

İLAÇ SALINIMLI STENTLERİN SINIRLILIKLARI

Doç.Dr. Ilgın Karaca, Uzm.Dr. Necati Dağlı, Dr. Hasan Korkmaz

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Koroner kalp hastalığı günümüzde, insan ölümlerinin en sık nedeni olarak dikkat çekmektedir. Girişimsel kardiyoloji teknikleri bu hastalığın tedavisinde her geçen gün artarak kullanım alanı bulmaktadır. Girişimsel kardiyolojide yoğun olarak kullanılan intrakoroner stent tekniğinde, takip esnasında karşılaşılan instent restenozu, aşılması beklenen önemli bir sorundur. İlaç salınımlı stentler, stent restenozunu azaltmak amacı ile, son dekatta geliştirilen bir teknolojidir. Stent restenozunun fizyopatolojisinde stent içi intimal hiperplazi major etkindir. İlaç salınımlı stentler de, polimer teknolojisi ile stent üzerine kaplanan değişik sitotoksik ilaçlar, intimal hiperplaziyi

dolayısıyla, restenozu engelleyeceği hipotezine dayanılarak geliştirilmiştir. Klinik pratikte çıplak stentler ile karşılaştırıldığında stent restenozunu azalttığı gösterilmiştir. Fakat kullanımındaki yaygınlaşma ile beraber, pratikte karşılaşılan bazı hasta gruplarında, olumlu etkilerinde azalma gözlenmiştir.

Bu derlemede, ilaç salınımlı stentlerin etkilerinde sınırlamalar oluşturan klinik durumlar irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç salınımlı stent, Sınırları

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 31-36)

İlaç Salınımlı Stentlerin Sınırlılıkları

Koroner kalp hastalığı, tüm dünyada insan ölümlerinin en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Koroner kalp hastalığının tedavisinde, 1977-1987 yılları arasında yoğun olarak kullanılan balon anjiyoplasti ile yeni bir aşama sağlanılmıştır. Balon anjiyoplasti sonuçları irdelendiğinde, bazı vakalarda lezyonlu koroner arter lümeninde istenilen açıklığı sağlasa da, hastaların önemli bir kısmında gelişen akut kollaps ve diseksiyonlar istenilmeyen sonuçlara yol açtığı görüldü. Başarılı işlem sonrası klinik takipdeki yüksek restenoz ise önemli bir sorundu. Stent teknolojisi 80'li yıllarda mevcut sorunları gidermek amacı ile geliştirildi. Stentler işlem esnasında ve kısa dönemde akut oklüziona neden olacak birçok balon anjiyoplasti komplikasyonunu engellese de, stent sonrası klinik takipdeki restenoz, hala önemli bir problem olarak kaldı. Stent restenozunun, balon anjiyoplastinin oluşturduğu kontrollü hasara karşı, düz kas hücre stimülasyonu sonu-

cunda oluşan intimal hiperplazi ile karakterize bir vücut yanıtı olduğu anlaşıldıktan sonra, restenoz problemini çözmeye yönelik yeni çalışmalar başladı. Daha sonra 1990'lı yıllarda intimal hiperplaziyi durdurarak restenoz sürecini engelleyebilecek, değişik ilaçlar ile stent yüzeyinin kaplanması fikri doğdu ve öncü çalışmalar başladı. Restenoz sadece intimal hiperplazi ile açıklanamayacak kadar kompleks bir olay olmasına karşın, bu çalışmalarda ilaç salınımlı stent (ISS)'lerin restenozu %25-30 oranında azalttığı gösterildi.

Birçok randomize çalışmada, İSS'lerin restenozu azaltmada çıplak stentlere göre üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda İSS'lerin test edilen güvenilirlikleri de olumlu bulunmuştur¹⁻⁴. Tüm bunlara rağmen hala, bazı hasta gruplarında İSS etki ve güvenilirliklerinde sınırlamalar saptanmıştır.

İlaç kaplı stentlerin sınırlılıkları;

- 1- Hipersensitivite reaksiyonları
- 2- Distal sol ana koroner arter lezyonları
- 3- Kompleks lezyonlar
- 4- Geç trombus - Endotelizasyonda Gecikme
- 5- Stent malpozisyonu şeklindedir.

