

Uso de *stent* liberador de droga para el tratamiento de la reestenosis *intra*stent en la práctica diaria. Resultados de un centro de alto volumen de la Argentina

MARIANO ALBERTAL^{1,2}, FERNANDO CURA^{MTSAC, 1}, LUCIO T. PADILLA¹, JORGE THIERER^{MTSAC, 2, 3}, FERNANDO BOTTO^{MTSAC, 3}, MARCELO TRIV^{MTSAC, 3}, JORGE BELARD^{MTSAC, 1}

Recibido: 15/12/2006
Aceptado: 17/05/2007

Dirección para separatas:

Dr. Mariano Albertal
Servicio de Cardiología
Intervencionista
y Terapéuticas Endovasculares
Instituto Cardiovascular
de Buenos Aires,
Blanco Encalada 1543
(1428) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires.
e-mail: malbertal@fibertel.com.ar
Cel: 15-6371-9640

RESUMEN

Introducción

Los estudios aleatorizados han demostrado la superioridad del uso de los *stents* liberadores de droga (SL) sobre los *stents* convencionales (SC). La información en nuestro medio sobre el implante de SL en lesiones de tipo reestenosis *intra*stent (RIS) es escasa.

Objetivo

Comparar los resultados clínicos obtenidos en pacientes sometidos a implante de SL *versus* SC o angioplastia con balón (grupo convencional) en un centro de alto volumen de la Argentina.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a angioplastia electiva por RIS desde enero de 2002 hasta julio 2006 y se dividieron en dos grupos: grupo SL (n = 116) y grupo convencional (n = 102).

Resultados

No hubo diferencias en las características basales, excepto por una incidencia menor de infarto previo y una presentación mayor con síndrome coronario agudo en el grupo SL. En este grupo se observó un porcentaje mayor de lesiones difusas, con el resultado de un número superior de *stents* implantados ($1,1 \pm 0,3$ *versus* $0,5 \pm 0,4$; $p < 0,001$) y mayor longitud total del *stent* que en el grupo convencional ($35,5 \pm 16,5$ *versus* $9,9 \pm 7,6$ mm; $p < 0,001$). Se observó una tasa similar de muerte, infarto y revascularización de urgencia a los 30 días de seguimiento. En el seguimiento alejado, en el grupo SL hubo menos necesidad de nuevo procedimiento de revascularización (12,9% *versus* 24,5%; $p = 0,02$). No se observaron diferencias significativas en la tasa de muerte e infarto en el seguimiento alejado.

Conclusión

Los resultados del estudio sugieren que el uso de SL en un centro de alto volumen de la Argentina es seguro y eficaz, en comparación con las técnicas convencionales.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:243-248.

Palabras clave > Reestenosis coronaria - Stents - Angioplastia

Abreviaturas >

AAS	Aspirina	SC	<i>Stent</i> convencional
RIS	Reestenosis <i>intra</i> stent	SL	<i>Stent</i> liberador de droga
RVT	Revascularización del vaso tratado		

INTRODUCCIÓN

Por décadas, el desarrollo de reestenosis *intra*stent (RIS) ha sido la principal limitación del implante de endoprótesis intracoronaria. (1-3) Por fortuna, el advenimiento del *stent* liberador de drogas (SL) ha reducido drásticamente las tasas de RIS y de rein-

tervención luego de procedimientos percutáneos. (4-6) El tratamiento de la RIS de tipo difusa con angioplastia con balón, (7) con implante o no de *stent* convencional (SC) adicional, ha arrojado cifras elevadas de erreestenosis. La implementación de técnicas de ablación adyuvantes para el tratamiento percutáneo de RIS tampoco ha demostrado eficacia. (8-10) La apli-

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología Intervencionista y Terapéuticas Endovasculares, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Docencia e Investigación, Fundación Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

cación de braquiterapia local también posee múltiples limitaciones que hacen que su utilización en la práctica diaria resulte poco conveniente. (11-13) Por otro lado, el implante de SL ha mostrado resultados excelentes en registros multicéntricos (14-16) y estudios aleatorizados, (17, 18) por lo que emerge como la alternativa terapéutica ideal para el tratamiento de RIS.

