

KATETRIZAČNÍ LÉČBA IN-STENT RESTENÓZY

Tereza Pučelíková, Jiří Kettner

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Implantace stentů během perkutánní koronární intervence vedla k výraznému zlepšení osudu pacientů s ICHS. Nejzávažnější limitací této metody však zůstává rozvoj restenózy ve stentu (tzv. „in-stent“ restenózy – ISR) u části nemocných a vysoké riziko její recidivy po reintervenci. Mechanické metody nezlepšují dlouhodobé výsledky léčby ISR, protože neovlivňují hlavní příčinu progredující obstrukce, neointimální hyperplazii. V současné době existují jen dvě metody, cílené právě na potlačení tvorby neointimy, které snižují prokazatelné riziko recidivy ISR po katetrizační léčbě – intravaskulární brachyterapie a implantace stentů uvolňujících antiproliferativně účinné léky (drug-eluting stents – DES). Při vzájemném srovnání byla implantace DES v této indikaci účinnější. Použití DES je proto indikováno u všech nemocných s restenózou v nepotahovaném stentu, pokud je to technicky možné a vyloučíme-li mechanickou komplikaci jako příčinu obstrukce. Širší použití této metody je limitováno pouze vysokou cenou DES.

Klíčová slova: koronární angiografie, perkutánní transluminální koronární angioplastika, stenty, restenóza koronární tepny.

CATHETER-BASED THERAPY FOR IN-STENT RESTENOSIS

Stent implantation during percutaneous coronary intervention has dramatically improved the clinical outcomes of patients with coronary artery disease. The main limitations of this method remain the development of in-stent restenosis (ISR) in some patients and the high recurrence rates after reintervention. It is not surprising that mechanical strategies have not improved long-term outcomes of patients treated for ISR since they do not address the main cause of ISR, ie, neointimal hyperplasia. Only two methods, suppressing neointima formation, have been proved to reduce the recurrence rates after catheterization treatment – intracoronary brachytherapy and drug-eluting stent (DES) implantation. Head-to-head comparison favoured DES implantation in this clinical setting. DES implantation is the treatment of choice for bare metal stent ISR and should be performed in all patients if technically possible and if stent underexpansion is excluded. The main limitation is the high cost of this treatment.

Key words: coronary angiography, percutaneous transluminal coronary angioplasty, stents, coronary restenosis.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:19–22

Úvod

Implantace stentu do koronární tepny, poprvé provedená v roce 1986, zásadně zlepšila dlouhodobé výsledky katetrizační léčby ICHS⁽¹⁾. Studie STRESS a BENESTENT prokázaly významně nižší výskyt restenózy po perkutánní koronární intervenci s implantací stentu v porovnání s prostou balonkovou angioplastikou (POBA)^(2,3). K dalšímu snížení rizika restenózy ve stentu (in stent restenosis – ISR) vedlo používání stentů uvolňujících antiproliferativně účinné léky (drug-eluting stents – DES), které dále snižují její výskyt z 27–36 % až na hodnoty okolo 8–9 %^(4,5).

Bohužel se stále denně setkáváme a budeme setkávat s nemocnými, u kterých je třeba restenózu po implantaci stentu řešit. Radost z uspokojivého akutního angiografického výsledku reintervence kalí vědomí poměrně časté recidivy ISR. Cílem tohoto článku je shrnout výsledky nejvýznamnějších studií týkajících se katetrizační léčby ISR po implantaci nepotahovaného stentu a podložit tak fakty optimální postup řešení této klinické situace. Několik málo dosud publikovaných dat týkajících se léčby ISR po implantaci DES bude zmíněno v závěru textu.

