.500	52.000	9,2
2010	33.400	22.800	56.200	8,1
2015	36.600	24.500	61.100	8,7
2020	39.600	26.600	66.200	8,3

Voor de schattingen van de toekomstige kosten zijn verschillende aannamen gemaakt. Ten eerste blijven de totale kosten van stentplaatsing inclusief opname (f 15.590,-) die gebaseerd zijn op de Benestent II studie (Serruys et al., 1998) gelijk gedurende deze periode. Ten tweede komt 15% van het aantal patiënten met coronaire hartziekten in aanmerking voor een stentplaatsing (Goes et al., 1999). Dit percentage vormt een deelpopulatie (indicatiegebied) van patiënten met stabiele angina pectoris. Deze aanname is gedaan omdat geen betere gegevens in de literatuur voorhanden zijn en omdat het aantal coronaire stentplaatsingen in Nederland tot 2001 niet werd geregistreerd. Tabel 5.3 laat zien dat onder voorgaande aannamen gedurende de periode 2000-2020 de totale kosten voor stentplaatsing met circa 40% zullen stijgen.

De schattingen van de kosten kunnen lager uitvallen als rekening gehouden wordt met 1) een verwachte prijsdaling van stents door een voordelige inkoopprijs of grotere bulkproductie, 2) 'direct stenting' waardoor geen extra ballonkatheter nodig is en 3) de mogelijkheid van poliklinische stentplaatsing waardoor het aantal verpleegdagen vermindert (Slagboom et al., 2001). Anderzijds kunnen de geschatte kosten hoger worden als gevolg van 1) een vergroting van het indicatiegebied door het gebruik van flexibelere stents, 2) meer patiënten die in aanmerking komen voor stentplaatsing, 3) de vervanging van conventionele stents door 'eluting' stents, 4) nieuwe farmacotherapieën, 5) meer stenttoepassingen zoals therapeutische angiogenese en cardiovasculaire gentherapie en 6) een betere diagnostiek.

Tabel 5.3: Geschatte kosten in miljoenen guldens voor de totale kosten van stentplaatsing in de periode 2000-2020 op basis van de prevalentie en incidentie.

Jaar	Prevalentie		Incidentie	
	Aantal patiënten	Kosten	Aantal patiënten	Kosten
2000	168.000	393	47.600	111
2005	182.600	427	52.000	122
2010	200.300	468	56.200	131
2015	219.800	514	61.100	143
2020	239.900	561	66.200	155

5.3 Mogelijke doorbraken in preventie

Een succesvol preventiebeleid betreffende coronaire hartziekten heeft een hoge prioriteit in Nederland. Preventieprogramma's richten zich op risicofactoren zoals, roken, overmatig alcoholgebruik, lichamelijke inactiviteit en hoge vetconsumptie. De beste resultaten met betrekking tot primaire preventie van coronaire hartziekten worden gevonden met preventieprogramma's die gericht zijn op het verlagen van meerdere risicofactoren tegelijkertijd (Jansen, 1994). Eerstelijns gezondheidszorg, GGD, industrie en wetgevende macht spelen bij dit preventiebeleid een belangrijke rol. Ten aanzien van de risicofactoren voor coronaire hartziekten is naar verwachting het gemakkelijkst winst te behalen met betere voeding. Het is al enige jaren bekend dat door transvetzuren het cholesterolgehalte stijgt en een verhoogd cholesterolgehalte vergroot de kans op een hartinfarct. Door een verbeterde samenstelling van voedingsmiddelen, zoals een lager transvetzuurgehalte, kan het aantal hartinfarcten in Nederland aanzienlijk afnemen (Oomen et al., 2001). Dit is een mogelijke doorbraak in preventie.

Als cholesterolverlagend middelen zijn statines zeer geschikt. Het cholesterolverlagend effect is sterker, de reductie van de kans op coronaire hartziekten is groter en de bijwerkingen zijn beduidend geringer bij statines in vergelijking met eerder onderzochte cholesterolverlagende middelen (Gezondheidsraad, 2000). Met de komst van statines in 1988 is het gebruik van cholesterolverlagers spectaculair toegenomen. In de periode 1994-1998 steeg het aantal voorschriften voor statines met gemiddeld 29% per jaar (van den Berg-Jeths et al., 1999).

