

## STENT İÇİ RESTENOZ VE İLAÇLA KAPLI STENTLER

\*Prof.Dr. Talantbek Batyrallyev, \*\*Dr.Özgül Avşar

\*Sani Konukoğlu Hastanesi, Ali Fuat Cebesoy Bulvarı Gaziantep, \*\*İbn-i Sina Hastanesi, Musa Şahin Bulvarı Osmaniye

Stent içi (in-Stent) restenoz (İSR), balon anjiyoplasti sonrası görülen restenozdan farklı olan ve daha çok neointima oluşumuyla ortaya çıkan, kendine özgü bir patobiyolojik gelişmedir. Perkütan koroner girişimlerde stent kullanımı giderek artmakta ve buna paralel olarak ISR görülme sıklığı çoğalmaktadır. Bu derlemede İSR'nin histoloji ve patogenezi içeren araştırmaları inceledik. Mekanik tedavide, özellikle ilaçla kaplı stentler ele alındı. İlaçla kaplı stent tedavisi, bu tedaviye ilişkin

problemler tartışıldı. Yakın zamana kadar İSR engellenmesinde kullanılacak sınırlı sayıda farmakolojik ve mekanik tedavi seçeneği vardı. Ancak, ilaçla kaplı stentlerin gelişimi ile İSR görülme sıklığı ciddi anlamda düşebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** İn-stent restenoz, ilaç kaplı stent, Restenoz, Stent

*(Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 163-169)*

### GİRİŞ

Restenoz, transluminal koroner revaskülarizasyon sırasında yaratılan hasarlanmaya karşı lümen boyutunda azalma ile giden maladaptif vasküler yanıt olarak tanımlanabilir<sup>1</sup>. Restenoz, koroner anjiyoplasti kavramının 25 yıl kadar önceki ilk doğumundan beri majör bir kısıtlayıcı unsur olmuştur. Stent uygulamasının perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ile karşılaştırılması sonucu stentin restenozu azalttığı kanıtlanmasyla bu güne kadar ki restenozu azaltma metodlarından en çok uygulananı stent olmuştur<sup>2-4</sup>. Son zamanlarda koroner perkütan revaskülarizasyon uygulamalarının % 72,7'inde stent kullanılmaktadır<sup>5</sup>. Giderek daha kompleks lezyonların tedavi edilmesine karşın in-stent restenozu (ISR) %10-20 arasındadır<sup>6-9</sup>. Riskli hastaların tedavisinde bu oran %70'e çıkabilmektedir<sup>10</sup>. Stent içi restenoz modelleri fokal ve diffüz olarak incelenmekte, ayrıca stentin tutulum bölgesine göre de alt gruplara ayrılmaktadır<sup>11</sup> (Resim 1).

İSR, balon anjiyoplasti sonrası görülen restenozdan histolojik olarak gayet farklıdır<sup>1,12,13</sup>. Postanji-

yoplasti restenozu, elastik rekoil, negatif remodeling veya kontraksiyon, injuri bölgesinde trombus, düz kas hücreli proliferasyonu ve migrasyonu ve aşırı ekstraselüler matriks üretimi elementleri sonucudur. Düz kas hücreli proliferasyonu ve aşırı ekstraselüler matriks üretimi neointima oluşumuna neden olur<sup>1,14</sup>. İntrovasküler ultrasound çalışmaları stent uygulamasının elastik rekoil ve negatif remodeling olgularını ortadan kaldırdığını ve böylece ISR'un büyük ölçüde neointima oluşumu sonucu olduğunu göstermiştir<sup>13,15,16</sup>. Neointima temel olarak proliferatif düz kas hücreleri<sup>17,18</sup> ve ekstraselüler matriks<sup>19</sup> içerir. Trombus oluşumunun hayvan modelinde neointima için önemli rol oynadığı düşünülmemekteyse de<sup>20</sup>, hiperlipidemi varlığında stent uygulamada bir rolü olabileceği gösterilmiştir<sup>21-23</sup>.

