

Tratamiento de la reestenosis de *stents* liberadores de paclitaxel mediante implantación de *stents* liberadores de sirolimus. Resultados angiográficos y clínicos

Robert Byrne, Raisuke Iijima, Julinda Mehilli, Jürgen Pache, Stefanie Schulz, Albert Schömig y Adnan Kastrati

Deutsches Herzzentrum München y 1 Medizinische Klinik rechts der Isar. Technische Universität. Múnich. Alemania.

Introducción y objetivos. El tratamiento óptimo de la reestenosis de los *stents* liberadores de fármacos continúa sin estar claro. Hemos investigado los resultados clínicos y angiográficos obtenidos en pacientes que presentaron reestenosis de *stents* liberadores de paclitaxel y fueron tratados con la implantación de *stents* liberadores de sirolimus.

Métodos. La estrategia predominante en nuestro centro consistió en tratar a los pacientes que presentaban una reestenosis de un *stent* liberador de paclitaxel mediante la implantación de un *stent* liberador de sirolimus. Se incluyó en este estudio a todos los pacientes tratados de esta forma y se recogieron los datos de forma prospectiva. Se programó un seguimiento angiográfico sistemático a los 6-8 meses de la intervención. La reestenosis angiográfica se definió como una reestenosis $\geq 50\%$ del diámetro en el área del segmento. Se realizó un seguimiento clínico durante un período de hasta 2 años. Los eventos adversos cardíacos mayores se definieron como muerte, infarto de miocardio o revascularización de la lesión diana.

Resultados. Formaron la cohorte de este estudio 43 pacientes consecutivos. En la situación basal, se observó un patrón focal de reestenosis en 33 (76,7%) pacientes, mientras que hubo una reestenosis difusa en los 10 (23,3%) casos restantes. Se dispuso de datos de seguimiento angiográfico en 36 (83%). Se produjo reestenosis binaria en 6 (16,7%) pacientes; la pérdida tardía de la luz del *stent* fue de $0,32 \pm 0,54$ mm. A los 2 años, se habían realizado revascularizaciones de la lesión diana o se habían producido eventos adversos cardíacos mayores en 7 (16,3%) y 11 (25,8%) pacientes respectivamente.

Conclusiones. La implantación de *stents* liberadores de sirolimus como tratamiento del fallo de los *stents* liberadores de paclitaxel es una estrategia terapéutica factible que se relaciona con una prevención duradera de la reestenosis recurrente. A 2 años, las tasas de revascularización y de eventos adversos cardíacos mayores son significativas aunque aceptables en una cohorte de pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: Reestenosis. *Stents* liberadores de fármacos. Angiografía coronaria. Estudios de seguimiento.

Treatment of Paclitaxel-Eluting Stent Restenosis With Sirolimus-Eluting Stent Implantation — Angiographic and Clinical Outcomes

Introduction and objectives. The best way to treat drug-eluting stent restenosis remains unclear. The aim of this study was to investigate clinical and angiographic outcomes in patients who presented with paclitaxel-eluting stent restenosis and were treated by sirolimus-eluting stent implantation.

Methods. The main strategy adopted at our center for the treatment of patients with paclitaxel-eluting stent restenosis was the implantation of sirolimus-eluting stents. This study included all patients treated in this manner, and data were collected prospectively. Routine angiographic follow-up was scheduled at 6-8 months after the intervention. Angiographic restenosis was defined as a restenosis $\geq 50\%$ of the diameter in the segment zone. Clinical follow-up was continued for up to 2 years. The major adverse cardiac events monitored were death, myocardial infarction and target lesion revascularization.

Results. The study cohort comprised 43 consecutive patients. At baseline, 33 (76.7%) had focal restenosis, while the remaining 10 (23.3%) had diffuse restenosis. Angiographic follow-up data were available for 36 (83%) patients. Binary restenosis occurred in 6 (16.7%), and in-stent late luminal loss was 0.32 ± 0.54 mm. At 2 years, target lesion revascularization had been carried out in 7 (16.3%) patients, while major adverse cardiac events had occurred in 11 (25.8%).