In Nederland wordt voor elk van de risicofactoren een gericht preventiebeleid uitgevoerd. In tabel 5.4 is het percentage van de Nederlandse bevolking op de probleemgebieden aangegeven en het percentage waar naar wordt gestreefd door middel van het preventiebeleid (VWS, 2000). Vanuit een volksgezondheidsperspectief is het doel van preventie van coronaire hartziekten het verlagen van de incidentie van coronaire hartziekten in de bevolking als geheel (van den Hoogen et al., 2001).

Tabel 5.4: Percentage van de Nederlandse bevolking op de probleemgebieden op dit moment en naar te streven in de toekomst (Bron: VWS, 2000)

	Heden (%)	Streefcijfer (%)	Termijn
Onvoldoende beweging	70	60	2004
Roken	34	28	2004
Probleemdrinkers	9	8	2004
Te vet eten (inname verzadigd vet)	14	12	2002

6 Conclusie

De interventiecardiologie is door het gebruik van coronaire stents de afgelopen vijftien jaar ingrijpend veranderd. Stents worden frequent toegepast als aanvulling op ballonangioplastiek om complicaties zoals restenose, acute occlusie en ‘recoil’ van de coronaire arteriën te voorkomen. In Europa zijn een veertigtal verschillende typen stents verkrijgbaar. Enkele stents van de eerste generatie zijn niet meer verkrijgbaar, maar een aantal nieuwe stents kunnen toegevoegd worden aan het brede assortiment. De technologische ontwikkelingen zijn met name gericht op verbeteringen en verfijningen. Specifieke aandachtspunten zijn 1) stents met een geoptimaliseerde structuur die de vaatwand beter ondersteunt, 2) stents met een kleinere diameter, waardoor kleinere arteriën gestent kunnen worden en uiteindelijk een grotere groep patiënten behandeld wordt en 3) stents met een grotere flexibiliteit, die de stentpassages door kronkelige coronaire arteriën vergemakkelijkt. De medisch-technologische ontwikkelingen zijn gericht op 1) het verminderen van vaatwandtrauma dat veroorzaakt wordt door ballonangioplastiek en 2) aanvullende therapieën/technologieën door middel van onder andere nieuwe stentcoatings en ‘drug eluting’ stents. Daarnaast zullen nieuwe ontwikkelingen ten aanzien van de diagnostiek een bijdrage leveren aan een verdere optimalisatie van de stentplaatsing.

Naar verwachting zullen de nadelen van stentplaatsing, in-stent restenose en trombose, in de toekomst grotendeels worden opgelost door de ‘drug eluting’ stent. De ‘drug eluting’ stent kan deze complicaties voorkomen met behulp van vrijgifte van geneesmiddelen die in de coating van de stent zijn verwerkt. Momenteel is deze stent nog in ontwikkeling, maar de verwachting is dat aan het einde van 2001 de ‘drug eluting’ stent in de klinische praktijk zal worden gebruikt. Een andere medisch-technologische ontwikkeling die veel impact zal hebben op de interventiecardiologie is het gebruik van ‘direct stenting’. Dit wil zeggen het direct plaatsten van een stent zonder voorafgaande dilatatie van het vernauwde bloedvat, waardoor de mechanische beschadiging van de vaatwand vermindert.

Dankzij nieuwe medisch-technologische ontwikkelingen op het gebied van de interventiecardiologie (geneesmiddelen en implantatietechnieken) wordt de prognose van patiënten met coronaire hartziekten steeds beter. De lange-termijnresultaten van ballonangioplastiek met stentplaatsing zijn goed te noemen. De patiënt kan zijn gezondheidstoestand verder nog wezenlijk verbeteren door zijn levensstijl aan te passen: niet te roken, overgewicht te verminderen, gezonde voeding te kiezen en voldoende en frequent te bewegen. Bovendien draagt een eventuele behandeling van diabetes mellitus bij aan een verbeterde gezondheidstoestand van patiënten met coronaire hartziekten. Ten aanzien van de risicofactoren voor coronaire hartziekten is naar verwachting de meeste winst te behalen met betere voeding. Door een verbeterde samenstelling van voedingsmiddelen, zoals een lager transvetzuurgehalte, kan het aantal hartinfarcten aanzienlijk afnemen.