İSR'te genetik faktörlerin rolü olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur: Glikoprotein IIIa için PIA polimorfizmi ve metilentetrahidrofolat redüktaz'ın mutant formu ISR riskini arttırmaktadır. İnterlökin İL-1<sub>ra</sub> genine ait allel 2 ise ISR'dan koruyucudur<sup>24-27</sup>.

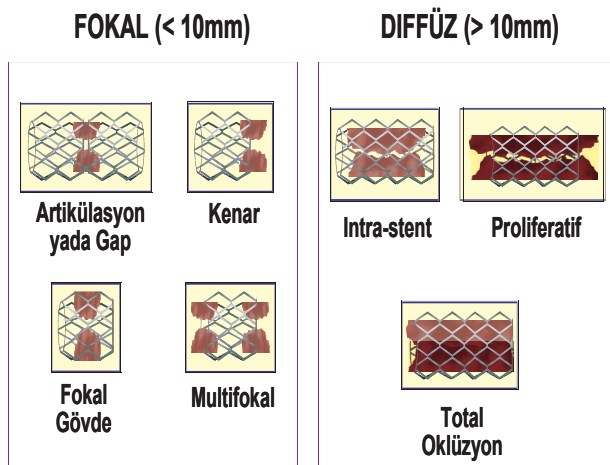
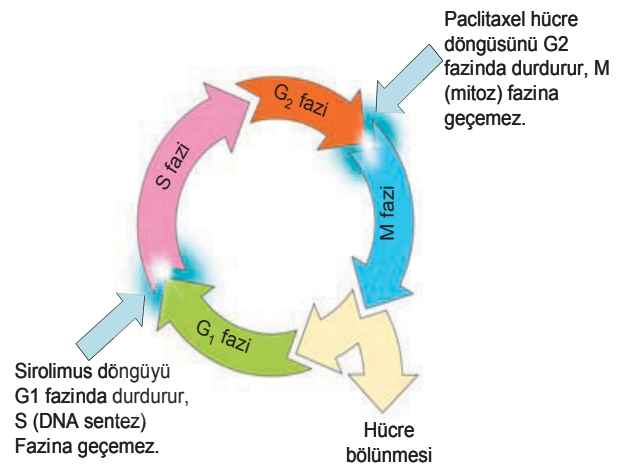
Implante edilen stentlerin bizzat kendilerinin ISR için stimulus oluşturabildikleri düşüncesiyle stentlerin yapısı ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmıştır<sup>28,29</sup>. Stent tasarımı, kompozisyonu, uzunluğu, implantasyonu esnasında kullanılacak intravasküler ultrasound,

Yazışma adresi: Dr. Özgül AVŞAR  
İbni Sina Hastanesi  
Musa Şahin Bulvarı  
OSMANIYE  
Tel: +90 328 813 50 10  
e-mail: drozguravsar@yahoo.com

**Tablo 1:** Hayvanlarda kullanılan ilaçla kaplı stentler

İlaç tipi/ilaç	HayvanModeli	Polimer	Etki
<b>Anti-Enflamatuar</b>			
Methylpredisone	domuz	PFM	23% bölgesel stenozda azalma
Dexamethasone	domuz	PLLA	Fark yok
Colchicine	domuz	PLLA	Fark yok
<b>Antiproliferatif</b>			
Sirolimus	domuz	NK	39% - 45% azalma
Paclitaxel	tavşan	pLA/pCL	42% Neo-intima azalma
	domuz	NK	39.5% Neo-intima azalma
<b>Diğer</b>			
Prostasiklin analog	domuz	PLLA	22.9% Restenoz alanı azalma
PTK inhibitor	domuz	PLLA	47% Restenoz alanı azalma
Angiopeptin	domuz	POPZ	29% minimal lümen diamater (MLD) azalma

NK = Not known; PFM = Fluorinated polymethacrylate; PLA/PCL = Polylactide-10 -caprolactone; PLLA = Poly-L-lactic acid; POPZ = Polyorganophosphazene

