

**Selección de nuevos stents intracoronarios :
Endeavor® (zotarolimus) y Genous® (Anticuerpos anti-
CD34)**

Profilaxis de la reestenosis tras una Intervención coronaria
**Informe de evaluación para la Comisión Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Valle
de Hebron**
Fecha 08 /03 /2007 Código 03/07

1.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectúa la solicitud: Dr XXXX

Servicio: Cardiología

Justificación de la solicitud: Profilaxis de la reestenosis en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas (ICP). Sin sustitución de los stents utilizados en el Hospital: metálicos, sirolimus y paclitaxel.

Fecha recepción de la solicitud: 08/02/07

Autores: JCJ, MG, LGB

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Stent zotarolimus, Stent anti CD34.

Nombre comercial: Endeavor®, Genous®.

Laboratorio: Medtronic, Orbus Neich

Grupo terapéutico: No procede. Material sanitario tipo III Código ATC: No procede.

Vía de administración: Intracoronaria.

Tipo de dispensación: Hospitalaria.

Vía de registro: AEMPS.

Presentaciones y precio	
Forma farmacéutica y dosis	Coste por unidad PVP con IVA
Endeavor® (incluido en el catéter balón)	1650.-
Genous® (incluido en el catéter balón)	1700.-

Tabla I

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

3.1 Mecanismo de acción.

El stent Endeavor® es una prótesis endovascular coronaria de aleación de cobalto con estructura modular multicorona, pre-montada sobre un catéter de balón de intercambio rápido, semi-distensible, con recubrimiento de polímero de fosforilcolina el cual permite la liberación de fármaco zotarolimus. Este dispositivo disminuiría el riesgo de hiperplasia neointimal además de no generar trombosis gracias a la composición con el polímero de fosforilcolina.

El stent Genous® es una prótesis endovascular coronaria de aleación de acero inoxidable que contiene anticuerpos anti-CD34 capaces de adherir células endoteliales, permitiendo la incorporación del stent al endotelio, disminuyendo el riesgo de reestenosis y de trombosis. Este mecanismo pretende justificar la necesidad de tratar con antiagregantes plaquetarios solo durante 1 mes posterior a la ICP con implantación del stent.

Ambos stents, podrían superar a los stents metálicos convencionales y liberadores de fármacos (sirolimus y paclitaxel) en cuanto a eficacia y seguridad.

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

No hay indicaciones específicas por parte de la EMEA y AEMPS. Los stents intracoronarios se consideran como "implantes activos, productos Clase III, invasivos de uso prolongado o implantables"

La FDA, recientemente ha establecido unas recomendaciones basadas en los ensayos clínicos realizados con stents que liberan fármacos y la incidencia de trombosis, que, a falta de mayor evidencia, podría servir de referencia como indicaciones para los stents valorados (apartado 5.1).

3.3 Posología, forma de preparación y administración.

Ambos dispositivos se incluyen con su catéter balón correspondiente y se administran mediante el mismo, depositándose en el área de la arteria coronaria dañada.

3.4 Farmacocinética.

Se dispone de muy poca información sobre la farmacocinética de los fármacos incluidos en los stents intracoronarios. *Vetrovec et al* realizaron un estudio farmacocinético en 19 pacientes a los que se les implantó un stent sirolimus. Las concentraciones máximas medias fueron de $0.57 \pm 0,12$ ng/ml, hasta $1,05 \pm 0,39$ ng/ml en los pacientes con dos stents implantados. El aclaramiento fue de $1,46 \pm 0,45$ L/h y el Vd= 407 ± 111 L. A los 7 días de implantación aún se determinaban concentraciones de sirolimus.

El laboratorio fabricante del stent de zotarolimus indica que la liberación del fármaco se realiza durante 14 días después de la implantación del stent.

3.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Stents Endeavor® y Genous®	Stent convencional metálico	Stent liberador de sirolimus y plactaxel *
Características diferenciales	Disminución de la incidencia de trombosis y reestenosis en ambos casos	Sin recubrimiento de fármacos, elevada incidencia de reestenosis (hasta un 20-40% en pacientes de riesgo)	Disminuyen la incidencia de reestenosis, ¿Incremento de la incidencia de trombosis?