1-İlaç Salınımlı Stent Ve Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: İlaç salınımlı stentler ile ilişkilendirilebilen aşırı

Tablo 1: İlaç Salınımlı Stent ile ilişkilendirilen reaksiyonlar ve görülme sıklığı

SEMPYONLAR	SIKLIK
Döküntüler	%78
Dispne	%16
Kaşıntı	%27
Ateş-Miyalji	%8
Anafaksi	%6
Trombositopeni	%10
Artralji	%8
Eklem Şişlikleri	%4
Kan Basıncı Değişiklikleri	%5
Ürtiker	%10

Tablo 3: Saptanan alerjik reaksiyonun implantasyon sırasında kullanılan ajanlara (GP 2a/3b inhibitörleri) bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi

Ajan	Sınıflama Kriterleri
İmplantasyonda kullanılan	Kesin: Allerjik bulguların ilacı kesince kaybolması, tekrar başlanıldığında yenilemesi Muhtemel: İmplantasyon gününde olay başladı ve 2 gün içinde kayboldu ise İlişkili Değil: Ajanların kullanımında 2 gün sonra reaksiyonun başlaması

duyarlılık reaksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir. The FDA's Manufacturer And User Device Experience center (MAUDE) verilerine göre, İSS kullanımına izin verildikten sonra, 5781 hastada 262 alerjik reaksiyon bildirilmiştir [3695 Cypher kullanılan hastada 251 rapor/2086 Taxus kullanılan hastada 11 rapor]⁵. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülmesinde stent üzerine yüklenen ilaç sorumlu olabileceği gibi, daha sıklıkla karşımıza çıkan, stentin polimer yapısına karşı gelişen bir aşırı duyarlılığın varlığıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları her zaman ilaç kaplı stentlere bağlı olmayabilir, implantasyon esnasında uygulanan standart ilaç tedavileri ile de ilişkili olabilir⁶. Özellikle klopidogrel tedavisi ve bazı olgularda işlem esnasında kullanılan Glukoprotein 2b/3a antogonisti tedavileri saptanan alerjik reaksiyondan sorumlu olabilir. Oluşan alerjik reaksiyonun İSS ya da kullanılan yardımcı ilaçlara bağlı olup olmadığının anlaşılmasında Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu bir sınıflama kullanılmaktadır⁷. Dünya Sağlık Örgütü'nün bu konuda yaptığı sınıflama Tablo 2, 3 ve 4 de özetlenmiştir.

Stent sonrası hipersensitivite semptomlarının başlaması ortalama 11,5 gündür. En sık görüldüğü zaman aralığı ise 2-7 gündür. Başladıktan sonra vakaların yarısında semptomlar 1 ay içerisinde

Tablo 2: Saptanan alerjik reaksiyonun antiplatelet ajanlara bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi

Ajan	Sınıflama Kriterleri
Anti-platelet ajanlar	Kesin: Allerjik bulguların ilacı kesince kaybolması, tekrar başlanıldığında yenilemesi Muhtemel: İlaç kesilince reaksiyonun kaybolması İlişkili Değil: Daha önceden ilacı kullanıyor olması veya ilacı kesme ve yeniden başlama mada alerjik reaksiyonlar ile ilişkisi yoksa

Tablo 4: Saptanan alerjik reaksiyonun İlaç Salınımlı Stentlere bağlı olup olmadığının değerlendirilmesi

Ajan	Sınıflama Kriterleri
İlaç Salınımlı Stentler	Kesin: Otopside stent alanında eozinofilik reaksiyon ile uyumlu histolojik kanıt olması Muhtemel: Diğer potansiyel etkiler (ilaçlar) terk edildikten sonra, alerjik reaksiyonların en az 2 hafta devam etmesi İlişkili Değil: Diğer potansiyel ajanların kesin yada muhtemel sebep olarak tanımlanması

geriler⁵.

Aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesinin hasta kliniğine ve prognozuna yansımaları geniş kapsamlı bir çalışmada irdelenmiştir. Nebeker ve ark hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş ve Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre, saptanan reaksiyonun kuvvetle muhtemel ya da kesin İSS'e karşı olduğu gösterilmiş 212 hastada, aşırı duyarlılık reaksiyonunun prognoz takibini yapmışlardır⁵. Sonuçta vakalarının %34'ünde intravenöz steroid verilmesi ya da acil kateterizasyon gereksinimi, %18'inde hastaneye yatış ve takip gereksinimi, %5 hastada kalıcı sekel, %2 hastada mortalite ile direkt olarak ilişkilendirme, %19 vakada da en az 1 antiplatelet ilaç tedavisinin kesilmesi gerektiğini rapor etmişlerdir. Antiplatelet tedavide yapılan kesinti, İSS 'lerin en korkulan komplikasyonlarından biri olan subakut ya da geç trombus için major prediktör olarak bilinmektedir.