El presente estudio se realizó con el objetivo de comunicar la experiencia de un centro de alto volumen en la Argentina en el tratamiento de la RIS con la utilización o no de SL.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma consecutiva 278 pacientes derivados a nuestro centro, entre enero de 2002 y julio de 2006, con evidencia angiográfica de RIS pasible de ser tratada en forma percutánea. La población incluida en el análisis se dividió en dos grupos: los pacientes sometidos a implante de uno o más SL (grupo SL) y los pacientes sometidos solamente a implante de SC o angioplastia con balón (grupo convencional). El empleo de SL, SC o balón dependió del criterio de cada operador (JAB, LTP, FC, MA).

La utilización de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se dejó a criterio del operador. Se definió éxito angiográfico a la obtención de una estenosis residual < 25% con un flujo TIMI III. La determinación seriada de enzimas no se realizó de manera sistemática, sino sólo en los casos con sospecha clínica o electrocardiográfica de isquemia miocárdica luego de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (complicación en el procedimiento, isquemia y/o síntomas). Todos los pacientes recibieron AAS además de una carga oral de clopidogrel de 300 a 600 mg antes del procedimiento. Luego del procedimiento, se les administró una combinación de 100 mg de aspirina de por vida y 75 mg de clopidogrel durante 1 o 6 meses según se hubiera implantado un SC o un SL, respectivamente.

Seguimiento clínico

El seguimiento clínico se efectuó en el 93% de los pacientes mediante una consulta clínica o telefónica entre los 6 y los 12 meses del procedimiento. Los pacientes fueron controlados por sus respectivos cardiólogos clínicos, quienes indicaron pruebas evocadoras de isquemia o coronariografía cuando lo consideraron oportuno.

Los eventos se clasificaron en:

1. Muerte.
2. Infarto de miocardio con onda Q, definido por la aparición de nuevas ondas Q en el ECG, precedidas o no de cuadro clínico sintomático, o sin onda Q, definido como síndrome coronario agudo asociado con elevación enzimática (más del doble del límite superior de la normalidad para la isoenzima MB de la creatinina [CK-MB]) sin la aparición ulterior de ondas Q en el ECG.
3. Trombosis:
 - a) *Confirmada*: todo síndrome coronario agudo con trombosis del *stent* confirmada por angiografía o anatomía patológica.
 - b) *Probable*: muerte de origen desconocido durante los primeros 30 días del procedimiento o cualquier infarto en el territorio del vaso tratado sin documentación angiográfica.
 - c) *Posible*: toda muerte de origen desconocido más allá de los 30 días.
4. Nueva revascularización del vaso tratado (RVT): se tomaron en cuenta sólo los nuevos procedimientos reali-

zados en la arteria tratada por RIS, siempre y cuando fuera dentro de los 5 mm proximales o distales al *stent* originalmente implantado. No se adjudicó como evento la necesidad de nueva revascularización de lesiones no RIS tratadas en el mismo procedimiento índice.

Estadística

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* de Student. Las variables categóricas se compararon con la prueba de chi cuadrado o con la prueba exacta de Fisher, según estuviera indicado. Se compararon todas las variables entre los dos grupos de pacientes: SL y convencional. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

Un total de 278 pacientes fueron tratados por RIS en nuestra institución (Figura 1, período 2002-2006). Sesenta pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente y 218 en forma percutánea: 116 con implante de SL (grupo SL) y 102 pacientes con estrategia convencional (37 con SC y 65 con angioplastia con balón) (Figura 1). Las características basales demográficas y angiográficas de los dos grupos se detallan en las Tablas 1 y 2. Hubo predominio del sexo masculino y alrededor de un 20% de diabéticos. Un tercio de los pacientes presentaron síndrome coronario agudo (Tabla 1). El grupo SL presentó infarto previo con menor frecuencia, mientras que la presentación con síndrome coronario agudo fue mayor que en el grupo SC (véase Tabla 1). No se observaron otras diferencias demográficas entre los grupos. Se halló una proporción significativamente superior de lesiones difusas en el grupo SL, en tanto que no se encontraron diferencias en cuanto a su localización en el árbol coronario (Figura 2) ni en el número de recurrencias previas (Tabla 2). El número y la longitud total de los *stents* utilizados fue mayor en el grupo SL (Tabla 2). En el grupo SL, 69 y 47 pacientes recibieron SL de sirolimus y paclitaxel, respectivamente (Figura 1). Cabe señalar que cada año el porcentaje de utilización de SL aumentó sensiblemente (Figura 3).