**Şekil 1:** Stent içi restenoz (Mehran Sınıflaması)**Şekil 2:** Hücre döngüsüne sirolimus ve paclitaxelin etkileri

koroner akım ölçümü gibi rehber stratejiler üzerine yoğun çalışmalar yapılmıştır<sup>30,31</sup>. Son olarak da yavaşça salgı yapan ilaçla kaplı stentler üzerine yoğun ilgi olmuştur<sup>32</sup>. Polimer kaplı stentler başlangıçta aşırı reaksiyon doğurmuşsa da<sup>32</sup>, fosforilkolin tabanlı polimer kaplı stentlerin böyle bir etkisi olmamıştır<sup>33</sup>. Polimer kaplama üstünden yavaşça salgılanan çok çeşitli ajanların hayvan modelinde neointima oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Tablo 1). Bunun üzerine insanlarda kullanılan çeşitli ilaçla kaplı stentler geliştirilmiştir (Tablo 2). Bunlar arasında, paclitaxel ve sirolimus olmak üzere iki ajanın insanlar üzerinde pilot çalışmaları yapıldı<sup>34,35</sup>.

**SİROLİMUS** (rapamisin), sirolimus güçlü immun-süpresif, antimitotik, antifungal ve makrolid grubu antibiyotik etkili bir ajandır, hücre döngüsünü G1'de kilitler, büyüme faktörleri ve sitokin aracılı hücre proliferasyonunu inhibe eder, sitostatiktir. Streptomyces

mantarından doğal oluşan bir bileşiktir. Hücre içi reseptörü FKBP<sub>12</sub> (FK 506) yardımı ile bölünme düzenleyici bir protein olan m-TOR'a bağlanır, p27<sup>kip1</sup> tümör süpressör gen down regulasyonunu inhibe ederek hücre siklusunu G1 fazında durdurur<sup>36</sup> (Resim 2). Sirolimusla dizayn edilen ilk çalışmada, sirolimus ile kaplı, hızlı (15 gün) veya yavaş (>28gün) olmak üzere iki değişik oranda salgı yapan stent 15 hastada iki grupta kullanıldı 4 ay sonunda ihmal edilebilir neointima oluşumu gözlemlendi<sup>34</sup>.

First-In-Man (FIM) çalışmasında de-novo koroner arter lezyonlu hastalarda, 4 ayda başlayan erken klinik yararlanım, 2 ve 3 yıllık takiplerde sirolimus salınımlı stentle iyi ve kalıcı damar açıklığı sağladığını gösterildi<sup>37</sup>.

Randomized study with the sirolimus-eluting Bx VELOCITY balloon-expandable stent (RAVEL) çalışmasında, 238 hasta, sirolimus kaplı stent veya

**Tablo 2:** İnsanlarda kullanılan ilaçla kaplı stentler

---

<b>1.Sirolimus ve Analogları:</b>
-Cordis Sirolimus-Eluting Bx Velocity Stent
-Biosensors/Guidant Everolimus-Eluting Stent
-Abbott/Medtronic ABT-578 PC Stent
<b>2.Paklitaksel ve Analogları:</b>
-Boston Scientific Taxane Quanam Stent
-Boston Scientific Paclitaxel-Eluting Stent
-Cook/Guidant Paclitaxel-Eluting Stent
-Conor Paclitaxel-Eluting Stent
-Infinium Paclitaxel-Eluting Stent
<b>3.İyileşmeyi hızlandırma (Pro-Healing)</b>
-17- Beta Estradiol-Eluting Stent
-Biores Bisphosphonates - Targeting Injury
-Orbus Endothelial Progenitor Cells
-Blue Medical NO Donor-Eluting Stent
<b>4.Diğer DES Sistemleri:</b>
-Abbott Dexamethasone PC Stent
-Abbott Batimastat PC Stent
-Guidant Actinomycin-Eluting Stent
-Avantec Mycophenolic Acid-Eluting Stent
-Jomed Ceramic Tacrolimus- Eluting Stent
-Medtronic C-myc Antisense-Eluting Stent

---

geleneksel stent uygulanmak üzere randomize edildi. Sirolimus grubunda restenoz izlenmezken (%0), diğer grupta %26 restenoz saptandı ( $p < 0,0001$ ). Ayrıca de-novo gözükten koroner stenozlarda altı aylık izleme sonucu, anjiyografide %0 restenoz oranı gösterildi ve bu etkinin 1 yıllık izleme sonucu sürekliliği ortaya çıktı<sup>38</sup>.