Conclusions. Implantation of a sirolimus-eluting stent as treatment for paclitaxel-eluting stent failure is a viable therapeutic strategy that was associated in this study with

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1120-2

Robert Byrne disfruta de una beca de formación del Irish Board for Training in Cardiovascular Medicine, financiada por A. Menarini Pharmaceuticals (Irlanda).

Correspondencia: R. Byrne, MB MRCP.
ISAR Research Centre.
Lazarettstrasse 36. D-80636 München. Alemania.
Correo electrónico: byrne@dhm.mhn.de

Recibido el 5 de febrero de 2008.
Aceptado para su publicación el 9 de junio de 2008.

the durable prevention of recurrent restenosis. The 2-year revascularization and major adverse cardiac event rates were high, though they were acceptable for a cohort of such high-risk patients.

Key words: *Restenosis. Drug-eluting stent. Coronary angiography. Follow-up study.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

MACE: eventos adversos cardiacos mayores.

RLD: revascularización de la lesión diana.

SLF: *stents* liberadores de fármacos.

SLP: *stents* liberadores de paclitaxel.

SLS: *stents* liberadores de sirolimus.

SMSR: *stents* metálicos sin recubrimiento.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo del tratamiento con *stents* liberadores de fármacos (SLF) ha aportado una reducción significativa de las reestenosis angiográficas en el *stent* y de las revascularizaciones de la lesión diana clínica en comparación con las intervenciones percutáneas en las que se utilizan *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR)^{1,2}. Los estudios iniciales realizados con SLF describieron tasas de reintervención < 10%^{3,4}, si bien con el paso del tiempo se ha puesto de relieve que los pacientes con patrones de enfermedad más complejos y los pacientes del ámbito clínico real tienen unas tasas de reestenosis significativamente superiores⁵⁻¹¹. Por otra parte, la adopción generalizada de la implantación de SLF ha conducido a que un número de pacientes considerable, en términos absolutos, presente reestenosis de SLF; esa cifra puede ser de unos 200.000 casos al año tan sólo en Estados Unidos. Por consiguiente, la magnitud de esta entidad clínica es considerable y su tratamiento óptimo continúa siendo un verdadero reto, en especial en los pacientes que presentan una reestenosis con un patrón difuso.

Los datos de ensayos recientes indican que la implantación de un SLF parece ser superior a la braquiterapia intravascular, al menos por lo que se refiere a la reestenosis de SMSR^{12,13}. En las descripciones de casos de reestenosis de SLF, continúa sin estar claro si la adopción de una estrategia basada en el empleo de un tipo de SLF diferente del implantado inicialmente (el denominado tratamiento con SLF «hétero») es superior al tratamiento con el mismo tipo de SLF (el denominado tratamiento con SLF «homo») ¹⁴⁻¹⁷. Se ha demostrado que los *stents* liberadores de sirolimus (SLS) aportan unos resultados angiográficos y clínicos superiores a los de los *stents* liberadores de paclitaxel (SLP) en diversos subgrupos de pacientes con caracte-

rísticas clínicas de alto riesgo, como los que presentan reestenosis en *stents* metálicos sin recubrimiento^{2,18-23}. Así pues, hemos estudiado los resultados angiográficos y clínicos de pacientes con reestenosis de SLP tratados exclusivamente con SLS.