Příčiny „in-stent“ restenózy

Mechanismus restenózy ve stentu je odlišný od restenózy po POBA. Ke ztrátě lumen dochází zejména v důsledku neointimální hyperplazie, zatímco elastický „recoil“ a negativní remodelace tepny jsou v podstatě eliminovány díky implantovanému stentu⁽⁶⁾. Pokud rozdělíme ISR v nepotahovaných stentech podle angiografického typu, tvoří asi 42 % krátké fokální léze (< 10 mm), 21 % difúzní léze (> 10 mm dlouhé, uvnitř stentu), 30 % proliferativní restenózy (léze zasahuje až do okolí stentu) a v 7 % se jedná o úplný uzávěr⁽⁷⁾. V kontrastu s těmito údaji jsou restenózy v DES převážně fokální (83 %) a často vznikají na okrajích stentu,

což naznačuje poněkud jiný mechanismus vzniku⁽⁸⁾. Příčinou může být nedostatečná koncentrace uvolňovaného antiproliferativního léku v malém okrsku cévní stěny, což může být způsobeno např. přítomností kalcifikovaného plátu, nedokonalým kontaktem stentu s cévní stěnou, frakturou podpěry stentu, nebo porušením vrstvy polymeru obsahujícího účinnou látku. Významnými prognostickými faktory z hlediska recidivy ISR v nepotahovaném stentu po intervenci jsou právě angiografický typ ISR (difúzní a proliferativní ISR recidivují častěji), skutečnost zda se jedná o první, nebo opakovaný výskyt ISR, a diabetes mellitus⁽⁷⁾.

Léčba „in-stent“ restenózy

Prostá balonková angioplastika

Nejstarším postupem při léčbě ISR je balonková angioplastika. Je to metoda jednoduchá a bezpečná, nicméně prostou balonkovou dilatací většinou nedosahujeme stejný výsledek jako při původní intervenci⁽⁹⁾. Dlouhodobé výsledky nejsou rovněž

Tabulka 1. Potřeba opakované revaskularizace po léčbě „in-stent“ restenózy balonkovou angioplastikou (randomizované studie)

Název studie	rok publikace	počet nemocných	délka sledování (měsíce)	nutnost opakované revaskularizace (%)
ARTIST ⁽¹⁰⁾	2002	146	6	31
RIBS ⁽¹¹⁾	2003	226	12	24
REDUCE II ⁽¹²⁾	2003	246	6	20
ROSTER ⁽¹³⁾	2004	100	9	45
RESCUT ⁽¹⁴⁾	2004	214	7	13
ISAR-DESIRE ⁽¹⁵⁾	2005	100	12	33

MUDr. Tereza Pučelíková

Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: tpucelikova@crf.org

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2006
Článek přijat k publikaci: 20. 1. 2006

uspokojivé a opakované intervence jsou nutné u 13 % až 45 % nemocných do jednoho roku (tabulka 1)^(10,11,12,13,14,15). Jedním z mechanismů, který může vysvětlovat časovou rekurenci, je tzv. okamžitá restenóza (instant restenosis), tedy opětovné vtlačení neointimální tkáně do lumen tepny během několika minut po dilataci⁽¹⁶⁾.

Laserová koronární angioplastika, koronární aterektomie (DCA) a rotablance

V 90. letech se začaly používat v léčbě ISR tzv. ateroablační metody. Základním principem byla snaha zlepšit efekt intervence odstraněním maximálního množství neointimální tkáně z lumen stentu. Nejvyšší ablační účinnost z výše uvedených metod má DCA. Ostatní dvě techniky musí být vždy doplněny balonkovou angioplastikou, aby bylo dosaženo dostatečného lumen. Přestože akutní angiografické výsledky v několika menších studiích naznačovaly lepší efekt ateroablance ve srovnání s POBA, dlouhodobé výsledky přinesly zklamání. Žádná z uvedených metod významněji nesnížila výskyt restenózy ani potřebu reintervence v dlouhodobém sledování.