Het aantal patiënten met coronaire hartziekten stijgt naar verwachting de komende jaren van 168.100 patiënten in 2000 tot ruim 239.900 patiënten in 2020, uitgaande van een gelijkblijvende prevalentie, maar rekening houdend met bevolkingsgroei en vergrijzing. De reden dat hier in het algemeen gesproken wordt over patiënten met hart- en vaatziekten is dat

geen afzonderlijke gegevens bekend zijn over patiënten waarbij stentplaatsing heeft plaatsgevonden. Patiënten met coronaire hartziekten vormen de belangrijkste groep patiënten die in aanmerking komt voor stents. Door de toename in het aantal patiënten met coronaire hartziekten stijgen de kosten ook. Ten opzichte van de geschatte kosten in 2000 nemen de kosten voor stents op basis van de incidentie toe van 111 miljoen gulden in 2000 tot circa 155 miljoen gulden in 2020. Deze schatting is gebaseerd op vele aannames en moet met de nodige voorzichtigheid worden beschouwd. Sinds de klinische introductie van de stent is de inkoopprijs van de stent verminderd en deze trend zal waarschijnlijk doorzetten betreffende de conventionele stents. Echter de geschatte kosten worden ook beïnvloed door nieuwe technologieën en therapieën die op korte en lange termijn toegepast worden.

Om in de toekomst beter onderbouwde uitspraken te doen over patiëntenaantallen en kostenontwikkeling is een verbeterde gegevensregistratie nodig. Gedurende de periode 2000-2020 zullen de kosten voor stentplaatsing naar schatting met circa 40% stijgen. De kosten voor stentplaatsing vormen slechts een klein deel van de totale kosten van de zorg voor patiënten met coronaire hartziekten. Ook hebben de kosten voor stentplaatsing een relatie met andere vormen van zorg, zoals ziekenhuiszorg en farmaceutische hulp. Het blijkt dat verpleegdagen, klinische verrichtingen en extramurale farmaceutische hulp, respectievelijk 34,1%, 22,8% en 24,1% van de kosten van zorg voor patiënten met coronaire hartziekten omvat. In 1994 werden de kosten voor coronaire hartziekten geschat op bijna 1,5 miljard gulden (alle zorgsectoren tezamen). Dit komt overeen met 2,5% van de totale kosten van de gezondheidszorg in dat jaar.

Literatuur

- Albiero R, Adamian M, Kobayashi N et al. Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan Dose-Response Study. *Circulation* 2000; 101: 18-26.
- Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR. Coronary artery stents. *JAMA* 2000; 284: 1828-1836.
- Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 369-375.
- Berg-Jeths A van den, Stokx LJ, Vos JS, Kommer GJ, Ribbens MC, Ende MC van den. Stijgende geneesmiddelenkosten: theoretische en praktische inzichten. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM rapport 278620 001, 1999.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998a; 98: 1597-1603.
- Bertrand OF, Sipehia R, Mongrain R et al. Biocompatibility aspects of new stent technology. *J Am Coll Cardiol* 1998b; 32: 562-571.
- Boersma H, Doornbos G, Bloemberg BPM, Wood DA, Kromhout D, Simoons ML. Cardiovascular diseases in Europe. European registries of cardiovascular diseases and patient management. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology rapport 1999.
- Bono D de. Investigation and management of stable angina: revised guidelines 1998. *Heart* 1999; 81: 546-555.
- Capozzolo C, Piscione F, De Luca G et al. Direct coronary stenting: effect on blood flow, immediate and late clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 464-473.
- Carter AJ, Laird JR, Bailey LR et al. Effects of endovascular radiation from a beta-particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model. A dose-response study. *Circulation* 1996; 94: 2364-2368.
- Casscells W, Hathorn B, David M et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447-1451.
- CBS. Bevolkingsprognose 1998-2050. Mndstat bevolking 1999; 47: 66-75.
- Colombo A, Hall P, Nakamura S et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676-1688.
- Domburg RT van, Foley DP, Jaegere PP de et al. Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. *Heart* 1999; 82 Suppl 2: II27-II34.
- Domburg RT van, Simoons ML. Langetermijnresultaten en voorspellers van mortaliteit bij patiënten met coronaire hartziekten. *Hartbull* 1998; 6: 193-197.
- Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 1969; 4: 329-332.
- Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rosch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiol* 1983; 147: 259-260.
- Drachman DE, Edelman ER, Seifert P et al. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2325-2332.
- Epstein SE, Kornowski R, Fuchs S, Dvorak HF. Angiogenesis therapy: amidst the hype, the neglected potential for serious side effects. *Circulation* 2001; 104: 115-119.