2-Distal Sol Ana Koroner Lezyonları ve İlaç Salınımlı Stentler: Sol ana koroner arter lezyonlarında, çıplak stentler ile karşılaştırıldığında, İSS'ler girişim sonuçlarını iyileştirmiştir. Yine de distal sol ana koroner arter lezyonlarında, major kardiyak olay oranı yüksektir⁸⁻¹⁰.

Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting

stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESERCH)¹¹ /The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimuseluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH)¹² çalışmaların da, sol ana koroner lezyonu bulunan 130 hastaya ilaç salınımlı stent ile girişimsel müdahale yapılmıştır (55 Cypher, 75 Taxus). Sol ana koroner lezyonlu subgrup'un analizinde, 94 hastada distal sol ana koroner lezyonu, 36'sında ise proksimal sol ana koroner lezyonu bulunmakta idi. Sonuçta distal sol ana koroner arter grubunda, proksimal sol ana koroner girişim yapılan gruba oranla, MKO insidansı belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (Distal sol anakoroner lezyonunda MKO: % 30; Distal olmayan sol ana koroner arter lezyonunda % 11). Hedef damara revaskülarizasyon sıklığı Distal sol ana koroner arterde % 13; distal olmayan sol ana koroner lezyonunda ise % 3 olarak rapor edildi. Sonuç olarak, bu iki çalışmanın subgrup meta analizinde, prosedural başarı oranları ve 30 günlük sonuçları benzer olmasına rağmen, uzun dönem takip, distal sol ana koroner lezyonlarında, distal olmayan sol ana koroner arter lezyonlarına oranla belirgin şekilde kötüydü¹³. Distal sol ana koroner lezyonlarında, sadece ana dal stentlemesi yapılan hastalar ile bifürkasyon stentlemesi yapılanlar karşılaştırıldığında, MKO oranlarının benzer bulunması, MKO gelişiminde tedavi tekniklerinden çok, anatomik lokalizasyon belirleyici olduğunu göstermektedir¹³.

Daha önceki bilgilerimize göre, çıplak stent ile sol ana koroner arter lezyonlarına yapılan girişimsel tedavide, hastanın var olan cerrahi risk profili uzun dönem prognozda önemli bir belirleyicidir. Hastanın cerrahi riski artıkça girişimsel tedavi sonrası takibdeki MKO insidansıda buna paralel olarak artmaktadır. Cerrahi risk belirlenmesinde Personett risk skorlaması sıklıkla kullanılan bir skorlamadır. Valgimiglim ve ark Personet risk skorlamasına göre yüksek cerrahi riskli 59 ve düşük cerrahi riskli 69, sol ana koroner lezyonu olan hastaya, İSS ile müdahale sonrasındaki, kısa ve uzun dönem takip sonuçlarını yayınladılar¹³. Düşük cerrahi riske sahip popülasyonda MKO oranı %16 iken, yüksek riskde bu oran % 35 olarak rapor edildi. Ek olarak ana koroner arter lezyonunun distal yada proksimal lokalizasyonda oluşu da, önceki çalışmalar ile uyumlu olacak şekilde, MKO insidansına etki etmekteydi. Valgimiglim ve ark çalışmasındaki subgrup analizine göre; 600 günlük takibe

göre, düşük cerrahi riskli distal olmayan sol ana koroner artere İSS ile müdahale, yüksek cerrahi riskli distal sol ana koroner artere müdahaleden 10 kat daha fazla riske sahipti. (MKO sıklığı sırası ile; % 4 - %40). Sonuç olarak diyebiliriz ki; İlaç salınımlı stent kullanımında, distal sol ana koroner lezyonuna girişimsel tedavi kararında, cerrahi risk skoru anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak, prognoz için prediktördür.

3-İlaç Salınımlı Stentler Endotel Disfonksiyonu ve Geç Trombozis: Geç stent trombozu: İSS implantasyonundan 30 gün sonra akut semptomlar ile beraber, anjiyografik stent trombozunun görülmesi olarak tanımlanır. İSS'ler klinik ve anjiyografik restenozda, çıplak stent'lere oranla anlamlı azalmaya neden olmuş olsa da; İSS için geç stent trombozu halen önemli problemdir. Geç stent trombozunun klinik pratikte sıklıkla ani ölüm olarak görülmesi, önemini arttırmaktadır^{14,15}. Görülme sıklığı değişik çalışmalarda, ilaç salınımlı stentler için, % 0.4-1 arasında bildirilmektedir¹⁶.