Un total de 19/218 pacientes (8,8%) presentaron lesiones en SL previamente implantados, el 63,2% fueron focales y el 36,8%, difusas. El 52,6% (10/19) fueron tratadas con técnicas convencionales y el 47,4% con otro SL. Requirieron RVT 3/19 (15,8%) pacientes.

Complicaciones en el procedimiento / hospitalización y los primeros 30 días

En los primeros 30 días luego del procedimiento, en el grupo SL se registraron una muerte de origen cardíaco y tres trombosis tempranas (2,5%), todas angiográficamente documentadas, luego del implante de SL de paclitaxel. Un paciente HIV positivo con una lesión de tronco distal que presentó trombosis durante el procedimiento sufrió muerte súbita el dé-

cimo día. Un segundo paciente sufrió trombosis al día siguiente del implante de dos SL con paclitaxel para el tratamiento de una lesión difusa en la bifurcación de la circunfleja, donde previamente se habían implan-

tado dos SC. El tercer paciente presentó trombosis trece días luego del tratamiento de una lesión difusa en la DA. Cabe destacar que este último discontinuó precozmente ambos tratamientos antiplaquetarios.

En el grupo convencional no hubo muertes ni casos de trombosis.

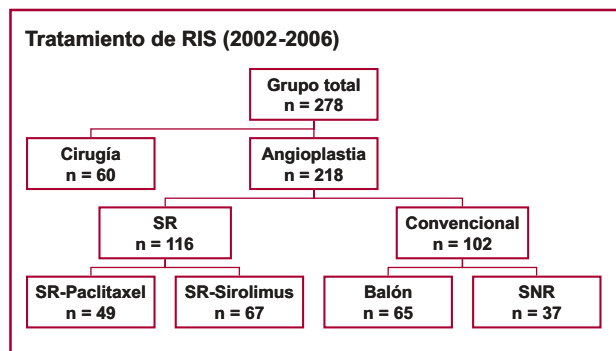


Fig. 1. Diagrama del estudio.

Seguimiento clínico

En el seguimiento clínico alejado (mediana 457 días, rango intercuartil 360-831 días), en el grupo SL hubo dos muertes de causas no cardíacas (una por enfermedad pulmonar obstructiva crónica terminal y otra asociada con cáncer de pulmón con metástasis) y una muerte de causa cardíaca (paciente con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca en clase funcional III, que sufrió muerte súbita 910 días luego del implante de SL de paclitaxel, sin uso de clopidogrel desde el tercer mes posintervención). En el grupo convencional se detectaron tres muertes, dos de origen no car-

Tabla 1. Características basales de los dos grupos

	Total (n = 218)	Grupo SL (n = 116)	Grupo convencional (n = 102)
Edad (años)	62 ± 11	61 ± 11	61 ± 12
Sexo masculino (%)	86	87,3	84
Diabetes mellitus (%)	19,2	19,5	18,8
Tabaquismo (%)	41,3	40,5	42,2
Infarto de miocardio previo (%)	36,6	28,4	47,6**
Cirugía coronaria previa (%)	22,7	18	28,9
Síndrome coronario agudo (%)	30,3	29,3	13,4***
Días desde el procedimiento*	210	190	210

Las variables continuas se expresan como media ± DE. * en mediana; ** p = 0,004; *** p = 0,005.