- Farb A, Heller PF, Shroff S et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001; 104: 473-479.
- Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 506-510.
- Feldman MD, Sun B, Koci BJ et al. Stent-based gene therapy. *J Long Term Eff Med Implants* 2000; 10: 47-68.
- Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992; 13: 18-32.
- Figulla HR, Mudra H, Reifart N, Werner GS. Direct coronary stenting without predilatation: a new therapeutic approach with a special balloon catheter design. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43: 245-252.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496-501.
- Fitzgerald PJ, Takagi A, Moore MP et al. Intravascular sonotherapy decreases neointimal hyperplasia after stent implantation in swine. *Circulation* 2001; 103: 1828-1831.
- Fort S, Freeman NA, Johnston P, Cohen EA, Foster FS. In vitro and in vivo comparison of three different intravascular ultrasound catheter designs. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 382-392.
- Gezondheidsraad. Cholesterolverlagende therapie. Den Haag: Gezondheidsraad rapport 2000/17, 2000.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (committee on management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-2197.
- Giessen WJ van der, Lincoff AM, Schwartz RS et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 1690-1697.
- Goes ES, Grijseels EWM, Quarles van Ufford MA, Hout B van. Passende medische zorg in de cardiologie. Utrecht: KNMG rapport 1999.
- Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 1135-1148.
- Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61-68.
- Gunn J, Cumberland D. Stent coatings and local drug delivery; state of the art. *Eur Heart J* 1999; 20: 1693-1700.
- Hall EJ. Molecular biology in radiation therapy: the potential impact of recombinant technology on clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1019-1028.
- Hall P, Nakamura S, Maiello L et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-222.
- Hamm CW, Reimers J, Koster R et al. Coronary ultrasound thrombolysis in a patient with acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 605-606.
- Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 959-964.
- Hehrlein C, Stintz M, Kinscherf R et al. Pure beta-particle-emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. *Circulation* 1996; 93: 641-645.

- Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001; 103: 2289-2295.
- Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-1254.
- Holmes DR, Vlietstra RE, Smith HC et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; 53: 77C-81C.
- Honda Y, Grube E, de La Fuente LM, Yock PG, Stertzer SH, Fitzgerald PJ. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. *Circulation* 2001; 104: 380-383.
- Hoogen PCW van den, Seidell JC, Kromhout D. Bloeddruk en langetermijnsterfte aan coronaire hartziekten in de 'Zevenlandenstudie': implicaties voor de klinische praktijk en de volksgezondheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 156-160.
- Hout BA van, Simoons ML. Costs and effects of c7E3 in high risk PTCA patients. An indirect analysis for The Netherlands. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl L: 81-85.
- Hout BA van, Woude T van der, Jaegere PP de et al. Cost effectiveness of stent implantation versus PTCA: the BENESTENT experience. *Semin Interv Cardiol* 1996; 1: 263-268.
- IGZ. Openhartig. Een onderzoek naar de wachtlijsten en wachttijden voor ingrepen aan het hart. Rijswijk: IGZ rapport 1997.
- Jansen J. Coronaire hartziekten en cerebrovasculaire aandoeningen in Nederland. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM rapport 442003 004, 1994.
- 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.
- Kay IP, Wardeh AJ, Kozuma K et al. Radioactive stents delay but do not prevent in-stent neointimal hyperplasia. *Circulation* 2001; 103: 14-17.
- Koh GY, Klug MG, Soonpaa MH, Field LJ. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 1548-1554.
- Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54: 535-544.
- Konings-Dalstra JAA, Reitsma JB. Hart- en vaatziekten in Nederland 1999. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 1999.
- Kornowski R, Fuchs S, Leon MB, Epstein SE. Delivery strategies to achieve therapeutic myocardial angiogenesis. *Circulation* 2000; 101: 454-458.
- Krumholz HM, Cohen DJ, Williams C et al. Health after coronary stenting or balloon angioplasty: results from the Stent Restenosis Study. *Am Heart J* 1997; 134: 337-344.
- Kutryk MJB, Serruys PW. *Coronary Stenting: Current Perspectives*. London: Martin Dunitz, 1999.
- Laarman G, Muthusamy TS, Swart H et al. Direct coronary stent implantation: safety, feasibility, and predictors of success of the strategy of direct coronary stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 443-448.
- Labinaz M, Zidar JP, Stack RS, Phillips HR. Biodegradable stents: the future of interventional cardiology? *J Interv Cardiol* 1995; 8: 395-405.
- Laitinen M, Hartikainen J, Hiltunen MO et al. Catheter-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to human coronary arteries after angioplasty. *Hum Gene Ther* 2000; 11: 263-270.

- Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-1671.
- Leon MB, Teirstein PS, Moses JW et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001; 344: 250-256.
- Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, Tuch RJ, Topol EJ. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 808-816.
- Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, Hacker JA, Topol EJ. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926-935.
- Losordo DW, Vale PR, Symes JF et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98: 2800-2804.
- Maas IAM, Gijzen R, Lobbezoo IE, Poos MJJC (red.). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997 I*. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.
- Mabin TA, Holmes DR, Smith HC et al. Intracoronary thrombus: role in coronary occlusion complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 198-202.
- Mak KH, Belli G, Ellis SG, Moliterno DJ. Subacute stent thrombosis: evolving issues and current concepts. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 494-503.
- Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 412-417.
- McKelvey AL, Ritchie RO. Fatigue-crack propagation in Nitinol, a shape-memory and superelastic endovascular stent material. *J Biomed Mater Res* 1999; 47: 301-308.
- Menasché P, Hagege AA, Scorsin M et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001; 357: 279-280.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344: 1895-1903.
- Moussa I, Maida R, DeGregorio J, Chui M, Cohen N, Collins M. Prospective experience with clopidogrel use after coronary stent implantation in 1100 consecutive patients. [Abstract]. *Circulation*; 1999: 379.
- Mudra H, Regar E, Klauss V et al. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95: 363-370.
- Mulliken JB, Goldwyn RM. Impressions of Charles Stent. *Plast Reconstr Surg* 1978; 62: 173-176.
- Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-593.
- Nabel E, Leiden JM. Gene transfer approaches for cardiovascular disease. In: Chien KR (ed.). *Molecular basis of cardiovascular disease*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders, 1999: 86-112.
- Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616-623.
- Oers JAM van (red.). *Definitie voor de opzet van de studie Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM rapport 431501 029, 1999.
- Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001; 357: 746-751.

