

TRATTAMENTO PERCUTANEO DELLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA.

Antonio Colombo*, Carlo Briguori.**

In meno di 20 anni la cardiologia interventistica ha compiuto progressi importantissimi nella cura della malattia aterosclerotica sia sul piano prettamente tecnico che su quello terapeutico.

Le opzioni terapeutiche di maggiore attualità sono gli stent a rilascio di farmaco, l'angiogenesi terapeutica, la rigenerazione miocardica e l'angioplastica carotidea.

L'innovazione fondamentale nella prevenzione della restenosi intrastent è stata la recente introduzione dello stent a rilascio di farmaco (o stent medicato). Attualmente gli stent medicati più studiati nella pratica clinica sono stent a rilascio di sirolimus e lo stent a rilascio di paclitaxel. Con gli stent medicati la restenosi si è ridotta dal 30% meno del 10% dei casi.

I target da raggiungere sono l'eliminazione della restenosi ed il perfezionamento dei nuovi stents in modo tale da limitare l'aggressività e la durata della terapia antiaggregante. Quindi la messa a punto di stent con attributi antiproliferativi e antitrombotici rimane la nuova sfida per gli anni futuri.

Negli ultimi anni molti studi sono stati condotti nel campo della "angiogenesi terapeutica" e della "rigenerazione miocardica". Tali strategie terapeutiche si basano attualmente sulla iniezione locale di cellule staminali e/o di fattori di crescita. Benché i dati attualmente disponibili siano incoraggianti, in questo campo siamo ancora ad uno stadio preliminare. Gli studi in corso permetteranno di chiarire se questa strategia, sperimentalmente valida, sia sicura ed efficace nel trattamento della cardiopatia ischemica.

Il trattamento percutaneo della malattia aterosclerotica carotidea si è recentemente imposto quale alternativa sicura ed efficace. L'utilizzo di sistemi di protezione distale (o filtri) riduce significativamente il rischio embolico intra-procedurale, rendendo tale strategia terapeutica una valida alternativa al trattamento chirurgico di endo-arterectomia.

Parole chiave: cardiopatia ischemica, angioplastica, stent

Stent a rilascio di farmaco.

La restenosi è stata fin dall'inizio il principale limite della trattamento percutaneo della cardiopatia ischemica. I meccanismi principali della restenosi sono il ritorno elastico, il rimodellamento negativo e l'iperplasia neointimale (1). Lo stent permette di eliminare il ritorno elastico ed il rimodellamento negativo. Tuttavia l'iperplasia neointimale persiste ed è peraltro maggiormente stimolata dal

danno vasale indotto dall'impianto dello stent metallico (2). La restenosi intrastent oscilla tra il 10 ed il 50% e rappresenta la limitazione principale dell'efficacia a lungo termine dello stent coronarico.

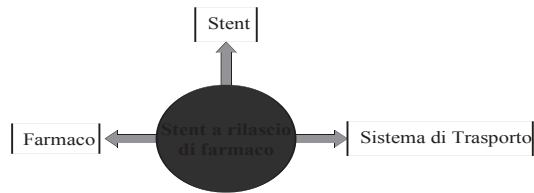
L'innovazione fondamentale nella prevenzione della restenosi intrastent è stata la recente introduzione dello stent a rilascio di farmaco (o stent medicato). La somministrazione locale di un farmaco

* *Primario dell'Unità Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Università "Vita e Salute", Ospedale San Raffaele, Milano.*

** *Unità di Emodinamica e Cardiologia Interventistica Università "Vita e Salute", Ospedale San Raffaele, Milano
Unità di Emodinamica e Cardiologia Interventistica Clinica Mediterranea, Napoli*

antiproliferativo ha il vantaggio di permettere il rilascio del farmaco direttamente nel sito da trattare, evitando gli alti dosaggi necessari in caso di somministrazione sistemica. L'efficacia dello stent medicato dipende da tutte le sue componenti: la piattaforma metallica (lo stent stesso), il sistema di adesione/rilascio del farmaco, ed il farmaco utilizzato.