Tabla II

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para el stent zotarolimus destaca el estudio ENDEAVOUR II. Para el stent recubierto de anticuerpos anti- CD34, destaca el estudio HEALING II, todavía no publicado.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Estudio ENDEAVOUR II

Referencia: Fajadt et al. Randomized, double-blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for treatment of Native Coronary Artery Lesions. Circulation 2006; 114: 798-806

Breve descripció

-Nº de pacients: 1197
 -Diseño: prospectivo, multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con stent metálico convencional
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: zotarolimus-stent 598 pacientes vs stent metálico convencional 599 pacientes
 -Criterios de inclusión: Pacientes con lesión coronaria nativa simple. Criterios angiográficos: diámetro de vaso: 2.25-3.50 mm, longitud de la lesión: 14-27 mm.
 -Criterios de exclusión: Fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30%, estenosis proximal o distal significativa (>50%), IM entre las 72h del procedimiento. Alergia a antiagregantes plaquetarios, cobalto, níquel, cromo y contrastes radiológicos. Creatinina > 2.0 mg/dl, leucocitos < 3000 cel/mm³, plaquetas inferiores a 100.000 o superiores a 700.000. Criterios angiográficos: calcificación severa de la lesión, bifurcación y localización de la lesión con un ángulo superior a 45º.
 -Tipo de análisis: Intención de tratar

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Stent Zotarolimus (N=598) (% pac)	Stent metálico convencional (N=599) (% pac)	RR (95% IC)	NNT	P
Resultado principal Fallo del vaso tratado A los 9 meses (revascularización del vaso, IM con onda Q recurrente o no recurrente, muerte cardíaca que no puede ser atribuida al vaso diana)	7,9	15,1	0,53 (0,38-0,74)	14	P=0,0001
Resultados secundarios de interés Eventos adversos mayores cardíacos a los 9 meses (muerte, IM, cirugía cardíaca por by pass, repetición de IC)	7,3	14,4	0,51(0,36-0,72)	14	P=0,0001

Tabla III

Otros resultados de interés fueron: revascularización de la lesión: 4,6 % en el grupo stent-zotarolimus vs 11,8 % stent metálico convencional (RR= 0,39 (0,25-0,59), p<0,0001), nueva IC: 4,2 vs 11,3 (RR= 0,37 (0,24-0,58), p<0,0001).

En el análisis angiográfico los parámetros estadísticamente significativos, destacan los siguientes (p<0,001):

Variables medidas en el stent	Stent Zotarolimus (n=265) (X±SD)	Stent metálico convencional (n=266) (X±SD)
Diámetro mínimo del lumen (mm)	1,99 ±0,56	1,62±0,70
Diámetro de la estenosis (%)	27,9 ±17,3	42,3±21,7
Reestenosis binaria (resstenosis de más del 50% del diámetro del vaso) (%pacientes)	9,4	33,5

Tabla IV

En el estudio HEALING II (no publicado)

Referencia: Serrus PW et al. <i>The Genous endotelial cell capture system. Final results from the HealingII Study. TCT 2005. The Drug-Eluting Stent Summit 2005, october 16-21. Washington DC.</i>	
Breve descripción	
-Objetivo: mostrar la seguridad del stent antiCD34	
-Nº de pacientes: 63	
-Diseño: prospectivo. Multicéntrico.I	
-Tratamiento grupo activo (sin grupo control): stent anti CD34 en los 63 pacientes	
-Criterios de inclusión: Pacientes con lesión coronaria nativa simple. Criterios angiográficos: diámetro de vaso: 2,63 mm, longitud de la lesión: 9,83 mm.	
-Criterios de exclusión: no consta.	
-Tipo de análisis: Intención de tratar	
Resultados	
Variable evaluada en el estudio	Stent anti CD34 (N=62) (% pac)
Resultado principal Revascularización del vaso sanguíneo tratado a los 6 meses.	6,3%
Resultados secundarios de interés Eventos adversos mayores cardíacos a los 6 meses (muerte, IM, cirugía cardíaca por by pass, repetición de ICP)	7,9 %

Tabla V

También se midieron las concentraciones de células progenitoras endoteliales circulantes, encontrando relación entre niveles bajos y mayor riesgo de revascularización.