Dvě randomizované studie, hledající odpověď na otázku, zda může ateroablance zlepšit prognózu nemocných s ISR, srovnávaly POBA s rotablaží následovanou balonkovou dilatací s nízkým inflačním tlakem (<6 atm) u pacientů s difúzní ISR. První z nich, ARTIST, zaznamenala vysoký výskyt restenózy (65 % ve skupině rotační aterektomie verus 51 % ve skupině POBA; $p=0,04$) a významně horší výsledky po rotablaži ve srovnání s POBA při 6měsíčním sledování (kombinovaný endpoint: úmrtí, infarkt myokardu a revaskularizace ošetřené léze, 20 % verus 9%; $p=0,005$)⁽¹⁰⁾. Druhá studie s obdobným designem, ROSTER, data získaná ze studie ARTIST nepodpořila. V této studii bylo prokázáno, že výskyt analogického složeného cíle (38 % rotablance verus 52 % POBA; $p=0,04$) i potřeby opakované revaskularizace (32 % verus 45%; $p=0,04$) byly méně časté po rotablaži než po POBA v 12měsíčním sledování⁽¹³⁾. Rozdíl ve výskytu restenózy při 9měsíční angiografii nebyl statisticky významný (42 % rotablance verus 56 % POBA). Určitým nedostatkem studie ARTIST bylo, že nebyli před randomizací vyloučeni pacienti s nedostatečně dilatovaným stenem, jak tomu bylo ve studii ROSTER. V podskupině nemocných s nedostatečně dilatovaným stentem je POBA vždy metodou první volby.

Opakovaná implantace nepotahovaného stentu

Implantace nového nepotahovaného stentu do ISR přináší ve srovnání s výše uvedenými metodami lepší akutní angiografické výsledky a prostornější lumen. Neointima je stlačena a částečně vytlačena mezi podpěrami původního stentu. Úvodní výhoda po implantaci nového stentu, pokud je použit standardní nepotahovaný stent, je však v dalším průběhu anulována vystupňovanou neointimální proliferací^(17,18).

Multicentrická studie RIBS randomizovala 450 nemocných s ISR k léčbě novým nepotahovaným stentem nebo POBA⁽¹¹⁾. Komplikace během hospitalizace byly méně časté ve stentované skupině (1,3 % verus 4,9%; $p=0,04$), zejména díky nižšímu výskytu periprocedurálního infarktu myokardu. Implantací stentu bylo akutně dosaženo významně větší lumen než při použití POBA (průměrný minimální rozměr $2,77 \pm 0,4$ mm verus $2,25 \pm 0,5$ mm; $p<0,001$), ale s odstupem 6 měsíců již nebyl rozdíl statisticky významný ($1,63 \pm 0,8$ mm verus $1,52 \pm 0,7$ mm; $p=0,17$). Incidence restenózy 6 měsíců po intervenci se nelišila v obou skupinách (38 % verus 39 %), stejně jako výskyt klinických komplikací v dlouhodobém sledování (opakovaná revaskularizace, 19,6 % stent verus 24,3 % POBA; $p=0,25$). Lepší výsledky přinesla implantace nového stentu pouze v podskupině nemocných s průměrem tepny větším než 3 mm (restenóza 27 % verus 49%; $p=0,007$).

„Cutting balloon“ angioplastika

„Cutting balloon“ je modifikovaný balonkový katétr s 3 až 4 miniaturními čepkami připevněnými na povrch balonku, které nařezávají neointimu až k pod-

pěrám stentu a mají tak usnadnit vytlačení tkáně. Čepelky také ukotvují balonek v místě dilatace a brání tak jeho sklouznutí během inflace.

Přestože použití „cutting balloon“ v léčbě ISR přináší určité praktické procedurální výhody, jako je méně časté sklouznutí balonku, disekce stěny tepny a nutnost implantace stentu, v dlouhodobém sledování nepřineslo jeho použití zlepšení prognózy nemocných ani v jedné z provedených randomizovaných studií – RESCUT a REDUCE-II (restenóza, 29,8 % a 24 % „cutting balloon“ verus 31,4 % a 22 % POBA; $p=NS$)^(12,14).

Intravaskulární brachyterapie

První metodou, která prokazatelně zlepšila dlouhodobé výsledky po léčbě ISR, byla intrakoronární brachyterapie. Princip léčby je obdobný jako při radioterapii neoplastických onemocnění. Zářič je dopraven pomocí intrakoronárního katétru do místa stenózy. Radioaktivní záření narušuje buněčnou DNA a způsobuje tak útlum neointimální proliferace.