Fig. 1 - .Schema di uno stent a rilascio di farmaco.



Numerosi sono i farmaci potenzialmente utili per prevenire la restenosi intrastent. Tabella 1

Tabella 1. Classi dei farmaci potenzialmente efficaci per la prevenzione della restenosi nel sistema "stent medicato".

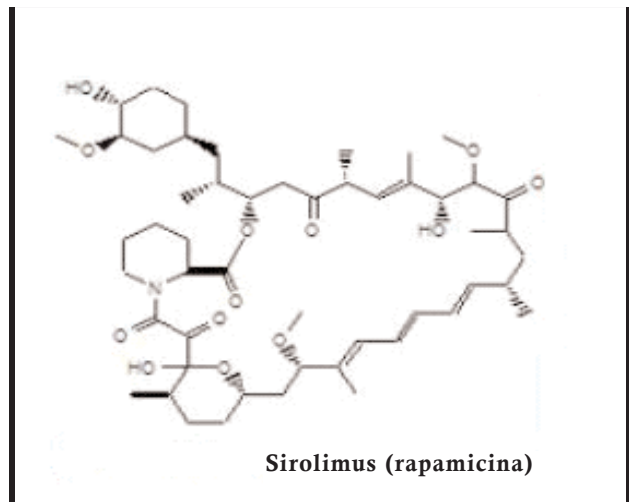
| Anti-infiammatori- Immunomodulatori | Anti-Proliferativi | Anti-migratori & Modulatori Matrice Extra-cellulare | Pro-endotelizzanti |
|--|---------------------------|--|---------------------------|
| Desametazone | Taxolo e derivati | Batimastat | 17β estradiolo |
| Sirolimus ed analoghi | Sirolimus ed analoghi | Inibitori Prolil-idrossilasi | VEGF |
| Interferone-γ 1b | Actinomicina D | Alofungizone | Donatori di NO |
| Tacrolimus | Angioeptina | Inibitori proteinasi C | Anticorpi per EPC |
| Biorest | Antisense <i>c-myc</i> | Probucolo | Statine |
| Tranilast | RestenASE | Biorest | |
| M-prednisolone | | | |
| Ciclosporina | | | |
| Acido micofenolico | | | |

EPC = cellule progenitori endoteliali. VEGF = vascular endothelial growth factor. NO = ossido nitrico. Resten ASE = antisense ribosomiale. Biorest = sistema di inibizione macrofagi.

Attualmente gli stents medicati più studiati nella pratica clinica sono a rilascio di sirolimus o a rilascio di paclitaxel.

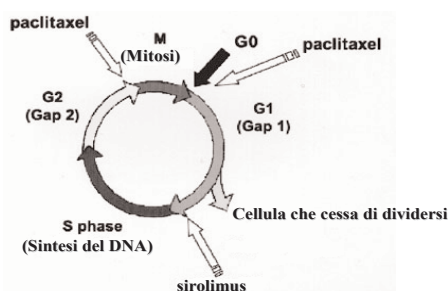
Il sirolimus (o rapamicina) è un macrolide naturale prodotto dallo *Streptomyces hygroscopicus* con potente azione immunosoppressiva, utilizzato per la prevenzione del rigetto dopo trapianto renale.

Fig. 2 - Molecola del Sirolimus



Il sirolimus inibisce la proliferazione cellulare bloccando il ciclo cellulare tra le fasi G1 ed S .

Fig. 3 - Schema del ciclo cellulare con rappresentazione del sito di azione del sirolimus e del paclitaxel



La sua azione è mediata dal legame con un recettore intracellulare, la proteina di legame FK506 (o FKBP12). Il complesso sirolimus-FKBP12 inibisce a sua volta l'attività della mammalian Target Of Rapamycin (mTOR), una protein-kinasi che regola il ciclo cellulare. L'inibizione di mTOR previene la down-regulation

della proteina p27Kip1, che ha un ruolo fondamentale nella attivazione della proliferazione cellulare.