MÉTODOS

Población en estudio

En octubre de 2004, nuestro centro adoptó una política de empleo de SLS (*stent* Cypher) como dispositivo de elección en los pacientes que presentaban un fracaso terapéutico con un SLP (*stent* Taxus). Los pacientes a los que se aplicó este tratamiento entre octubre de 2004 y julio de 2005 fueron incluidos en el presente estudio. Los criterios de inclusión fueron la reestenosis en el *stent*, definida como la reaparición de un estrechamiento de un 50% o más de la luz en el segmento tratado con el *stent* o en un segmento de 5 mm proximal o distal al extremo del *stent*, y la presencia de signos o síntomas de isquemia recurrente o una estenosis de un 70% o más del diámetro. Se excluyó a los pacientes con una trombosis aguda del *stent* como causa de la reestenosis luminal. La complejidad de las lesiones reestenóticas se clasificó según el método descrito por Mehran et al²⁴. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para los procedimientos del estudio y posterior obtención y análisis de los datos con fines de investigación. Se prescribió a los pacientes clopidogrel tras la intervención durante un mínimo de 1 año. El seguimiento clínico se realizó tras 1, 6, 12 y 24 meses. Se indicó a todos los pacientes que regresaran para una angiografía coronaria a los 5-8 meses del tratamiento de la reestenosis en el *stent*.

Evaluación cuantitativa de la angiografía coronaria y definiciones

Las angiografías coronarias basal, post-intervención y de seguimiento se almacenaron de forma digital y fueron analizadas luego en el laboratorio central de angiografía cuantitativa (Deutsches Herzzentrum München) con el empleo de un sistema automático de detección de bordes (CMS versión 6.0, Medis Medical Imaging Systems) por dos experimentados observadores independientes, que no tenían información sobre la implantación del *stent* inicial ni sobre el *stent* utilizado después en el tratamiento de la lesión de reestenosis. Todas las determinaciones se realizaron mediante cineangiografías obtenidas tras la administración intracoronaria de nitroglicerina. En todos los casos se utilizó la misma proyección de peor visualización. Se utilizó para el calibrado la punta de un catéter sin adelgazamiento, relleno de contraste. Los parámetros cuantitativos medidos fueron el diámetro de referencia

del vaso, el diámetro mínimo de la luz antes y después de la intervención, el diámetro de la estenosis y la pérdida tardía de luz (diferencia entre el diámetro luminal mínimo al final de la intervención y el diámetro luminal mínimo en el seguimiento). Se realizó, además, un análisis cuantitativo del área del «segmento», que incluía el segmento en que se implantaba el *stent* y un margen proximal y distal de 5 mm respecto a éste. Se consideró que la intervención había tenido éxito si la estenosis residual era < 30%, con un flujo de grado TIMI 3. Las reestenosis angiográficas binarias se definieron como una estenosis $\geq 50\%$ del diámetro en el área del segmento. La revascularización de la lesión diana (RLD; reestenosis clínica) se definió como cualquier intervención de revascularización, percutánea o quirúrgica, realizada sobre la lesión diana y acompañada de signos o síntomas de isquemia. Los eventos adversos cardíacos mayores (MACE) durante el seguimiento se definieron como muerte, infarto de miocardio o revascularización de la lesión diana.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron en forma de media \pm desviación estándar y las variables discretas, en forma de número absoluto (porcentaje). Los análisis se llevaron a cabo con el programa informático de estadística S-Plus (Mathsoft Inc., Seattle, Washington, Estados Unidos).

RESULTADOS

Entre octubre de 2004 y julio de 2005, identificamos a 43 pacientes consecutivos (43 lesiones) con reestenosis en *stents* de tipo SLP que fueron tratados con una revascularización por causas clínicas, utilizando una implantación de SLS. En la tabla 1 se indican las características basales de los pacientes y sus correspondientes características angiográficas. La mayoría de los pacientes presentaban una enfermedad coronaria compleja multivaso. Tal como se preveía, hubo una proporción significativa de pacientes con diabetes (34,8%). Aproximadamente una cuarta parte de las lesiones afectaba a una bifurcación coronaria. Se observó un patrón focal de la reestenosis en 33 (76,7%) lesiones, mientras que hubo una reestenosis difusa en el resto (estenosis difusa en el *stent*, 8 [19%]; estenosis difusa distal al *stent*, 1 [2%]; estenosis difusa oclusiva, 1 [2%]). Hubo un 100% de éxitos de las intervenciones. En la tabla 2 se indican las características de las intervenciones practicadas. Las complicaciones precoces fueron escasas; sólo hubo 1 muerte en un plazo de 30 días.