Tabla 2. Características angiográficas de ambos grupos

	Total (n = 218)	SL (n = 116)	Convencional (n = 102)
Patrón de RIS (%)*			
Focal	29,4	12,1	49
Difusa no oclusiva	55	70,7	37,3
Difusa oclusiva	15,6	17,2	13,7
Tipo de <i>stent</i> con RIS (%) SC/SLS/SLP	91,2/6,5/2,3	91,4/7/0,9	90/6/4
Primera RIS (%)	79,8	83,9	82,5
Ostial (%)	13,3	11,5	16,2
Bifurcación (%)	10,4	7,9	13,4
Difusas (longitud > 20 mm)	21,6	22,4	20,6
Longitud de la lesión (mm)	18 ± 7	18 ± 8	18 ± 8
Vaso pequeño (diámetro ≤ 2,5 mm)	15,4	14,7	16,4
Diámetro de referencia (mm)	3,11 ± 0,5	3,12 ± 0,52	3,07 ± 0,43
Diámetro de estenosis basal (%)	81 ± 15	80 ± 16	82 ± 17
Diámetro de estenosis final (%)	3,9 ± 1,6	4,7 ± 1,6	2,7 ± 1,7
Numero total <i>stent</i> *, †	0,9 ± 0,7	1,1 ± 0,3	0,5 ± 0,4
Longitud total *, †	24,1 ± 20,3	35,5 ± 16,5	9,9 ± 7,6

* Por lesión tratada; † p < 0,001. SLS y SLP: SL con sirolimus y paclitaxel, respectivamente.

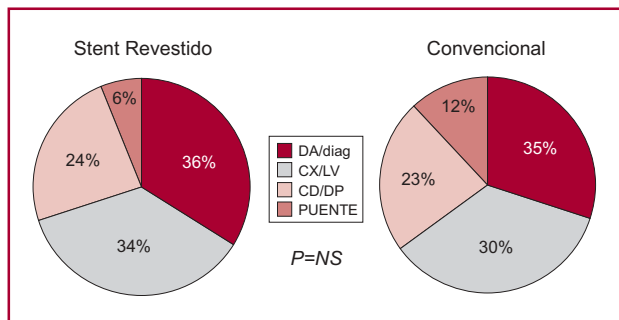


Fig. 2. Tratamiento de la RIS según su localización en el árbol coronario.

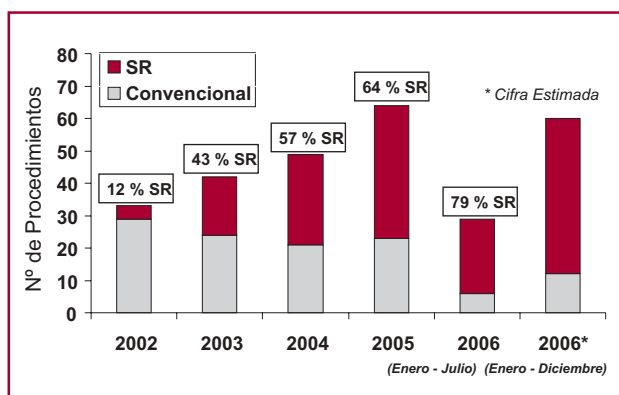


Fig. 3. Tendencia anual de tratamiento percutáneo de RIS según la estrategia utilizada.

diaco (una por accidente cerebrovascular hemorrágico y la otra por sepsis) y una de origen desconocido.

Un total de 15 pacientes del grupo SL requirieron RVT (12,9%), 6 de tipo quirúrgico y 9 percutáneos (11 y 4, respectivamente, habían recibido implante de SL de sirolimus y de paclitaxel).

En el grupo convencional, 25 (24,5%) pacientes necesitaron RVT (Figura 4A; $p < 0,02$ versus grupo SL), 9 quirúrgicas y 16 percutáneas.

La tasa acumulada de eventos cardíacos mayores (muerte, infarto no fatal y RVT) fue significativamente menor en el grupo SL (Figura 4B). La tasa de eventos cardíacos mayores no fue diferente en los dos tipos de SL (16,7 y 16,3% para el SL de sirolimus y de paclitaxel, respectivamente).