Lo stent a rilascio di sirolimus attualmente disponibile per l'uso clinico contiene 140 g. di farmaco per cm². Un polimero non bio-riassorbibile (poli-esteramide-uretano) permette il rilascio per diffusione del farmaco, che si completa in circa 30 giorni. Lo stent a rilascio di sirolimus è stato utilizzato per la prima volta nello studio pilota First-In-Man, che includeva 45 pazienti affetti da cardiopatia ischemica e malattia aterosclerotica non complessa (3). In nessun caso è stata osservata una restenosi intrastent. La valutazione dei risultati a distanza effettuata con ecografia intracoronarica ha dimostrato l'assenza pressoché totale dell'iperplasia neointimale. Dopo questo studio pilota sono stati condotti molti trials multicentrici, randomizzati, controllati, di confronto tra lo stent a rilascio di sirolimus e lo stent tradizionale (4-7) Tabella 2.

Tabella 2. Principali trials randomizzati controllati che hanno confrontato lo stent a rilascio di sirolimus rispetto allo stent tradizionale.

| | RAVEL | | SIRIUS | | E-SIRIUS | | C-SIRIUS | |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | Sirolimus (n=120) | Controllo (n=118) | Sirolimus (n=553) | Controllo (n=525) | Sirolimus (n=175) | Controllo (n=177) | Sirolimus (n=50) | Controllo (n=50) |
| Caratteristiche | | | | | | | | |
| Età, anni | 61.8 | 59.7 | 62.1 | 62.4 | 62.0 | 62.6 | 60.3 | 60.7 |
| Maschi, % | 70 | 81 | 73 | 70 | 70 | 71 | 70 | 68 |
| Diabete mellito, % | 16 | 21 | 25 | 28 | 19 | 27 | 24 | 24 |
| Iperensione, % | 62 | 61 | 68 | 68 | 63 | 64 | 56 | 48 |
| Ipercolesterolemia, % | 38 | 43 | 73 | 75 | 77 | 71 | 84 | 86 |
| Angina instabile, % | 48 | 52 | 53 | 54 | 30 | 36 | 48 | 54 |
| Pre- infarto miocardico,% | 38 | 34 | 28 | 33 | 41 | 43 | 48 | 42 |
| Lunghezza lesione, mm | 9.56 | 9.61 | 14.4 | 14.4 | 14.9 | 15.1 | 14.5 | 12.6 |
| Diametro del vaso, mm | 2.60 | 2.64 | 2.79 | 2.81 | 2.60 | 2.51 | 2.65 | 2.62 |
| Decorso clinico* | | | | | | | | |
| Restenosi, % | 0 | 26 | 8.9 | 36.3 | 5.9 | 42.3 | 2.3 | 52.3 |
| Trombosi intrastent, % | 0 | 0 | 0.4 | 0.8 | 1.1 | 0 | 2.0 | 2.0 |
| Morte, % | 1.67 | 1.69 | 2.80 | 3.20 | 4.60 | 2.30 | 2.00 | 4.00 |
| Infarto miocardico, % | 0.8 | 1.69 | 2.8 | 3.2 | 4.6 | 2.3 | 2.0 | 4.0 |
| TLR, % | 0 | 23.7 | 4.1 | 16.6 | 4.0 | 20.9 | 4.0 | 18.0 |
| Eventi maggiori globali,% | 5.8 | 28.8 | 8.6 | 21.0 | 8.0 | 22.6 | 2.0 | 19.0 |

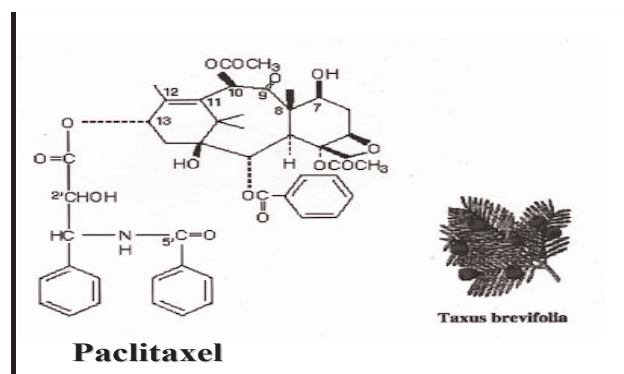
TLR = rivascularizzazione della lesione target.