Çok merkezli, randomize, çift-kör sistemli, SIRollmUS-eluting stent (SIRIUS) çalışmasında 1058 hasta iki gruba ayrılmış ve çıplak stente göre segment içi restenozda %65 ( $p < 0.001$ ), stent içi restenozda %83 ( $p < 0.001$ ) azalma gösterildi<sup>39-40</sup>. Ancak hem FIM hem de RAVEL çalışmalarında görülen sirolimus grubunda %0 olan kombine stent içi restenoz oranının SIRIUS'ta %3,2 olduğu görüldü. Ayrıca bifurkasyonda ve uzun lezyonlu küçük damarlarda ve diyabetiklerde European (E) SIRIUS çalışmasında<sup>41</sup> ve Canadian (C) SIRIUS çalışmasında da<sup>42</sup> stent içi restenozlarda benzer sonuçlar alınmıştır.

Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) II, çok damar hastalığında perkütan koroner girişim ve cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı ARTS I'e, sirolimus kaplı stent grubunun eklenmesiyle yapılmıştır<sup>43</sup>. Sonuçta tüm ölümler, serebrovasküler olay ve miyokart enfarktüsü gelişimi ile 1. yıl revaskularizasyon, sirolimus kolunda cerrahi ve diğer perkütan girişimlere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Sirolimus kaplı stentlerin ISR tedavisinde kul-

lanımı brakiterapi ile karşılaştırıldığında (Sirolimus-eluting stent to treat In-Stent Restenosis = SISR) 9 ay sonuçlarında hedef damar yetmezliği, hedef damar ve hedef lezyon revaskularizasyon gereksinimi sirolimus grubunda daha düşük bulunmuştur<sup>44</sup>. Ayrıca geç distal köşe kaybı da sirolimusta daha düşüktür.

RapamycinEluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) çalışması aslında devam eden çalışma verilerinin birlikte analizidir. 1748 hastalık veritabanı sirolimus kullanılan ve sirolimus öncesi olarak klinik özellikleri benzer iki gruba ayrılmıştır. Sonuçta 1. yılda ölüm, MI ve hedef damar revaskularizasyon gereksinimi (TVR) kombine son noktasında %42 rölatif risk (RR) azalması elde edilmiştir<sup>45</sup>. Sadece TVR incelendiğinde ise sirolimus grubunda %64 RR saptanmıştır.

PACLITAXEL, halen solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan, lipofilik kolayca hücre zarlarından geçebilen ve tubulin polimerizasyonunu önleyen bir sitostatiktir. Böylece G2'den M (mitoz) fazına geçiş olmaz (Resim 2). Ayrıca mikrotübül disfonksiyonu nedeniyle hücre migrasyonu, düz kas ve lökosit migrasyonu da önlenmiş olur<sup>46</sup>.

Paclitaxelin ilk çalışmaları ilaç dozu, polimer ve stent platformu ile ilgili olmuştur<sup>47-48</sup>. İnsan koronerlerinde yapılan ilk çalışma olan Taxus I çalışmasında, 6 aylık anjiyografik izleme sonucu %0 in-stent restenoz oranı saptanmıştır<sup>49</sup>. Taxus II çalışması (Avrupa) 6 ve 12 aylık izlemlerde paclitaxel kaplı stentlerde düşük kardiyak olgu oranı elde edilmiştir<sup>50</sup>. Taxus III çalışmasında İSR için yapılmış tek kollu güvenlik çalışmasıdır, altı aylık izlemede kabul edilebilir majör kardiyak olgu oranı (%17) saptanmıştır<sup>51</sup>. 12 aylık izlemede ise majör kardiyak olay %29 (8 hasta) olarak saptanmıştır. Bunlardan 1 tanesi non-Q, diğer 1 tanesi cerrahi (CABG) ve diğer 6 tanesi hedef damara revaskularizasyon gerektirmiştir. Taxus IV, yavaş salınımlı-polimer bazlı Paclitaxel kaplı stent ile yapılan ilk prospektif, randomize çalışmadır<sup>52</sup>. De-novo lezyonlu 1326 elektif stent olgusu alınmıştır, Tek stentle kaplanabilen 2.5-3,75mm çapında ve 10-28 mm uzunluğunda lezyonlar predilatasyon öncesi randomize edilmiş ve 662 hastaya paclitaxel kaplı stent uygulanmıştır. 9 aylık izlemede paclitaxel kaplı grupta hem in-stent restenozda (%23 rölatif risk azalması), hem de in-segment restenozda (%30 rölatif risk azalması) anlamlı düşüş izlenmiştir. Bu sonuçlar sirolimus ile yapılan SIRIUS çalışma serilerinin sonuçlarını destekler niteliktedir.