También hay estudios que sugieren que el tratamiento con estatinas mejora los niveles de estas células, por lo que podría ser un factor protector. Se está pendiente de los resultados del estudio HEALING III aleatorizado que comparará el efecto del tratamiento de estatinas y stents anti CD34 frente a stents de metal convencionales.

4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-En el estudio ENDEVOR II

- Este estudio presenta resultados similares, aunque algo inferiores a los obtenidos con otros stents con fármacos, así en el SIRIUS el porcentaje de reestenosis binaria fue del 3,2%, en el TAXUS IV del 5,5% y en éste del 9,4%. Los autores del presente estudio justifican estos resultados inferiores por el número de pacientes incluidos, que fue menor al resto de estudios comparados.
- La muestra de pacientes diabéticos es pequeña, como para establecer conclusiones en esta población.

En el estudio HEALING II:

- Estudio no publicado, solo de seguridad, no aleatorizado, no comparado con stents convencionales de metal. Cuestiona los resultados, que mantienen una tendencia semejante al stent zotarolimus.
- Muestra de pacientes pequeña. En espera de la evidencia del HEALING III.

4.3 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de Práctica clínica. La sociedad Española de Cardiología Clínica sugiere que la utilización de stents liberadores de fármacos se ha de basar en los criterios establecidos en los ensayos SIRIUS, TAXUS IV y TAXUS VI: Grado de recomendación IB, en lesiones de novo en vasos nativos.

- El NICE Británico recomienda su uso en la IC de pacientes con cardiopatía isquémica sintomática cuando el calibre de la arteria a tratar sea inferior a 3 mm de diámetro interno y la longitud de la estenosis superior a 15 mm.

No se incluyen –hasta el momento- los nuevos stents solicitados.

5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

5.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La reestenosis coronaria y trombosis constituyen dos de las principales complicaciones en la implantación de los stents intracoronarios. Los principales factores que afectan a la reestenosis son: la diabetes mellitus, el diámetro del vaso y longitud de la lesión. En el ENDEAVOR II se redujo la nueva revascularización de la lesión, incluso en pacientes con diabetes mellitus, aunque la muestra es muy pequeña. En cuanto a los resultados que hacen referencia a la reestenosis por la longitud y diámetro del vaso se especifican en el apartado de eficacia.

Estudio ENDEAVOR II:

- Trombosis: 0,5 % (stent zotarolimus) vs 1,2% (stent metálico) (RR= 0,43 (0,11-1,65), p=0,224).
- No reacciones de hipersensibilidad.

Estudio HEALING II:

- Hemorragia menor: 2 pacientes
- Trombosis: Ningún caso

La trombosis es un efecto adverso que recientemente ha generado controversias en cuanto a la utilización de stents liberadores de fármacos (sirolimus y paclitaxel). Cabe destacar que el mecanismo no ha sido del todo descrito. Una revisión publicada en la revista JAMA, mostró que la incidencia acumulada de trombosis a los 9 meses tras la implantación de estos stents era muy superior a la que se había producido durante los ensayos clínicos, de forma que los principales factores predictores de trombosis fueron: discontinuación prematura de la terapia antiagregante, fallo renal, lesiones bifurcadas, diabetes, y fracción de eyección ventricular disminuida.

Muy recientemente se han publicado diversos estudios epidemiológicos retrospectivos y revisiones sistemáticas que muestran resultados controvertidos en cuanto a este efecto adverso(tablaVI).