Se dispuso de seguimiento angiográfico en 36 (83,7%) pacientes. Se observó reestenosis binaria en 6 (16,7%). En la tabla 2 se presentan los resultados de un análisis cuantitativo de la angiografía coronaria en

TABLA 1. Características clínicas y angiográficas basales

Pacientes, n	43
Edad (años)	67,1 \pm 9,2
Varones	26 (60)
Peso (kg)	73,8 \pm 11
Talla (cm)	167,7 \pm 9,1
Diabetes	15 (34,8%)
Requiere insulina	6
Medicación oral	7
Hipertensión	33 (76,7)
Fumadores actuales	3 (6,9)
Hipercolesterolemia	33 (76,7)
Infarto de miocardio previo	15 (34,8)
Cirugía de <i>bypass</i> coronario previa	9 (20,1)
Síndrome coronario agudo	8 (18,6)
Enfermedad de múltiples vasos	36 (83,7)
Fracción de eyección (%)	58,7 \pm 10,5
Arteria coronaria diana	
Principal izquierda	2 (5)
Descendente anterior izquierda	24 (56)
Circunfleja izquierda	7 (16)
Coronaria derecha	10 (23)
Clasificación de Mehran basal	
Tipo IB (borde, focal)	9 (21)
Tipo IC (cuerpo, focal)	22 (51)
Tipo ID (multifocal)	2 (5)
Tipo II (difusa)	8 (19)
Tipo III (proliferativa)	1 (2)
Tipo IV (oclusiva)	1 (2)
De ostium	5 (11,6)
De bifurcación	11 (25,8)
Tamaño vascular (mm)	2,56 \pm 0,4
Longitud de lesión (mm)	11,8 \pm 6,6
DLM antes de la intervención (mm)	1,05 \pm 0,5
Estenosis del diámetro antes de la intervención (%)	59,5 \pm 16,6

DLM: diámetro luminal mínimo.

Los datos expresan n (%) y media \pm desviación estándar.

TABLA 2. Características de la intervención y seguimiento angiográfico

Lesiones tratadas, n	43
Basal	
Antes de dilatación	40 (93)
Flujo TIMI 3 después de la intervención	43 (100)
DLM tras implantación de <i>stent</i> (mm)	2,45 \pm 0,36
Estenosis residual tras implantación de <i>stent</i> (%)	8,09 \pm 5,3
Diámetro máximo de balón (mm)	2,95 \pm 0,42
Presión de hinchado máxima de balón (mm)	15,79 \pm 3,07
Relación balón/vaso	1,16 \pm 0,09
Número de <i>stents</i> por paciente	1,02 \pm 0,15
Seguimiento a los 6-8-meses	
DLM en el <i>stent</i> (mm)	2,14 \pm 0,7
Estenosis del diámetro en el <i>stent</i> (%)	21,66 \pm 21,65
DLM en el segmento (mm)	1,74 \pm 0,6
Estenosis del diámetro, en el segmento (%)	36,50 \pm 18,03
LLL en el <i>stent</i> (mm)	0,32 \pm 0,54
LLL en el segmento (mm)	0,36 \pm 0,54

DLM: diámetro luminal mínimo.

Los datos expresan media \pm desviación estándar o n (%).