Yüksek risk hastaların araştırıldığı Taxus V çalışmasında bifurkasyon ve in-stent restenozlarda paclitaxel kaplı stentler kullanılmıştır<sup>53</sup>. Randomize, çift kör

ve kontrollü çalışmada IVUS da kullanılmıştır (sub-grup analizi). ISR ve in-segment restenozlar bu çalışmada da paclitaxel grubunda daha düşük bulunmuştur. Ancak aradaki fark multiple stent yerleştirme ve küçük çaplı stent yerleştirmelerde daha çok belirginleşmektedir. Benzer şekilde yüksek riskli hasta grubu Avrupa kolu olan Taxus VI çalışmasında, hedef damar revaskularizasyon (TVR) gereksinimi paclitaxel kolunda (yavaş salınımlı) anlamlı olarak üçüncü sene sonuçlarında bile daha düşüktür<sup>55</sup>.

Taxus V ISR'de in-stent restenoz tedavisinde paclitaxel kaplı stentler ile brakiterapinin karşılaştırılması yapılmaktadır<sup>53</sup>. Diffüz tip restenoz paclitaxel grubunda daha fazla olmasına rağmen hedef damar revaskularizasyon gereksinimi daha düşük bulunmuş, bu fark 9 ay izlemde de devam etmiştir<sup>53</sup>.

Paclitaxel ve sirolimus ile kaplı stentlerin karşılaştırıldığı prospektif, randomize çok merkezli REALITY çalışmasında stent içi ve lezyon içi restenozlar arasında 8 aylık izlemde fark bulunmamıştır<sup>56</sup>. Ancak 30 gün öncesi stent içi tromboz paclitaxel grubunda anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir<sup>56</sup>.

Diyabetiklerde sirolimus ve paclitaxel stentlerin farkını araştıran The Strategic Transcatheter Evaluation of New Therapies (STENT) çalışmasında da benzer şekilde her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilememiştir<sup>57</sup>. İnsülin kullanan alt grupta ise paclitaxel grubu anlamlılığa ulaşmamakla birlikte major kardiyovasküler olay (MACE) gelişme sıklığı daha düşüktür<sup>57</sup>.

Klinik çalışmalar bu denli cesaret verici iken, temel bilimlerden gelen vasküler biyoloji çalışmalar ise bazı olgulara dikkat çekmektedir. İlaçla kaplı stentlerle yapılan çalışmalarda intravasküler ultrasound kullanılmıştır (IVUS). IVUS ile neointima oluşumu görülememekle birlikte kollajen tip matris görülebilmektedir. Ayrıca IVUS proteoglikanları ve fibrini algılayamamaktadır. Bu maddelerin mikron düzeyinde çok ufak miktarlarda mevcudiyeti IVUS ile fark edilememektedir. Çalışmaların çoğunda altı aylık izleme sonucu IVUS taraması yapılmışsa da daha uzun süre içerisinde restenoz ortaya çıkabilir. Daha başka bir deyişle, restenozun ortaya çıkması gecikmiş olabilir. İlaçla kaplı stentin, endoteli yok etmesi sonucu bu bölgede trombus oluşumuna neden olabilir. Vasküler biyoloji çalışmalarında, ayrıca, ilaçla kaplı stentin uygulandığı bölgede medial nekroz gösterilmiştir. Medial nekroz trombus oluşumu için eğilim sağlayabilir. Bu durum aynı zamanda adventisiya tabakasında belli oranda inflamasyon, fibrin depolanması ve fibrozis oluşturur, adventisiyada oluşan bu

durumlar geç olmakla beraber intimada da oluşacağı anlamına gelir. Sonuçta gecikmeli de olsa kontrol grubuyla eş oranda restenoz ortaya çıkabilir.