* La coronarografia di controllo è stata praticata dopo 6 mesi (RAVEL, SIRIUS) e 9 mesi (E- e C-SIRIUS), ed il follow-up clinico è a 9 mesi in tutti i trials eccetto il RAVEL, dove è ad 1 anno.

Nello studio Randomized Study with the Sirolimus Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (RAVEL) (4) nessun paziente trattato con stent medicato ha avuto restenosi dopo 6 mesi, rispetto al 27% nel gruppo di controllo. Dopo un anno dalla procedura il 94% dei pazienti trattati con stent a rilascio di sirolimus era asintomatico rispetto al 71% del gruppo di controllo. Il Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon Expandable Stent (SIRIUS) trial (5) ha confermato l'efficacia dello stent medicato nei pazienti con lesioni complesse. La restenosi nel segmento trattato era ridotta del 75% (8.9% rispetto al 36.3%). L'incidenza di eventi cardiaci maggiori (decesso, infarto miocardico non fatale, e nuova rivascolarizzazione sia percutanea che chirurgica) dopo 9 mesi era 8.6% nel gruppo sirolimus rispetto al 21% del gruppo di controllo. Il vantaggio, confermato anche a 2 anni di follow-up, era riconducibile soprattutto alla minore necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione a livello della lesione trattata (4.1% rispetto al 16.6%).

Il paclitaxel, isolato dalla corteccia del *Taxus brevifolia* (ora sintetizzato in laboratorio), è un agente anti-neoplastico utilizzato nel trattamento di molti tumori, come il carcinoma della mammella e dell'ovaio.

Fig. 4 - Molecola del paclitaxel



Il paclitaxel si lega alla tubulina dei microtubuli, interferendo con l'equilibrio dinamico tra tubulina solubile ed insolubile. Ciò interferisce con la organizzazione dei microtubuli, necessaria per molti processi cellulari, quali la mitosi, la migrazione, l'endocitosi e la secrezione. IL paclitaxel a basse dosi ha un effetto citostatico, agendo sulle fasi G0-G1 e G1-S (arresto in G1) del ciclo cellulare. Ad alte dosi, invece, ha un effetto citotossico, agendo sulle fasi G2-M (arresto mitotico) e M-G1 (arresto post-mitotico) (Figura 3).

La prima esperienza clinica con un derivato del taxolo (il QP-2) legato allo stent con un polimero non-biorisorbibile (poliacrilato) ha dato risultati negativi, con una elevata incidenza di trombosi intrastent subacuta (entro 1 mese) e tardiva (anche dopo molti mesi dalla procedura) (8). Altre esperienze con l'utilizzo di un sistema di rilascio non-polimerico hanno dato risultati non accettabili in termini di sicurezza ed efficacia (9-10). Lo stent TAXUS, a rilascio di paclitaxel con sistema di rilascio controllato da polimero (Translute™) si è invece dimostrato efficace nella prevenzione della restenosi intrastent. Lo stent TAXUS, attualmente approvato per l'uso clinico, contiene 1 g/mm² di paclitaxel, che viene rilasciato lentamente (il 10% in 10 giorni mentre il resto rimane permanentemente legato al polimero). I trials più importanti che hanno testato l'efficacia dello stent a rilascio di paclitaxel sono il TAXUS II (11), IV(12) e VI. In totale in questi trials sono stati arruolati circa 2000 pazienti. Si è riscontrata una riduzione significativa della restenosi intrastent (in media del 6% rispetto al 25% del gruppo di controllo) e degli eventi cardiaci maggiori a 12 mesi (con oscillazioni tra lo 0 ed il 9.8% rispetto al 10-16.7% del gruppo controllo) (Tabella 3).