- Ozaki Y, Violaris AG, Serruys PW. New stent technologies. *Progress Cardiovasc Dis* 1996; 39: 129-140.
- Pandian NG. Intravascular and intracardiac ultrasound imaging. An old concept, now on the road to reality. *Circulation* 1989; 80: 1091-1094.
- Pentoussis D, Guerin Y, Funck F et al. Direct stent implantation without predilatation using the MultiLink stent. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1437-1440.
- Pepine CJ, Holmes DR. Coronary artery stents. *American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 782-794.
- Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, Maas PJ van der. *Kosten van ziekten in Nederland* 1994. Rotterdam: Instituut voor Medische Technology Assessment, 1997.
- Puel J, Joffre F, Rousseau H et al. Endo-prothèses coronariennes auto-expansives dans la prévention des resténoses après angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80: 1311-1312.
- Rensing BJ, Hermans WR, Beatt KJ et al. Quantitative angiographic assessment of elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1039-1044.
- Rensing BJ, Hermans WR, Strauss BH, Serruys PW. Regional differences in elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 34B-38B.
- Rodriguez A, Santaera O, Larribeau M, Sosa MI, Palacios IF. Early decrease in minimal luminal diameter after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1391-1395.
- Rosengart TK, Lee LY, Patel SR et al. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 468-474.
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Ruwaard D, Kramers PGN. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning* 1997. De som der delen. Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom, 1997.
- Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-1089.
- Schühlen H, Hadamitzky M, Walter H, Ulm K, Schömig A. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz stent placement: analysis of a prospective risk stratification protocol in the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen (ISAR) trial. *Circulation* 1997; 95: 2015-2021.
- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG et al. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 267-274.
- Scorsin M, Hagege AA, Marotte F et al. Does transplantation of cardiomyocytes improve function of infarcted myocardium? *Circulation* 1997; 96: II-93.
- Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77: 361-371.
- Serruys PW, Jaegere P de, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489-495.
- Serruys PW, Emanuelsson H, Giessen W van der et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries. Early outcome of the Benestent-II pilot study. *Circulation* 1996; 93: 412-422.

- Serruys PW, Hout B van, Bonnier H et al. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998; 352: 673-681.
- Serruys PW, Kutryk MJB. *Handbook of Coronary Stents*. London: Martin Dunitz, 1998.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 1117-1124.
- Siegel RJ, Cumberland DC, Myler RK, DonMichael TA. Percutaneous ultrasonic angioplasty: initial clinical experience. *Lancet* 1989; 2: 772-774.
- Siegel RJ, Gunn J, Ahsan A et al. Use of therapeutic ultrasound in percutaneous coronary angioplasty. Experimental in vitro studies and initial clinical experience. *Circulation* 1994; 89: 1587-1592.
- Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701-706.
- Simonini A, Moscucci M, Muller DW et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue. *Circulation* 2000; 101: 1519-1526.
- Slagboom T, Kiemeneij F, Laarman GJ, Wieken R van der, Odekerken D. Actual outpatient PTCA: results of the OUTCLAS pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 53: 204-208.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid A et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-195.
- Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: A new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99: 1965-1971.
- Stefanadis C, Diamantopoulos L, Dernellis J et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 43-52.
- Tahlil O, Brami M, Feldman LJ, Branellec D, Steg PG. The Dispatch catheter as a delivery tool for arterial gene transfer. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 181-187.
- Takeshita S, Zheng LP, Brogi E et al. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Clin Invest* 1994; 93: 662-670.
- Tamai H, Igaki K, Kyo E et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000; 102: 399-404.
- Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
- Taylor DA, Atkins BZ, Hungspreugs P et al. Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 1998; 4: 929-933.
- Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997; 336: 1697-1703.
- Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000; 101: 360-365.
- Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-1894.
- Unger EF, Goncalves L, Epstein SE et al. Effects of a single intracoronary injection of basic fibroblast growth factor in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1414-1419.

VWS. Zorgnota 2001. Den Haag: Sdu, 2000.

Waksman R, White RL, Chan RC et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165-2171.

Wasserfallen JB, Arcan D, Taddei S, Goy JJ. Direct costs for percutaneous transluminal angioplasty with and without stent implantation: a comparison. Annual Meeting of the International Society of Technology Assessment in Health Care. Edinburgh, UK, 20-23 June, 1999.

Whelan DM. Stents and vascular woundhealing. Proefschrift. Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam, Nederland, 1999.

Whelan DM, Giessen WJ van der, Krabbendam SC et al. Biocompatibility of phosphorylcholine coated stents in normal porcine coronary arteries. *Heart* 2000; 83: 338-345.