Estudio	Pacientes	Trombosis	Muerte por cualquier causa	Revascularización de la lesión y del vaso tratado
Stone G et al N Engl J Med 2007; 356: 998-1008 Estudio multicéntrico que incluye: Estudios doble ciego. Europeos. Americanos y Canadienses Poblaciones homogéneas, lesiones homogéneas.	1748 stent sirolimus vs stent metálico. 3513 stent de paclitaxel vs stent metálico.	Seguimiento a los 4 años: 1,2% vs 0,6% (ns) Seguimiento a 1 año: 0,6% vs 0% (s) Seguimiento a los 4 años: 1,3% vs 0,9% (ns) Seguimiento a 1 año: 0,7% vs 0,2% (s)	Seguimiento a los 4 años: 6,7% vs 5,3% (ns) Seguimiento a los 4 años: 6,1 %vs 6,6% (ns)	Seguimiento a los 4 años: 7,8% vs 23,6 (s, lesión) / 12,1% vs 27,5% (s, vaso) Seguimiento a los 4 años: 10,1% vs 20,0% (s, lesión) / 17,2% vs 24,7% (s, vaso)
Kastrati et al N Engl J Med 2007; 356: 1030-9 Revisión sistemática de 14 estudios son sirolimus-stent.	4958 stent sirolimus vs stent metálico.	Seguimiento entre 12,1-58,9 meses: HR= 1,09 (ns).	Seguimiento entre 12,1-58,9 meses: HR=1,03 (ns) para stent-sirolimus	Seguimiento entre 12,1-58,9 meses: variable compuesta(muerte, IM, revascularización): HR= 0,43 (s) para stent-sirolimus
Mauri et al N Engl J Med 2007; 356:1020-9 Revisión sistemática, multicéntrica que evalúa el riesgo de trombosis mediante la clasificación de la ARC (<i>Academic Research Consortium</i> ; definitiva, probable posible, temprana de 0-30 días, tardía 31-360 días, muy tardía, más de 360 días).	878 con stent de sirolimus, 1400 con stent de paclitaxel y 2267 con stents metálicos.	Seguimiento a los 4 años incidencia global: 1,2% vs 0,6% (ns) (stent sirolimus vs metálico), Trombosis según ARC: - Definitiva y probable:1,5% vs 1,7% (ns) (stent sirolimus vs metálico). -Definitiva: 1,2% vs 0,8% (ns). (stent sirolimus vs metálico) Seguimiento a los 4 años, incidencia global 1,3% vs 0,8% (ns) (stent paclitaxel vs metálico) Trombosis según ARC: - Definitiva y probable:1,8% vs 1,4% (ns) (stent paclitaxel vs metálico). -Definitiva: 1,3% vs 1,1% (ns). (stent paclitaxel vs metálico).	-----	Seguimiento a los 4 años: 8,4% vs 29,0% (s) (stent sirolimus vs stent metálico) Seguimiento a los 4 años, incidencia global 7,7 % vs 15,6% (s) (stent paclitaxel vs metálico)
Spauldin et al N Engl J Med 2007; 356:1020-9. Revisión sistemática, multicéntrico.	1748 pacientes : 878 stent sirolimus, 870 stent metálico	Trombosis según ARC: Tardía: 0,3% vs 1,3% (s) (stent sirolimus vs stent metálico) El resto de tipos según la ARC : ns.	Seguimiento 4 años : 6,7% vs 5,4%, HR=1,24 (ns) (stent sirolimus vs stent metálico) Pacientes diabéticos, seguimiento 4 años : 12,2% vs 4,4%, HR : 2,90, (s) (stent sirolimus vs metálico)	-----
Lagerqvist et al N Engl J Med 2007; 356:1020-9. Estudio Sueco Europeo retrospectivo, basado en datos del Swedish Coronary Angiography and Angioplasty registry.	13738 pacientes con stents metálicos y 6033 con stents sirolimus. Seguimiento a 3 años.	-----	Riesgo de Muerte o IM a los 6 meses: RR=1,20 (s) (stents sirolimus-paclitaxel vs metálicos) Riesgo de Muerte o IM a los 3 años: RR=1,23 (s) (stents sirolimus-paclitaxel vs metálicos) Muerte: Mayor en el grupo de stents liberadores de fármacos RR=1,18 (s)	Seguimiento a los 3 años : 15,2% stents sirolimus-paclitaxel vs 16,5% stents metálicos, RR : 0,84 (s)

Tabla VII. HR: Harzard ratio, IM: Infarto de microcirculación, ns: no significativo, s: significativo,

Del análisis de estas revisiones sistemáticas, que en algunos casos se incluyen los mismos ensayos clínicos pero con un análisis estadístico diferente, se pueden concluir diversos aspectos:

1º Los stents que liberan fármacos, confirman la disminución del riesgo de reestenosis y la necesidad de revascularización

2º La trombosis no muestra una incidencia estadísticamente significativa, aunque si hay una tendencia a que aumente en los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos. En la población de pacientes diabéticos, la trombosis tardía presenta una mayor tendencia a producirse cuando se tratan con este tipo de stents.