Tabella 3. Principali trials randomizzati controllati che hanno confrontato lo stent a rilascio di paclitaxel rispetto allo stent tradizionale.

| | ASPECT | | | DELIVER I ¹⁶ | | TAXUS II | | | TAXUS IV | |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|------------|------------|---------------|-------------------|
| | Controllo (n=60) | Alta dose (n=58) | Bassa Dose (n=59) | Stent con Paclitaxel (n=522) | Controllo (n=519) | Controllo (n=270) | SR (n=131) | MR (n=135) | TAXUS (n=662) | Controllo (n=652) |
| Caratteristiche | | | | | | | | | | |
| Età, anni | 58 | 60 | 58 | 61.8 | 62.7 | 59.9 | 61.5 | 59.3 | 62.8 | 62.1 |
| Maschi, % | 76 | 72 | 80 | 70.5 | 70.7 | 78 | 70 | 76 | 71.8 | 72.4 |
| Diabete mellito, % | 17 | 18 | 24 | 30.7 | 26.8 | 15 | 11 | 17 | 31.1 | 33.3 |
| Iperensione, % | 47 | 42 | 31 | 65.9 | 65.1 | 62 | 63 | 60 | 70.5 | 69.0 |
| Ipercolesterolemia, % | 19 | 13 | 7 | 59.0 | 60.1 | NA | NA | NA | 65.0 | 65.6 |
| Pre- infarto miocardico,% | 29 | 23 | 22 | 25.7 | 27.2 | 42.5 | 36 | 39 | 29.9 | 30.5 |
| Vaso target IVA,% | 51 | 53 | 50 | 42.2 | 46.4 | 42 | 40 | 48 | 41.1 | 40.0 |
| Lunghezza lesione, mm | 10.5 | 10.9 | 11.2 | 11.7 | 11.1 | 10.6 | 10.6 | 10.2 | 13.4 | 13.4 |
| Diametro del vaso, mm | 2.88 | 2.94 | 2.93 | 2.85 | 2.77 | 2.75 | 2.80 | 2.70 | 2.75 | 2.75 |
| Decorso clinico | | | | | | | | | | |
| Restenosi binaria, % | 27 | 4 | 12 | 16.7 | 22.4 | 21.9 | 5.5 | 8.6 | 7.9 | 26.6 |
| Trombosi intrastent, % | 0 | 5.1 | 1.7 | 0.4 | 0.4 | 0 | 1.5 | 0.7 | 0.6 | 0.8 |
| Morte, % | 0 | 0 | 1.7 | 0.2 | 0.8 | 0.8 | 0 | 0 | 1.4 | 1.1 |
| Infarto miocardico, % | 1.7 | 3.3 | 1.7 | 1.4 | 1.0 | 5.3 | 2.4 | 2.3 | 3.7 | 3.5 |
| TLR o TVR % | 3.4 | 8.5 | 5.2 | 6.0 | 7.6 | 17.5 | 10.1 | 6.9 | 4.7 | 12.0 |
| Eventi maggiori globali,% | 5 | 10 | 7 | 7.5 | 9.4 | 21.7 | 10.9 | 9.9 | 8.5 | 15.0 |

TLR = rivascularizzazione della lesione target; TVR = rivascularizzazione del vaso target; SR = rilascio lento; MR =rilascio moderato.

Gli studi ASPECT e DELIVER sono stati effettuati con paclitaxel senza polimero in grado di regolare la cinetica del rilascio del farmaco

Con l'avvento dello stent a rilascio di farmaco la restenosi sembra essere quindi drasticamente ridotta anche se non eliminata (14). l'incidenza di restenosi intrastent rimane relativamente elevata in alcuni sottogruppi di pazienti più sfavorevoli, come i pazienti diabetici, con arterie di calibro piccolo e/o con lesioni molto lunghe. Sono in corso numerosi trials che chiariranno il ruolo di questi stents nel trattamento di lesioni (biforcazioni, tronco comune) e pazienti (diabetici) più complessi, soprattutto in confronto alla terapia chirurgica. Nuovi farmaci e devices sono peraltro in studio. Sono stati progettati stents rivestiti di anticorpi anti-recettore CD-34, che è presente sui progenitori endoteliali. Ciò favorirebbe una precoce "guarigione" del danno meccanico indotto con l'impianto

dello stent. In questo modo i precursori endoteliali circolanti possono essere catturati dal sangue periferico sul sito del danno al fine di accelerare la re-endotelizzazione sulla superficie dello stent.