Williams DF, Black J, Doherty PJ. Second consensus conference on definitions in biomaterials. In: Doherty PJ, Williams RL, Williams DF (eds.). *Biomaterial-tissue interfaces*. Amsterdam: Elsevier, 1991: 525-533.

Woude T van der. De kosteneffectiviteit van de intracoronaire stent. Afstudeerscriptie. Instituut Beleid & Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam, 1995.

Ylä-Herttuala S, Martin JF. Cardiovascular gene therapy. *Lancet* 2000; 355: 213-222.

Bijlage I Lijst met afkortingen

AZR:	Academisch Ziekenhuis Rotterdam
CBS:	Centraal Bureau voor de Statistiek
CMR:	Continue Morbiditeits Registratie
DNA:	desoxyribo nucleic acid
ECG:	elektrocardiogram
GGD:	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
IGZ :	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IVUS:	intravascular ultrasound
KNMG:	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Geneeskunst
LAD:	left anterior descending
LV:	linker ventrikel
MRI:	magnetic resonance imaging
RIVM:	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
VTV:	Volksgezondheid Toekomst Verkenning
VWS:	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Bijlage II Begrippenlijst

Ablatie:	erosie.
Adventitia:	buitenste cellaag van een bloedvat.
Angina:	pijn in de hartspier als gevolg van zuurstoftekort.
Angiogenese:	vorming van bloedvaten uit een reeds bestaand netwerk van bloedvaten.
Angioplastiek:	vervorming van bloedvaten.
Atherosclerose:	een chronische ontstekingsreactie van de vaatwand van arteriën.
Ballonangioplastiek:	verwijden van bloedvaten met behulp van een kleine ballon, ook wel aangeduid met dotterbehandeling.
Brachytherapie:	behandeling van een ziekte door middel van ioniserende straling op korte afstand.
Bypassoperatie:	een operatie waarbij de hartchirurg een nieuwe verbinding maakt tussen de grote lichaamsslagader en het gedeelte van de coronaire arterie dat achter de vernauwing ligt.
Direct stenting:	stentplaatsing zonder voorafgaande dilatatie van de coronaire arterie met behulp van ballonkatheter.
De novo stenose:	vernauwing die nog niet behandeld is.
Drug eluting stent:	stent die geneesmiddel vrijgeeft.
Endotheel:	bedekkende cellaag.
Gentherapie:	behandeling van een ziekte door middel van verandering van de genetische expressie van een cel via de overdracht van genetisch materiaal.
Hypotensie:	verlaagde bloeddruk.
Hyperplasie:	toename van het aantal cellen.
Incidentie:	het aantal nieuwe gevallen of nieuwe personen met een bepaalde ziekte in een bepaalde periode, absoluut of relatief.
In-stent restenose:	hernieuwde vaatvernauwing in de stent en/of aan de uiteinden van de stent.
Interventie:	activiteit met als doel het beïnvloeden van een ziekte in de gewenste richting.
Interventiecardiologie:	het behandelen van hart- en vaatziekten met behulp van o.a. katheters waardoor het verloop in een bepaalde richting wordt gestuurd.
Intima:	binnenste cellaag van een bloedvat.
Ischaemie:	gebrek aan zuurstof of bloedtoevoer.
Lumen:	ruimte binnen een bloedvat.
Media:	middelste cellaag van een bloedvat.
Myogenese:	vorming van spierweefsel.
Neointima:	nieuw gevormd weefsel aan de binnenkant van een bloedvat.
Occlusie:	afsluiting.
Percutaan:	door de huid.

Plaque:	aggregatie in subendothele ruimte die bestaat uit vetten, cholesterol, calcium, collageen en andere producten.
Prevalentie:	het aantal gevallen of personen met een bepaalde ziekte op een bepaald moment (puntprevalentie) of in een bepaalde periode (periodeprevalentie), absoluut of relatief.
Proliferatie:	ongecontroleerde groei.
Provisorisch stenten:	stentplaatsing na suboptimale ballonangioplastiek.
Recoil:	terugveren van vaatwand.
Restenose:	vernauwing van een bloedvat na een percutane coronaire interventie (bv. ballonangioplastiek).
Sonotherapie:	behandeling van een ziekte met behulp van ultrasone energie.
Stenose:	vernauwing van een bloedvat als gevolg van plaquevorming.
Stent:	een metalen buisje met een fijnmazige structuur, dat permanent in een bloedvat wordt gebracht om het vat open te houden.
Trombolyse:	oplossen van bloedstolsels.
Trombose:	vorming van bloedstolsels.