TABLA 3. Resultados clínicos a los 30 días y a los 2 años

	30 días	2 años
Oclusión del vaso	0	1 (2,3)
Infarto de miocardio	0	3 (7)
Infarto de miocardio con onda Q	0	2 (4,7)
Muerte	1 (2,3)	2 (4,7)
Muerte o infarto de miocardio	1 (2,3)	5 (11,6)
Cirugía de <i>bypass</i> coronario	0	2 (4,7)
Nueva ICP	0	5 (11,6)
RLD	0	7 (16,3)
Total de MACE	1 (2,3)	11 (25,8)

ICP: intervención coronaria percutánea; MACE: eventos adversos cardíacos mayores; RLD: revascularización de lesión diana. Los datos se presentan como n (%).

el seguimiento realizado a los 6 meses. La pérdida luminal tardía en el *stent* fue de $0,32 \pm 0,54$ mm. Se dispuso de datos sobre la evolución clínica a los 30 días y a los 2 años de todos los pacientes, tal como se presenta en la tabla 3. Se produjeron 2 fallecimientos durante el período de seguimiento. En 5 (11,6%) pacientes fue necesario repetir la revascularización percutánea del segmento tratado con *stent* y en 2 (4,7%) se practicó después una intervención quirúrgica de *bypass* coronario, con lo que la tasa total de RLD fue del 16,3%. A los 2 años, un 74,2% de los pacientes continuaban sin presentar ningún MACE (fig. 1).

DISCUSIÓN

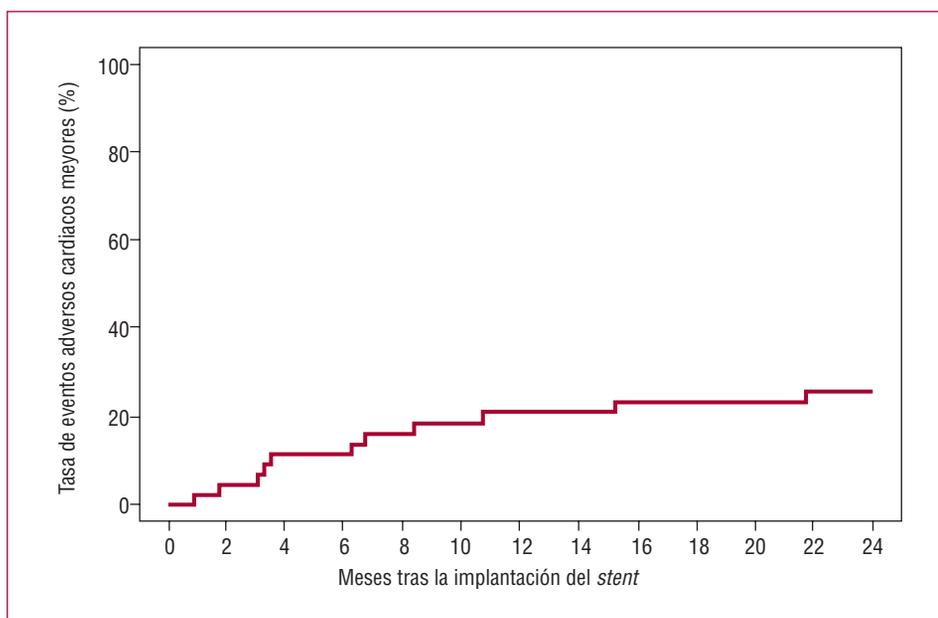
Los resultados más destacados de este estudio son: a) el tratamiento de la reestenosis de un SLP mediante

un SLS es factible y la implantación de un segundo SLF diferente del primero no se asocia a indicio alguno de efectos nocivos; b) la ganancia luminal se preserva bien en la nueva exploración angiográfica, y c) las tasas de RLD y MACE a los 2 años continúan siendo significativas.