Il costo degli stents a rilascio di farmaco rappresenta attualmente la maggior limitazione ad un utilizzo diffuso e sistematico. L'uso dello stent a rilascio di sirolimus infatti apporta un costo addizionale medio di circa 1300 € per procedura rispetto allo stent tradizionale. Tuttavia, grazie alla bassa incidenza di restenosi nei 12 mesi successivi alla procedura il costo globale per paziente si riduce significativamente.

Un altro problema associato all'impiego di stent a rilascio di farmaco è la prolun-

gata dipendenza del paziente alla doppia (aspirina e tienopiridine) terapia antiaggregante. Anche se nei trials maggiori la doppia terapia antiaggregante è stata continuata per soli 3 mesi per lo stent a rilascio di rapamicina e per 6 mesi per quello a rilascio di paclitaxel, quando questi stents vengono usati in pazienti e lesioni più complesse esistono delle incertezze circa la durata ottimale di questa terapia. Recentemente sono stati riportati alcuni casi di trombosi a distanza che, sebbene isolati, generano una certa preoccupazione e motivano la necessità per un nuovo stent con caratteristiche di tromboresistenza (15).

Angiogenesi terapeutica e rigenerazione miocardica.

La strategia terapeutica ideale per il trattamento della patologia delle coronarie e del cardiomiocita comporta la creazione di nuovi vasi (angiogenesi terapeutica) e/o di nuovi cardiomiociti (rigenerazione miocardica). Tale strategia terapeutica si basa sull'iniezione locale di cellule staminali e/o di fattori di crescita. Le cellule staminali sono cellule indifferenziate, capaci di moltiplicarsi, e che, in specifiche condizioni fisiologiche o sperimentali, possono "specializzarsi" (cioè acquisire un fenotipo specifico). I cardiomiociti sono cellule differenziate, terminali, cioè che hanno perso la capacità di dividersi. Studi recenti, tuttavia, sembrano dimostrare che in realtà i cardiomiociti sono cellule parzialmente differenziate, ancora con capacità replicative, probabilmente derivanti da un pool di progenitori cellulari (16). Non è stato ancora chiarito quale sia il vero precursore dei cardiomiociti (17). Studi sperimentali hanno dimostrato come le cellule prelevate dal midollo osseo siano capaci di "riparare" il tessuto miocardico danneggiato da un insulto ischemico (18). L'utilizzo delle cellule staminali embrioniche umane è limitato da seri problemi etici.

Progenitori provenienti dell'aorta dorsale e dal cordone ombelicale possono peraltro differenziarsi in cardiomiociti in vitro (19). Numerosi fattori di crescita sono coinvolti nella angiogenesi e biogenesi (20). I più importanti sono: vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, granulocyte-colony stimulating factor, hepatocyte growth factor, stem cell factor.

Le modalità di rilascio locale delle cellule e dei fattori di crescita sono molteplici. La via sistemica (intravenosa o intramuscolare) è utilizzabile soltanto per i fattori di crescita. L'iniezione diretta comprende la via intra-coronarica, intramiocardica, epicardica e transvenosa. L'iniezione epicardica necessita la toracotomia. Le vie percutanee comprendono l'iniezione intramiocardica, intra-coronarica e transvenosa (cioè nel seno coronarico). Molti studi e trials clinici condotti negli ultimi anni hanno supportato l'efficacia della iniezione intracoronarica o intramiocardica percutanea delle cellule del midollo osseo per attivare l'angiogenesi terapeutica e rigenerazione miocardica nel trattamento della cardiopatia ischemica (21-25). I risultati più incoraggianti sembrano aversi nel trattamento dell'infarto miocardico acuto. E' in corso il trial Enriched Progenitor Cells And Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) che chiarirà molti quesiti in questo campo. Alcuni studi sono stati condotti con la iniezione intramiocardica di mioblasti prelevati dal muscolo scheletrico del paziente (26). Tale strategia è stata tuttavia gravata da una alta incidenza di complicanze aritmiche fatali (27). Trials iniziali avevano suscitato grande interesse circa la efficacia della iniezione locale dei fattori di crescita per la attivazione della neo-angiogenesi in pazienti affetti da angina refrattaria. Tuttavia studi randomizzati non hanno validato tale efficacia (28).