ETİYOLOJİ

- 1-Klopidogrel tedavisinin erken kesilmesi (sıklıkla klopidogrel veya klopidogrel + aspirin tedavisinin kesilmesinden 4- 9 gün sonra gözlenir).
- 2-Endotel iyileşmesinde gecikme veya aşırı duyarlılık reaksiyonunun gelişmesi,
- 3-Lokal faktörler (işlem esnasında oluşan diseksiyon, akım düşüklüğü, hassas plak özellikle akut MI da primer girişimlerde İSS kullanılması, bifürkasyon lezyonları ve overloap uygulanması)
- 4-Aspirin yada klopidogrele direnç
- 5-Diyabet veya renal yetmezlik olarak özetlenebilir^{14,16}.

Ateroskleroz endotel zedelenmesi ile oluşan bir süreçtir, perkütan girişimlerde endotel zedelenmesi kaçınılmazdır. Perkütan girişim esnasında oluşan endotel zedelenmesi belirli bir süreç içinde iyileşir. Çıplak stentler için bu iyileşme süreci, girişimden 1-2 gün sonra başlar ve yaklaşık 1-3 ay içinde tamamlanır. Bu süre sonunda stent üzeri endotel ile kaplanmıştır. İyileşmenin geciktiği durumlarda, stent yüzeyinin endotel ile tam kaplanmaması oluşur ki, bu durum geç komplikasyonlar özellikle de, geç trombus için hazırlayıcı bir faktördür. Geçmişte brakiterapi sonrası endotelde ileri hasarlanma oluşturulması ve brakiterapinin endotel iyileşme sürecini uzatması, geç trombus görülme sıklığında önemli artışa neden olduğu görülmüştü. İlaç salınımlı stentlerde de stent'i kaplayan ilaç endotelizasyonda bozulmaya neden olur. Endotel kaplanmasındaki bozulma yada

gecikme, İSS de 180 güne kadar uzayabilir. Bu durumda stentin direk kan ile teması, geç trombus ve buna bağlı, korkulan klinik tabloların görülmesine neden olur (geniş miyokard infarktüsü yada ani ölüm). Özellikle takipte, antiagregan tedavinin yetersiz kalınması ya da kesilmesi bu riski önemli derecede artırır. İkili antiagregan tedavinin kesintisiz belli bir süre devam edilmesi endotelizasyona zaman kazandıracaktır. Bazı yayınlarda İSS ile oluşan, akut endotel disfonksiyonu tanımlanmıştı^{17,18}, bu tablolar beraberinde geç trombus sıklığında artışıda getirmektedir. Sahip olduğumuz teknolojide endotelizasyonu en iyi takip ettiğimiz metod anjiyoskopidir. Katoni ve arkadaşları¹⁹ 25 hastada uyguladıkları, 22'si çıplak, 15'i İSS, toplam 37 stent implantasyonunu anjiyoskopi ile takip ettikleri bir çalışma yayınladılar. Amaçları İSS ile oluşan endotelizasyon gecikmesinin süresi ve boyutu hakkında fikir sahibi olmaktı. Hastalara anjiyoskopi takipleri 3. ve 6. ayda yapıldı. Sonuçlar oldukça ilginç bulunandı; 6. ayda çıplak stentler'in tamamında endotelizasyon sağlanmışken; İSS grubunda anjiyoskopide sadece %13.3'ünde, 6 ay sonunda komplet endotelizasyon bulunmakta idi. Bu çalışmanın sonuçları ileriki, çok hasta katımlı çalışmaların sonuçları ise desteklenirse, belkide dual antagregan tedavi sürecini İSS de daha da uzatmak gerekebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçta; İSS'ler klinik ve anjiyografik restenozda, çıplak stentlere oranla anlamlı azalmaya neden olmuş olsa da; geç stent trombozu ve neden olduğu ürkütücü klinik tablolar halen önemli problemdir^{14,15}.

4-Kompleks Koroner Lezyonlarda İlaç Salınımlı Stentlerin Etkinlik Ve Güvenilirliği: Kompleks lezyon olarak tanımlanan aterosklerotik plaklar; bifürkasyon lezyonları, kronik total tıkalı lezyonlar, darlık yüzdesi yüksek, B2/C tipi lezyonlar ve çok damara stent uygulanması olarak bilinmektedir²⁰.