3º La muerte por cualquier causa no muestra diferencias en 4 de los 5 estudios. El estudio Sueco presenta como resultado un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con stents liberadores de fármacos.

Otro aspecto a destacar, es el tiempo en el cual se debe mantener la administración de antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ácido acetilsalicílico) tras la implantación del stent. No se encuentra claramente establecido y las recomendaciones oscilan entre 6-12 meses. Un tratamiento excesivamente breve podría aumentar el riesgo de trombosis.

Estos resultados relacionados con la seguridad, plantean serias dudas sobre la incorporación de los stents evaluados. En el caso del stent anti-CD34, las recomendaciones por parte del laboratorio fabricante es de un solo mes de tratamiento con antiagregantes, frente a los 6-12 meses recomendados.

En conclusión, la incidencia de trombosis producida por los stents liberadores de fármacos es controvertida. Frente a estos resultados, la FDA ha publicado una nota informativa (septiembre de 2006) que indica principalmente la utilización de éstos dispositivos dentro del marco de las indicaciones aprobadas por este organismo, ya que la tendencia a incrementar este riesgo podría estar asociada a su utilización fuera de las indicaciones aprobadas.

Las indicaciones son:

- Sirolimus stent: lesiones de novo de longitud inferior a 30 mm en arterias coronarias nativas y diámetro del vaso entre 2,5-3,5 mm.
- Paclitaxel stent: lesiones de novo de longitud inferior a 28 mm en arterias coronarias nativas y diámetro del vaso entre 2,5-3,75 mm.

5.2. Precauciones de empleo en casos especiales

No procede.

5.3. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No procede.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes de los stents solicitados frente a los metálicos, sirolimus y paclitaxel					
Tipo de stent	Metálico	Sirolimus	Paclitaxel	Zotarolimus	Anti CD 34
Precio unitario (PVL + IVA)	950	1800	1600	1700	1650

6.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

Actualmente el servicio de hemodinámica consume unos 1200 stents /año, de éstos, 600 pertenecen al grupo de los que liberan fármacos, de los cuales aproximadamente unos 300 serían del tipo stent zotarolimus y stent anti CD34.

7.- AREA DE CONCLUSIONES.

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La introducción de los stents intracoronarios liberadores de fármacos ha mostrado una mayor eficacia en disminuir la revascularización de la lesión coronaria que los stents convencionales metálicos. El riesgo de trombosis tardía parece estar relacionado en mayor proporción con la utilización de los liberadores de fármacos, y sobre todo, cuando se utiliza en indicaciones diferentes a las utilizadas en los ensayos clínicos.

Los stents evaluados consituyen una nueva generación, que pretende mejorar los resultados de eficacia e incluso seguridad en lo que se refiere a incidencia de trombosis.

El stent zotarolimus se ha estudiado en el ensayo ENDEAVOUR II comparado con los metálicos con resultados satisfactorios (tabla III). Mostrando sobre todo una mayor eficacia en lesiones coronarias de diámetro inferior a 2,5 mm y de longitud superiores a 16 mm.

El stent con anticuerpos anti CD34 presenta una evidencia muy limitada y el estudio analizado incluye 63 pacientes, sin ser comparativo con otros tipos de stents. A pesar de ello la incidencia de revascularización podría ser parecida al resto de stents que liberan fármacos, aunque, debe recordarse que su mecanismo es diferente.

Se plantean varias dudas con estos dispositivos:

1º La evidencia es inferior sobre todo en el stent con anticuerpos anti CD34. Los stents convencionales y los que incluyen paclitaxel y sirolimus presentan una mayor evidencia que justifica su utilización. Se desconoce por tanto la eficacia a largo plazo de los nuevos.