Trattamento percutaneo delle stenosi dell'arteria carotide interna.

La stenosi dell'arteria carotide interna è responsabile di circa il 30% di tutti gli eventi ischemici cerebrali. Stenosi dell'arteria carotide interna >70% hanno una indicazione assoluta al trattamento. Studi recenti indicano che anche il trattamento di stenosi del 60% in pazienti peraltro asintomatici riduce significativamente il rischio di eventi ischemici cerebrali (29). La valutazione ecografica delle caratteristiche della placca (ecostruttura) permette di identificare quei pazienti con stenosi "attive" dove il rischio dell'evento ischemico non sembra essere strettamente legato alla severità della stenosi quanto alla sua composizione(30). Il trattamento chirurgico

(endoarterectomia) è la strategia terapeutica maggiormente validata per la prevenzione dell'ictus cerebrale in pazienti con stenosi dell'arteria carotide interna. Tuttavia negli ultimi anni il trattamento percutaneo si è imposto quale alternativa sicura ed efficace. La disponibilità di sistemi di protezione distale ("filtri"), che intrappolano eventuali frammenti che si staccano dalla placca durante la dilatazione con palloncino e/o l'impianto dello stent, hanno reso tale procedura estremamente sicura (31). In particolare in pazienti ad alto rischio chirurgico, il trattamento per cutaneo delle stenosi carotidiche (con impianto di stent previo utilizzo del sistema di protezione distale) non è inferiore al trattamento chirurgico (31).

Bibliografia:

1. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 35-43
2. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247-54
3. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192-5
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa E, et al. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl Med J* 2002; 346: 1773-80
5. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, 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. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial *Lancet* 2003; 362: 1093-99
7. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1110-5
8. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002;105:1883-6.
9. Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1537-45

10. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004; 109: 487-93
11. Colombo A, Dreiwiecki J, Banning A, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794
12. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221-31
13. Knopf W. DELIVER I: A US multicenter, randomised, single-blind study of the ACHIEVE drug coated coronary system. Presented at: Transcatheter Cardiovascular Therapeutic 2003; Sept 26-21, Washington DC. Available at: http://www.tctmd.com/expert-presentations/multislide.html?product_id=53.02.
14. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation* 2003;107: 2178-80
15. McFadden E, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21
16. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res*; 92:139-50.
17. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part II: cell-based therapies. *Circulation* 2004;109:2692-7.
18. Taylor DA, Hruban R, Rodriguez ER, Goldschmidt-Clermont PJ. Cardiac Chimerism as a Mechanism for Self-Repair: Does It Happen and If So to What Degree? *Circulation* 2002 106: 2 - 4
19. Condorelli G, Borello U, De Angelis L, et al. Cardiomyocytes induce endothelial cells to trans-differentiate into cardiac muscle: implications for myocardium regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:10733-8
20. Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part I: angiogenic cytokines. *Circulation* 2004;109:2487-91.
21. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:45-6.
22. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;107:2294-302
23. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, et al. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet* 2003;361:47-9.
24. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:141-8.
25. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Final one-year results of the TOPCARE-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1690-9.
26. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT, et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1078-83.

27. Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet* 2004; 364:183-92.
28. Kang H-J, Kim H-S, Zhang S-Y, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
29. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-502
30. Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G. Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004 ;292:1845-52.
31. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501