Bu tür lezyonlara uygulanan girişimsel müdahalelerin erken ve geç dönem takip sonuçları yüksek restenoz ile birlikte. Bu tür lezyonlarda, İSS'lerin etkinliği değişik çalışmalarda test edilmiş ve sonuçları çıplak stentlere oranla daha iyi bulunmuştur. Değişik çalışmalarda, kompleks lezyonlarda İSS ile MKO oranı, % 10-19 arasında bildirilmiştir²¹. Kompleks lezyonlar içinde bifürkasyon bölgelerine yapılan girişimsel tedaviler restenoz sıklığının en yüksek olduğu alt grubu oluşturmaktadır. Özellikle bifürkasyon lezyonlarında yan dala konulan stent restenozu, ana daldan daha yüksek olmaktadır. Bu nedenle, İSS ile yapılan bifürkasyon bölgesine girişimsel müda-

hale-lerde, ana dalın stentlenmesi, yan dala ise gerektiğinde stent kullanılması önerilmektedir. Bu tür yaklaşım her iki dalın stentlemesine göre daha düşük takip restenozunu sağlamaktadır. Yan dalı stentlemeden, sadece balon anjiyoplasti uygulanması ise önerilmemekte, çünkü, balon anjiyoplasti sonrası yüksek sıklıkta stent gereksinimi doğmakta, bu da yüksek takip restenozuna yol açmaktadır²². Çift stent kullanımında yan daldaki restenozun en önemli nedeni, yan dal ostiumunun kaplanamamasıdır. Yan dalada müdahaleyi mümkün kılan T stent tekniklerinde, yan dal ostiumu her zaman kaplanamaz, beraberinde yüksek restenozu getirir. Culotte ya da modifiye Crushing tekniği yan dal ostiumunu kaplamada etkilidir ve yan dal restenozunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bu grup hastalarda kullanımı tercih edilmelidir. Subakut yada geç stent trombozu bifürkasyon stentlemesinin korkulan bir komplikasyondur. Değişik çalışmalarda sıklığı % 3,6-6 olarak bildirilmiştir²².

5-İlaç Salınımlı Stent Sonrası Geç Stent Malpozisyonu: Geç stent malpozisyonu, çıplak stentlerde % 4-5 arasında rapor edilmiştir. İlaç salınımlı stentler için bu oran, yapılan IVUS çalışmalarının sonuçlarına dayanılarak % 12 olarak kabul edilmektedir²³ (Pacitaxel ve sirolimus kaplı stentler için). Stent malpozisyonu MKO da belirgin bir artışa neden olmasada, malpozisyon saptanan İSS de, geç stent trombozun da artış bildirilmiştir²³.

Çıplak stentler için bildirilen malpozisyon nedenleri, İSS içinde geçerlidir. Predispozan faktörleri; 1-Stent öncesi DCA kullanımı (~%25) 2-Akut Miyokard infarktüsünde İSS kullanımı (~%30) 3-Kronik total oklüzyonlarda İSS kullanımı (~%25) 4-Stent uzunluğu 5-Pozitif remodeling gelişimi olarak özetlenebilir.

Bu faktörlere ek olarak İSS ile azalan restenoz, stent malpozisyonunda etkili bir faktör olabilir ve çıplak stentlere göre, İSS de ki artmış insidansını açıklayabilir²³.

KAYNAKLAR

1. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002; 346: 1773-80.
2. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. ; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus

- standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1315-23.
3. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, et al. E-SIRIUS Investigators. 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: 1093-99.
 4. Schampaert E, Cohen EA, Schluter M, et al. ; C-SIRIUS Investigators. 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: 1110-15.
 5. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hyper sensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 175-81.
 6. Rockville, MD FDA Public Health Web Notification. 2003:2.
 7. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 795-801.
 8. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH and T-SEARCH) registries. *Circulation* 2005; 111:1383-89.
 9. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351- 6.
 10. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation* 2005; 111: 791-5.
 11. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004; 109: 1366-70.
 12. Ong AT, Serruys PW, Aoki J, et al. The unrestricted use of paclitaxel- versus sirolimuseluting stents for coronary artery disease in an unselected population: one-year results of the Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1135-41.
 13. Valgimigli M, Malagutti P, Rodriguez-Granillo GA, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 1530-37.
 14. McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-21.
 15. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 2088-92.
 16. Karvouni E, Korovesis S, Katritsis DG. Very late thrombosis after implantation of sirolimus eluting stent. *Heart* 2005; 91: e45.
 17. Farb A, Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation.* 2003; 108:1701-06.
 18. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 157-63.
 19. Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2108-11.
 20. 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.
 21. Cosgrave J, Agostoni P, Ge L, et al. Clinical outcome following aleatory implantation of paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents in complex coronary lesions. *Am J Cardiol.* 2005; 96:1663-68.

22. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004;109:1244-49.
23. Hong MK, Mintz GS, Lee CW et al. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation*. 2006; 113:414-9.