Klinický benefit brachyterapie, kombinované s mechanickou revaskularizací, byl prokázán u nemocných s ISR v několika randomizovaných studiích (GAMMA-I, WRIST, START, INHIBIT)^(19,20,21,22). Výskyt restenózy byl v uvedených studiích snížen díky brachyterapii o 43 % až 78 % a nutnost opakované revaskularizace o 36 % až 67 %.

Použití radioterapie však přináší riziko specifických pozdních klinických komplikací a je spojeno s určitými problémy praktického rázu. V některých studiích byl pozorován vyšší výskyt pozdní trombózy stentu, a to zejména po vysazení protidiagnostické léčby a u pacientů po implantaci nového stentu při dané intervenci⁽¹⁹⁾. Pozdní komplikací je také tzv. „candy wrapper effect“, tedy rozvoj restenózy na okraji léze, kde je cévní stěna poraněna dilatací balonku, ale radiační dávka není dostatečná k zabránění proliferace („geographical miss“ fenomén). Víceleté sledování nemocných po brachyterapii prokázalo u některých pacientů pozdní rekurenci restenózy, která je radioterapií spíše oddálena („catch up“ fenomén)⁽²³⁾. Praktickým problémem, který brání rozšíření této metody, je nutnost zajistit na jednom pracovišti personální a technické podmínky pro intrakoronární intervenci a manipulaci s radionuklidy, a to včetně všech bezpečnostních opatření.

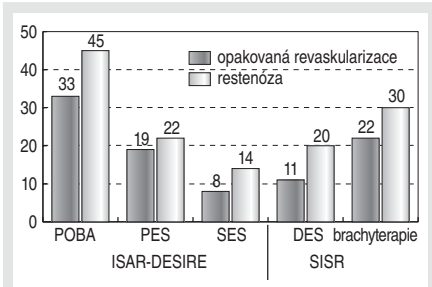
Implantace potahovaného stentu

Zavedení DES do klinické praxe dramaticky zlepšilo prognózu nemocných po implantaci stentu. Poté, co první studie prokázaly, že použití těchto stentů významně snižuje riziko restenózy u nemocných s de novo lézemi, byly zahájeny studie s cílem ověřit účinnost DES u pacientů s ISR.

V roce 2003 byla publikována první data naznačující bezpečnost a účinnost DES v léčbě ISR. TAXUS III byla malá prospektivní studie sledující skupinu 28 nemocných po implantaci paclitaxelem-potahovaného stentu⁽²⁴⁾. Vyšetření intravaskulárním ultrazvukem prokázalo potlačení neointimální proliferace. Průměrný objem neointimální tkáně tvořil 11 % objemu stentu po 6 měsících od implantace. Data z této studie podnítila zahájení randomizované studie TAXUS-V ISR, která v současné době dokončila nábor všech 400 pacientů, a čeká na výsledky 9měsíčního sledování. Pacienti s ISR jsou randomizováni buď k implantaci paclitaxelem-potahovaného stentu nebo k intravaskulární brachyterapii. Primárním sledovaným ukazatelem je nutnost opakované revaskularizace ošetřené tepny.

Dokončena již byla otevřená studie ISAR-DESIRE, provedená ve dvou německých centrech, která randomizovala 300 pacientů s ISR v nepotahovaném stentu do tří skupin: implantace sirolimem-potahovaného stentu, paclitaxelem-potahovaného stentu, nebo POBA⁽¹⁵⁾. Výchozí charakteristiky byly stejné ve všech skupinách. Intervence s použitím stentu vedla k získu většího lumen než POBA, a to jak akutně (průměrný minimální rozměr 2,52 mm po implantaci sirolimem-potahovaného stentu, 2,56 mm po implantaci paclitaxelem-potahovaného stentu a 2,07 mm po POBA; $p<0,001$), tak i při 6měsíční angiografické kontro-