Los datos publicados sobre muchos aspectos relativos al tratamiento más apropiado de los fracasos terapéuticos de los SLF continúan siendo escasos²⁵. Aunque la investigación previa ha puesto de relieve que en los fracasos terapéuticos de SMSR la implantación de SLF da mejores resultados que la angioplastia con balón^{18,26} y que la braquiterapia intravascular^{12,13}, no está claro que los resultados obtenidos en el tratamiento de las reestenosis de SMSR puedan extrapolarse al tratamiento de los fracasos terapéuticos de los SLF. Si examinamos los mecanismos que se han propuesto para explicar la superioridad de los SLF respecto a la braquiterapia en ensayos recientes realizados en pacientes con reestenosis en un *stent*^{12,13} (mayor ganancia aguda inicial, preservación tardía comparable de la ganancia obtenida y atenuación del efecto de reestenosis del borde asociado a la radiación), parece razonable un enfoque terapéutico basado en el empleo de otro SLF, al menos inicialmente, para tratar la reestenosis de un SLF. En la actualidad no hay datos que respalden la superioridad de un *stent* liberador de un fármaco sobre otro en esta población, ni que una estrategia de uso del mismo SLF, es decir, «homo», sea mejor que usar un SLF diferente, es decir, «hétero»¹⁵⁻¹⁷.

Nuestro estudio tiene unas características únicas en cuanto a la presentación de los resultados en pacientes a los que se aplica un tratamiento estandarizado preespecificado (es decir, la implantación de un SLS) para

Fig. 1. Tasa acumulativa de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) a los 2 años. Los MACE se definen como muerte, infarto de miocardio o revascularización del vaso diana.



la reestenosis de un SLF, y por la inclusión de un porcentaje elevado de pacientes con un seguimiento angiográfico. A este respecto, es de destacar la tasa relativamente baja de reestenosis angiográfica observada (16,7%). A pesar de unos tamaños del vaso de referencia similares o mayores tras la intervención, Lemos et al¹⁴ y Cosgrave et al¹⁶ describieron unas tasas de reestenosis binarias del 42 y el 26,4%, respectivamente, en grupos de pacientes que parecían estar bien igualados en cuanto a la complejidad de la enfermedad. El primero de estos grupos de investigación describe también una pérdida tardía de luz que se aproxima a la observada en la época de los SMSR. En ambos estudios, los pacientes con reestenosis fueron tratados con SLP o con SLS y no se indican los resultados obtenidos con cada dispositivo de manera específica. Cabe argumentar que las tasas más altas de reestenosis recurrente puedan deberse a una dilución del efecto del tratamiento con SLF como consecuencia de la inclusión de SLP y SLS en los protocolos de tratamiento y, por consiguiente, que las diferencias de eficacia en la reestenosis específicas de cada dispositivo puedan ser de especial importancia en este grupo de pacientes complejos. Esto puede interpretarse como una confirmación del concepto central de la intervención coronaria percutánea en la época de los SLF, es decir, que la persistencia de los resultados de la intervención está relacionada tanto con la optimización de la ganancia aguda en la intervención como con la reducción al mínimo de la pérdida tardía (p. ej., el uso de SLS), independientemente de que se trate de lesiones de novo o lesiones de reestenosis^{27,28}.

Por otra parte, nuestro estudio resalta nuevamente que la revascularización percutánea de una reestenosis de un SLF se continúa asociando a unas tasas relativamente elevadas de MACE y RLD a los 2 años (el 25,8 y el 16,3% respectivamente), si bien esto puede considerarse aceptable en pacientes de una cohorte de alto riesgo, con una complejidad de la enfermedad coronaria que causa dificultades. Esto concuerda con las observaciones que indican que las reestenosis en un *stent*, a diferencia de las reestenosis aparecidas tras una angioplastia, no son un proceso benigno y pueden asociarse a una mala evolución a medio plazo^{26,29}. Es interesante señalar que estos episodios se produjeron de manera progresiva durante el periodo de seguimiento, sin que hubiera ningún indicio claro de influencia de la repetición de la angiografía a los 6-8 meses que exigía el protocolo. Debe señalarse que estas cifras son más altas que las tasas descritas con el empleo de un SLS para tratar la reestenosis de un SMSR en nuestro centro¹⁸ (el 11 y el 8% respectivamente) a pesar de una complejidad de la enfermedad aparentemente similar (patrón difuso de reestenosis en un 40%; tamaño del vaso, mediana [rango intercuartílico], 2,6 [2,23-2,93] mm; longitud de la lesión, mediana [rango intercuartílico], 12,4 [7,9-18,3] mm). Aunque la validez de las