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, el implante de SL para el tratamiento de la RIS resultó una técnica segura y eficaz, que arrojó tasas bajas de reintervención. Estos resultados fueron superiores a los encontrados en el grupo convencional, un hallazgo que resulta alentador teniendo en cuenta que se observó un porcentaje mayor de lesiones difusas en el grupo SL que en el

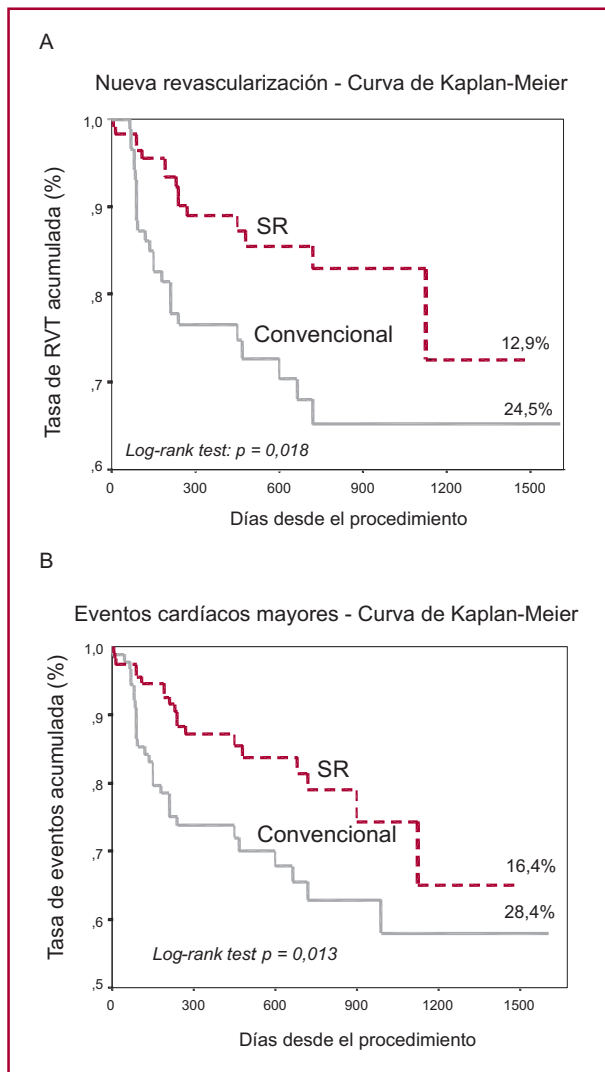


Fig. 4. Curvas de supervivencia libre de nuevas revascularizaciones (A) y libre de eventos cardíacos mayores (B).

convencional (Tabla 2). Además, nuestra tasa de reintervención del 12,9% es comparable a las obtenidas en varios estudios aleatorizados (ISAR-DESIRE [17] 13,5%; TAXUS V ISR [18] 11,5%; RIBS II [19] 10,5%, SISR 10,8%) y registros internacionales (ISR II [20] 17%, Airolidi y colaboradores [21] 15,5%, RESEARCH [22] 18,6%, TROPICAL 7,4%).

El desarrollo de RIS representa una limitación importante de los SC. El empleo de SL reduce sensiblemente la tasa de RIS, pero no la elimina por completo. Por ejemplo, en los Estados Unidos, más de un millón de pacientes fueron tratados con SL en el año 2005 y se estima que alrededor de 100.000 presentaron RIS. Varios mecanismos se han relacionado con el fenómeno de la RIS luego del implante de SL (infraexpansión del *stent*, distribución desigual de la droga antiproliferativa, fractura del *stent*, lesión periSL, hipersensibilidad al polímero o fracaso de la

droga). En nuestra experiencia, 19 casos ocurrieron luego del implante de SL y se observó una recurrencia del 15,8%. Esta tasa de RVT fue similar a la comunicada en el registro RESEARCH (23) (18,2%) y por Cosgrave y colaboradores (24) (18,2%), donde los pacientes fueron tratados con el mismo SL u otro. En una comunicación reciente de Lee y colaboradores, (25) 150 pacientes que presentaron RIS luego del implante de SL de sirolimus fueron tratados con SL de paclitaxel y se evidenció una recurrencia del 8,7%. Estos resultados sugieren que la recurrencia en este subgrupo de pacientes no es significativamente mayor que la esperada luego del implante de un *stent* convencional.