Bijlage III Verzendlijst

- 1 Directeur-Generaal RIVM
- 2 Directeur Volksgezondheid RIVM
- 3 Voorzitter Gezondheidsraad
- 4 Directeur-Generaal Volksgezondheid VWS, Den Haag
- 5 Directeur-Generaal Zorg VWS, Den Haag
- 6 Directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie VWS, Den Haag
- 7 Directeur Curatieve & Somatische Zorg VWS, Den Haag
- 8 Drs. J.J.M. van Dijk, Gezondheidsbeleid VWS, Den Haag
- 9-11 Drs. J. van der Zijpp, Directie Gehandicaptenbeleid VWS, Den Haag
- 12 Hoofdinspecteur Farmacie en Medische Technologie IGZ, Den Haag
- 13 Dr. A. van Sliedregt, IGZ, Den Haag
- 14 Dhr. J. Kraus, IGZ, Den Haag
- 15 Prof. dr. P.W. Serruys, Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- 16 Drs. E.G. Mast, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- 17 Drs. F. van Leeuwen, Medtronic Bakken Research Center, Maastricht
- 18 Drs. J. Mosterd, Medtronic Bakken Research Center, Maastricht
- 19 Drs. J. Pranger, Cardialysis, Rotterdam
- 20 Drs. D.M. Vijverberg, Cardialysis, Rotterdam
- 21 Drs. E.A. Stolk, Erasmus Universiteit Rotterdam
- 22 Drs. E. Goes, Erasmus Universiteit Rotterdam
- 23 Drs. G. Koopmans, Erasmus Universiteit Rotterdam
- 24 Dr. E. Boersma, Academisch Ziekenhuis Rotterdam
- 25 Drs. R. Huijskes, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- 26 Dr. A. Boer, College voor Zorgverzekeringen, Amstelveen
- 27 Nederlandse Vereniging voor Cardiologen, Utrecht
- 28 Nederlandse Hartstichting, Den Haag
- 29 Dhr. W.F. Hoogen Stoevenbeld, Prismant, Utrecht
- 30 Depot Nederlandse Publicaties en Nederlandse Bibliografie, Den Haag
- 31 Prof. dr. ir. D. Kromhout, directeur sector Volksgezondheidsonderzoek, RIVM
- 32 Dr. ir. G. de Mik, directeur sector Risico's, Milieu en Gezondheid, RIVM
- 33 Dr. ir. J.F. van Sonderen, hoofd LGM, RIVM
- 34 Dr. C. Wassenaar, LGM, RIVM
- 35 Drs. G.W.M. Peters-Volleberg, LGM, RIVM
- 36 Drs. A.R. van Halteren, LGM, RIVM
- 37 Secretariaat LGM, RIVM
- 38 Dr. R. Ruwaard, hoofd VTV, RIVM
- 39 Dr. J.A.M. van Oers, VTV, RIVM
- 40 Drs. L.J. Stokx, VTV, RIVM
- 41 Dr. H.G.M. Verkleij, VTV, RIVM
- 42 Drs. J. van den Berg-Jeths, VTV, RIVM

43	Drs. A.A. van der Veen, VTV, RIVM
44	Dr. H.F. Treurniet, VTV, RIVM
45	Drs. R.A. Verheij, VTV, RIVM
46	Prof. dr. G.A.M. van den Bos, hoofd CZO, RIVM
47-49	Auteurs
50	SBD/Voorlichting en Public Relations
51	Bureau Rapportenregistratie
52	Bibliotheek RIVM
53-67	Bureau Rapportenbeheer
68-100	Reserve exemplaren