Graf 1. Potřeba opakované revaskularizace a výskyt restenózy po léčbě „in-stent“ restenózy v nepotahovaném stentu – výsledky obou dokončených randomizovaných studií s implantací potahovaných stentů (ISAR-DESIRE⁽¹⁵⁾ a SISR⁽²³⁾). POBA = balonková angioplastika, PES = paclitaxelem-potahovaný stent, SES = sirolimem-potahovaný stent, DES = potahovaný stent



le (2,12 mm, 2,02 mm a 1,40 mm, v uvedených skupinách; $p < 0,001$). Restenóza byla významně méně častá v obou skupinách s DES v porovnání s POBA (14,3% sirolimus- a 21,7% paclitaxel-potahovaný stent, 44,6% POBA; $p < 0,01$ a $p = 0,01$), což se odrazilo i v méně časté opakované revaskularizaci po použití DES (8%, 19%, 33%; $p < 0,001$ a $p = 0,02$). Studie ISAR-DESIRE sice potvrdila jednoznačnou výhodu DES v této indikaci proti POBA, ale byla kritizována, protože nepostavila DES proti intravaskulární brachyterapii, v té době zlatému standardu léčby ISR. Toto srovnání bylo předmětem studie SISR, randomizující nemocné s ISR v poměru 2:1 k léčbě sirolimem-potahovaným stentem nebo k intravaskulární brachyterapii⁽²⁵⁾. Závěry 9měsíčního sledování byly prezentovány v říjnu 2005 na konferenci Transcatheter Cardiovascular Therapeutics ve Washingtonu. Primárně sledovaným ukazatelem studie byl kombinovaný cíl: úmrtí z kardiálních příčin, infarkt myokardu, nebo opakovaná revaskularizace ošetřené tepny. Výskyt těchto komplikací byl zaznamenán u 21,8% nemocných léčených intravaskulární brachyterapií a jen u 12,4% nemocných po implantaci DES. Rozdíl mezi oběma skupinami byl statisticky významný ($p = 0,02$) a byl způsoben především nižší potřebou reintervence v ošetřené tepně (10,8% versus 21,6%, $p = 0,008$). Rozdíl v recidivě restenózy nedosáhl statistické významnosti (19,8% DES versus 29,5% brachyterapie). Výsledky z obou výše uvedených studií jsou shrnuty v grafu 1.

Restenóza v potahovaném stentu

Výsledky léčby „in-stent“ restenózy v DES máme dosud jen z několika menších registrů. Je zřejmé, že výsledky léčby těchto lézí jsou horší než u nemocných s ISR v nepotahovaném stentu. Ve skupině 23 nemocných ze studie SIRIUS, u nichž byla ISR v DES léčena převážně implanta-

cí nepotahovaného stentu, byla reintervence nutná u 26% nemocných během dvou let, u poloviny z nich opakovaně⁽²⁶⁾. U pacientů v RESEARCH registru byla DES-ISR léčena převážně implantací dalšího DES. Recidiva ISR byla zjištěna v 9 z 21 ošetřených lézí (43%) po 9 měsících od intervence a opakovaná revaskularizace byla nutná u 5 z 24 nemocných (21%)⁽²⁷⁾. V RESCUE registru bylo 61 pacientů s DES-ISR léčeno intravaskulární brachyterapií a výsledky byly srovnány s výsledky 50 nemocných léčených DES⁽²⁸⁾. Během 6 měsíců byl kombinovaný endpoint (úmrtí ze všech příčin, Q-infarkt myokardu a reintervence ošetřené tepny) významně častější po léčbě DES (22%) než po brachyterapii (3,3%; $p = 0,002$), a to zejména pro vyšší potřebu opakované revaskularizace po implantaci DES (16%), a to v polovině případů pro novou stenózu ve sledované tepně.