2º Las terapia farmacológica antiagregante (clopidogrel más aspirina) se utiliza de forma prolongada durante 6-12 meses posteriores a la implantación de los stents paclitaxel y sirolimus, aunque a pesar de su evidencia, hay dudas sobre cuanto tiempo debe realizarse. Los nuevos dispositivos pretenden ofrecer ventajas en ese aspecto con una evidencia mucho menor.

3º El riesgo de trombosis, en los stents liberadores de fármacos más estudiados se está poniendo de manifiesto en estudios a largo plazo, a pesar de ello con dudas importantes. En este aspecto lo nuevos stents pretenden ofrecer ventajas, con menor experiencia, planteando aún mayores incógnitas.

Con estos datos, la utilización de los stents solicitados, debería basarse en la recomendaciones realizadas para los que liberan fármacos con mayor experiencia, es decir en pacientes que presenten lesiones con las características anatómicas semejantes a los incluidos en los ensayos clínicos evaluados, mucho más definido en el stent zotarolimus y menos claro en el que incluye anicuerpos anti CD34

8 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Los stents solicitados presentan un grado de evidencia inferior a los metálicos convencionales y los que incluyen sirolimus y paclitaxel. La utilización en el Hospital de estos dispositivos debería de realizarse bajo el escenario de un protocolo de uso, que permita además realizar estudios prospectivos para valorar la incidencia de trombosis tras su utilización.

8.1 Indicaciones y servicios aprobados.

Pendiente de protocolo. Servicio de Cardiología. Área de Hemodinámica.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Fajadt et al. Randomized, double-blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for treatment of Native Coronary Artery Lesions. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
- 2- Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-Eluting Coronary Stents -- Promise and Uncertainty. *N Engl J Med.* 2007 Feb 13; 356(10):1059-60.
- 3- Maisel WH. Unanswered Questions -- Drug-Eluting Stents and the Risk of Late Thrombosis. *N Engl J Med.* 2007 Feb 12;356(10):981-84.
- 4- Farb A, Boam AB. Stent Thrombosis Redux -- The FDA Perspective. *N Engl J Med.* 2007 Feb 12; 356(10):984-87.
- 5- Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med.* 2007 Feb 12; 356(10): 998-1008.
- 6- Balaguer-Malfagon JR, Pomar-Domingo F, Vilar-Herrero JV, Planas-del Viejo AM, Perez-Fernandez E. Stent thrombosis in the modern era: incidence, outcome and predictive factors *Rev Esp Cardiol.* 2006 Aug;59(8):842-5.
- 7- Eisenberg MJ, Konnyu KJ. Review of randomized clinical trials of drug-eluting stents for the prevention of in-stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2006 Aug 1;98(3):375-82.
- 8- Moses JW, Stone GW, Nikolsky E, Mintz GS, Dangas G, Grube E, Ellis SG, Lansky AJ, Weisz G, Fahy M, Na Y, Russell ME, Donohoe D, Leon MB, Mehran R. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 6;47(11):2164-71.
- 9- Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Bhatt DL. Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol.* 2005 Jun 15;95(12):1469-72.
- 10- Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Alfonso F, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Banuelos C, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 15;45(6):954-9.
- 11- Babapulle MN, Joseph L, Belisle P, Brophy JM, Eisenberg MJ. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *Lancet.* 2004 Aug 14-20;364(9434):583-91.
- 12- Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE; ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation.* 2006 Aug 22;114(8):798-806.

- 13- Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller R, Tsuchiya Y, Mori K, Cristea E, Leon MB, Sousa JE, Schmidt T, Hauptmann KE, Grube E. Angiographic results of the first human experience with the Biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol.* 2006 Aug 15;98(4):443-6. Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. *Br Med Bull.* 2001;59:227-48. Review.
- 14- Vetrovec GW, Rizik D, Williard C, Snead D, Piotrovski V, Kopia G. Sirolimus PK trial: a pharmacokinetic study of the sirolimus-eluting Bx velocity stent in patients with de novo coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Jan;67(1):32-7.
- 15- Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, Leon MB, Moses JW, Carrozza JP Jr, Zidar JP, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation.* 2004 Aug 3;110(5):508-14.