Una de las terapias adyuvantes más evaluadas en el abordaje de la RIS ha sido la eliminación o ablación del tejido miointimal. Lamentablemente, la utilización de dispositivos de ablación (balón cortante o *cutting-balloon* [26] o el aterótomo tanto rotacional como direccional [27]) no ha reducido significativamente la recurrencia de este tipo de lesiones. Por otro lado, la aplicación de braquiterapia por catéter intracoronario ha demostrado un potente efecto inhibitorio de la proliferación miointimal, que reduce la recurrencia de RIS. (28) No obstante, es una técnica poco práctica y costo-efectiva, se asocia con efectos adversos locales y su efecto inhibitorio suele desvanecerse con el paso del tiempo. En cambio, el implante de SL resulta más práctico que la braquiterapia y posee un efecto sostenido. Recientemente, varios investigadores han ratificado su superioridad sobre la angioplastia con balón con braquiterapia adyuvante o sin ésta. (18) Sin embargo, a diferencia de los estudios aleatorizados, el tratamiento percutáneo en el mundo real se asocia con una amplia gama de indicaciones de implante y su seguimiento suele ser clínico. Nuestro registro representa la experiencia de un centro de alto volumen de la Argentina, en la que hemos reproducido los resultados de estudios multicéntricos, lo cual confirma, en nuestro medio, la seguridad y la eficacia del SL en este tipo de lesiones complejas.

Al igual que en nuestro estudio, varios investigadores han comunicado una tasa elevada de trombosis durante el tratamiento con SL de lesiones complejas. En nuestro estudio, los eventos trombóticos ocurrieron sólo en pacientes a los que se les implantó SL de paclitaxel. Sin embargo, estos eventos podrían atribuirse, en dos pacientes, a la presencia de una combinación que en el registro RESEARCH (26) resultó un fuerte predictor de trombosis: lesión en la bifurcación en el contexto de un síndrome coronario agudo, mientras que en el tercer caso de trombosis temprana (día 13), el paciente suspendió ambos antiagregantes plaquetarios luego del alta sanatorial. (29, 30)

No hubo diferencias entre los dos tipos de SL en relación con la tasa de RVT o eventos cardíacos mayores. Estos resultados parecerían contraponerse a los

del estudio aleatorizado ISAR-DESIRE, (17) donde el SL de sirolimus resultó superior al SL de paclitaxel (RVT 8% *versus* 19%; $p = 0,02$). A pesar de estos hallazgos, aún no existe consenso sobre la superioridad clínica del SL de sirolimus.

Limitaciones

Es necesario señalar que nuestro estudio no fue aleatorizado y podrían existir diferencias no observadas en favor del grupo SL. Sin embargo, la mayor complejidad de las lesiones sugeriría lo contrario.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento de la RIS con SL en un centro de alto volumen en la Argentina es seguro y más eficaz que la técnica convencional.

SUMMARY

Use of the Drug Eluting Stent in the Daily Practice for the Treatment of Intrastent Restenosis. Results from a High Enrolling Center in Argentina

Introduction

Randomized studies have shown the superiority of the use of drug eluting stents (DES) over conventional stents (CS). Information on DES implantation in intrastent restenosis (ISR) is scarce in our country.

Objective

To compare the clinical results obtained in patients that underwent DES implantation versus CS or balloon angioplasty (conventional group) in a high enrolling center in Argentina.

Material and Methods

All patients that underwent elective angioplasty due to ISR were enrolled from January 2002 through July 2006 and were divided into two groups: DES group (n= 116) and conventional group (n= 102).

Results

There were no differences in baseline characteristics, except for a decreased incidence in previous infarction and an increased presence of acute coronary syndrome in the DES group. In the DES group a higher percentage of diffuse lesions was observed, resulting in a higher number of implanted *stents* (1.1 ± 0.3 *versus* 0.5 ± 0.4 ; $p < 0.001$) and increased total *stent* length than in the conventional group (35.5 ± 16.5 *versus* $9.9 \pm 7,6$ mm; $p < 0.001$). A similar death, infarction and emergency revascularization rates were observed after 30 days of follow up. During the late follow up, there were less need of new revascularization procedures in the DES group (12.9% *versus* 24.5%; $p = 0.02$). No significant differences were observed in the death and infarct rates during the late follow up period.