comparaciones se ve limitada por el bajo número de casos y los 12 meses adicionales de seguimiento clínico en este estudio, es probable que el fracaso terapéutico del SLF represente un proceso patológico más resistente al tratamiento. La hipótesis de que los pacientes con reestenosis en SLF, y en especial los que presentan un patrón de reestenosis difuso, constituyen una subpoblación con unas características (como hipersensibilidad a polímeros y resistencia al tratamiento antiproliferativo/inmunosupresor) que predisponen al fallo de una nueva implantación de SLF. En consecuencia, nuevos estudios deberán aclarar si en estos pacientes la adopción de una estrategia de tratamiento alternativa (es decir, braquiterapia o revascularización quirúrgica) podría dar mejores resultados³⁰.

Limitaciones del estudio

Nuestras observaciones se ven limitadas por el reducido número de pacientes estudiados. Ello impidió realizar un análisis multivariable de los factores predisponentes a un nuevo fallo de un SLF (la denominada reestenosis del *stent* resistente a múltiples fármacos) que tuviera sentido. No disponemos de datos de comparación de los resultados en una cohorte similar de pacientes con reestenosis de SLP que fueran tratados con una nueva implantación de SLP, puesto que consideramos a priori que esta estrategia terapéutica no era óptima.

CONCLUSIONES

Hemos puesto de relieve que, en casos de fracaso terapéutico de un SLP, la implantación de un SLS constituye una estrategia terapéutica razonable, que se asocia a una ganancia luminal persistente. Las tasas de RLD y MACE a 2 años fueron significativas pero aceptables en esta cohorte de pacientes con un proceso patológico complejo. Serán necesarios nuevos datos de ensayos aleatorizados para determinar si existe una especificidad de dispositivo en el uso de los SLF para tratar un fallo previo de un SLF y para valorar el tratamiento óptimo de los pacientes con reestenosis resistentes a múltiples fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356:1030-9.
2. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:937-48.
3. 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 revascularisation. *N Engl J Med.* 2002;346:1773-80.

4. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003;107:38-42.
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, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:1215-23.
7. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet*. 2003;362:1093-9.
8. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, Von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med*. 2005;353:663-70.
9. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularisation. *N Engl J Med*. 2005;353:653-62.
10. Costa M, Angiolillo DJ, Teirstein P, Gilmore P, Leon M, Moses J, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of complex bypass graft disease: insights from the SECURE registry. *J Invasive Cardiol*. 2005;17:396-8.
11. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation*. 2004;109:190-5.
12. 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.
13. Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1264-73.
14. 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.
15. 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.
16. 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;153:354-9.
17. Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton MC, Shelton ME. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:181-4.
18. 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.
19. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, et al. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:616-23.
20. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schömig A. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J*. 2006;27:260-6.
21. Pan M, Suarez de Lezo J, Medina A, Romero M, Delgado A, Segura J, et al. Drug-eluting stents for the treatment of bifurcation lesions: a randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents. *Am Heart J*. 2007;153:15.e1-7.
22. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Abbate A, Valgimigli M, Testa L, Burzotta F, et al. Direct and indirect comparison meta-analysis demonstrates the superiority of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents across 5854 patients. *Int J Cardiol*. 2007;114:104-5.
23. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1373-80.
24. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999;100:1872-8.
25. Ramcharitar S, Gaster AL, Daemen J, Serruys P. Drug-eluting stents, restenosis and revascularisation. *Herz*. 2007;32:287-95.
26. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez 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.
27. Dauerman HL. Treatment of stent restenosis: moving beyond momentum. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2161-3.
28. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniček S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113:2293-300.
29. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151:1260-4.
30. Torguson R, Sabate M, Deible R, Smith K, Chu WW, Kent KM, et al. Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2006;98:1340-4.