Závěr

Protože příčinou restenózy ve stentu je především neointimální hyperplázie, není překvapením, že mechanické metody nevedly ke zlepšení klinických výsledků. Pouze dva postupy zlepšují prognózu pacientů s ISR – intravaskulární brachyterapie a implantace DES. Tyto metody jsou zaměřeny právě na potlačení tvorby neointimální tkáně uvnitř stentu. Brachyterapie má svá klinická a praktická omezení, jak bylo uvedeno výše, a podle nejnovějších dat nemá v léčbě nemocných s restenózou v nepotahovaném stentu tak výrazný klinický efekt jako použití DES. Implantace DES by měla být v současné době metodou první volby u těchto nemocných, vždy pokud je výkon technicky možný a vyloučíme-li mechanickou příčinu obstrukce. Před intervencí je proto velmi vhodné provést vyšetření léze intravaskulárním ultrazvukem a odlišit, zda je obstrukce způsobena neointimální hyperplazií, nebo mechanickou příčinou, jakou je nedostatečné rozvinutí původního stentu nebo jeho malapozice. Kontrola intravaskulárním ultrazvukem zároveň umožňuje optimalizovat výsledek provedené intervence. Podíl nemocných s nedostatečně rozvinutým stentem rozhodně není zanedbatelný a je nutno na tuto možnost myslet. Ve skupině 1 090 pacientů s ISR bylo nedostatečné rozvinutí původního stentu prokázáno ve 20% lézí⁽²⁹⁾. U těchto pacientů je pak metodou volby prostá balonková dilatace větším balonkem a vyšším inflačním tlakem, která má za cíl optimalizovat rozvinutí původního stentu.

Doporučení pro léčbu nemocných s ISR vzniklou v potahovaném stentu nebyla dosud podpořena daty z větších a randomizovaných studií a z dlouhodobého sledování.

Reference

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701–706.
2. 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.
3. Serruys PW, de Jaegere P, 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.
4. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation*. 2004; 109: 634–640.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation*. 2004; 109: 1942–1947.
6. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 18–22.
7. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
8. Moses JW, Moussa I, Kuntz RE, et al. Long-term efficacy of reintervention for sirolimus-eluting stent restenosis: the SIRIUS trial. *Am J Cardiol*. 2004; 94 Suppl 6A: 130E.
9. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996; 78: 618–622.
10. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105: 583–588.
11. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 796–805.
12. Suzuki T. Restenosis Reduction by Cutting Balloon Evaluation (REDUCE) II Trial. *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics*, 2003.
13. Sharma SK, Kini A, Mehran R, et al. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J*. 2004; 147(1): 16–22.
14. Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 943–949.
15. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis. *JAMA* 2005; 293: 165–171.
16. Shiran A, Mintz GS, Waksman R, et al. Early lumen loss after treatment of in-stent restenosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98: 200–203.
17. Morino Y, Limpjankit T, Honda Y, et al. Late vascular response to repeat stenting for in-stent restenosis with and without radiation: an intravascular ultrasound volumetric analysis. *Circulation*. 2002; 105: 2465–2488.
18. Cheneau E, Wu Z, Leborgne L, et al. Additional stenting promotes intimal proliferation and compromises the results of intravascular radiation therapy: an intravascular ultrasound study. *Am Heart J*. 2003; 146: 142–145.
19. 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.
20. 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.
21. Pompa JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation*. 2002; 106: 1090–1096.
22. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, et al. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359: 551–557.
23. Baierl V, Baumgartner S, Pöllinger, et al. Three-year clinical follow-up after Strontium-90/Yttrium-90 beta-irradiation for the treatment of in-stent coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1399–1393.
24. Tanabe K, Serruys W, Grube E, et al. TAXUS III trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–564.
25. Holmes DR, et al. SISR: sirolimus stent superior to intravascular brachytherapy. presented at TCT conference 2005.
26. Moses JW, Moussa I, Kuntz RE, et al. Long-term efficacy of reintervention for sirolimus-eluting stent restenosis: the SIRIUS trial. *Am J Cardiol*. 2004; 94 Suppl 6A: 130E.
27. Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation*. 2004; 109: 2500–2502.
28. Waksman R, Torguson R, Sabate M, et al. Intravascular brachytherapy for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis: the RESCUE registry. *ACC* 2005
29. Castagna MT, Mintz GS, Leiboff BO, et al. The contribution of “mechanical” problems to in-stent restenosis lesions. *Am Heart J*. 2001; 142: 970–974.