Conclusion

The results of the study suggest that the use of DES in a high enrolling center in Argentina is safe and effective compared to other conventional techniques.

Key words > Coronary Restenosis - Stents - Angioplasty

BIBLIOGRAFÍA

1. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, 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.
2. Savage MP, Fischman DL, Rake R, Leon MB, Schatz RA, Penn I, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:307-11.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, 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;331:489-95.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
6. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109:1942-7.
7. Alfonso F, Auge JM, Zueco J, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Hernandez JM, et al. Long-term results (three to five years) of the Restenosis Intrastent: Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:756-60.
8. Dahm JB. Excimer laser coronary angioplasty (ELCA) for diffuse in-stent restenosis: beneficial long-term results after sufficient debulking with a lesion-specific approach using various laser catheters. *Lasers Med Sci* 2001;16:84-9.
9. Dietz U, Rupprecht HJ, de Belder MA, Wijns W, Quarles van Ufford MA, Klues HG, et al. Angiographic analysis of the angioplasty versus rotational atherectomy for the treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Am J Cardiol* 2002;90:843-7.
10. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Waksman R, Abizaid A, Satler LF, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty versus rotational atherectomy: comparative mechanisms and results. *Circulation* 2000;101:2484-9.
11. Costa MA, Sabaté M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Ligthart JM, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999;100:789-92.
12. Kay IP, Sabate M, Van Langenhove G, Costa MA, Wardeh AJ, Gijzel AL, et al. Outcome from balloon induced coronary artery dissection after intracoronary beta radiation. *Heart* 2000;83:332-7.
13. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000;101:2467-71.
14. Barragan P, Roquebert PO, Commeau P, Bouvier JL, Comet B, Macaluso G. The Siro-ISR registry: treatment of intra-stent restenosis with the sirolimus stent in the real world. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53:45s-46s.
15. Liistro F, Fineschi M, Angioli P, Sinicropi G, Falsini G, Gori T, et al. Effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis: the TRUE (Tuscany Registry of Sirolimus for Unselected In-Stent Restenosis) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:270-5.
16. Feres F, Munoz JS, Abizaid A, Albertal M, Mintz GS, Staico R, et al. Comparison between sirolimus-eluting stents and intracoronary catheter-based beta radiation for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2005;96:1656-62.
17. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
18. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295:1253-63.
19. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2152-60.
20. Commeau P, Barragan PT, Roquebert PO, Simeoni JB. ISR II study: a long-term evaluation of sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with in-stent restenotic native coronary artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:158-62.
21. Airolidi F, Briguori C, Iakovou I, Stankovic G, Biondi-Zoccai G, Carlino M, et al. Comparison of sirolimus versus paclitaxel eluting stents for treatment of coronary in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2006;97:1182-7.
22. Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA, Hoyer A, Degertekin M, Tanabe K, et al. Routine sirolimus eluting stent implantation for unselected in-stent restenosis: insights from the rapamycin eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Heart* 2004;90:1183-8.
23. Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoyer A, Ong AT, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004;109:2500-2.
24. Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, Biondi-Zoccai GG, Babic R, Airolidi F, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: The same or a different stent. *Am Heart J* 2007;153:447-9.
25. Lee SS, Price MJ, Wong GB, Valencia R, Damani S, Sawhney N, et al. Early- and medium-term outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation for sirolimus-eluting stent failure. *Am J Cardiol* 2006;98:1345-8.
26. Braun P, Stroh E, Heinrich KW. Rotablator versus cutting balloon for the treatment of long in-stent restenoses. *J Invasive Cardiol* 2002;14:291-6.
27. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
28. Hoyer A, Iakovou I, Ge L, van Mieghem CA, Ong AT, Cosgrave J, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1949-58.
29. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
30. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-53.