Listro F, et al. tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada<sup>58</sup> paclitaxel ile kaplı stent'in 15 ardışık hastada kullanımının 6 aylık anjiyografik izlemesinde minimal intimal hiperplazi ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda ilk 6 ayda görülen antiproliferatif etki 12 aylık izlemede korunamamış ve geç ortaya çıkan restenoz gösterilmiştir.

Teirstein PS.<sup>59</sup> ilaçla kaplı stentlerin başarı oranlarının görüldüğünden daha düşük çıkabileceğine ilişkin birçok değişik faktörün varlığına dikkat çekmiştir; örneğin, sirolimus salgısının fibröz yüzeyi uyararak lipid havuzunu harekete geçirebileceğinden kaygı duyulabilir.

İlaçla kaplı stentler uzun dönem izleme sonucu baştaki başarılarını koruyamayabilir. Eğer çalışmalara dikkatle bakılırsa, minimal luminal diameter'in (MLD) 12 aylık izleme sonucu az ama önemli bir değişim gösterdiği görülür. İlaç yavaş salgılayan grupta, implantasyondan hemen sonra MLD 2.67 mm, 4 ay sonra 2.69, fakat daha sonra 2.32'ye düşmüştür (%13,8 azalma). İlaç hızlı salgılayan grupta, implantasyondan hemen sonra MLD 2.74 mm, 4 ay sonra 2.55 mm (%7 azalma), 12 ay sonra 2.48 mm (%2,8 azalma) göstermiştir. Daha uzun dönemli izleme gerektiği açıktır. Eğer, brakiterapi uygulamasında 3 yıllık izleme sonucu restenozun yüksek olduğunun görüldüğü anımsanırsa, ilaçla kaplı stentlerde de 18-24 aylık izlemenin daha sağlıklı sonuç verebileceği ortaya çıkar.

## SONUÇ

Sonuçta, ilaçla kaplı stentler ile koroner revaskularizasyon ve restenoz tedavisi, oldukça heyecan verici bir gelişme olma durumlarını korumaktadırlar. Geç dönem catch-up ve tromboz problemlerini de içine alan, değişik merkezlerden gelecek, çok sayıda hastayı içerecek, IVUS verilerinin standart analizi ile yapılacak, uzun dönem izleme ve doğrulama çalışmaları bu heyecan verici gelişmeleri daha iyi değerlendirmemizi sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Schwartz RS. Animal models of human coronary restenosis. In Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1994:365-81.
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;331:489-90.
  4. Lane DM. Dramatic increase in the use of coronary stents. *Am J Cardiol* 1999;84:1141.
  5. Bourassa MG, Detre KM, Johnston JM, et al. Effect of prior revascularization on outcome following percutaneous coronary intervention. NHLBI Dynamic Registry. *European Heart Journal* (2002) 23, 1546-555.
  6. 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;344:250-56.
  7. Al Suwaidi J, Berger P, Holmes DR. Coronary artery stents. *JAMA* 2000;284:1828-36.
  8. Till FV, Aliabadi D, Kinn JW, Kaplan BM, Benzuly KH, Safian RD. Real life stenting: a comparison of target vessel revascularization in Benestent-stress lesions to non-Benestent-stress lesions (abstr). *Circulation* 1996;94:1332.
  9. Goldberg SL, Loussarian A, De Gregorio J, Di Mario C, Albiero R, Colombo A. Predictors of diffuse and aggressive intrastent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1019-25.
  10. Yokoi H, Kumura T, Nakagawa Y, Nosaka H, Nobuyoshi M. Long-term clinical and quantitative angiographic follow-up after the Palmaz-Schatz stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:224A.
  11. Mehran R et al. *Circulation* 1999;100:1872-78
  12. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and postballoon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 1999;84:462-6.
  13. Mach F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1699-700.
  14. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodelling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:35-43.
  15. Mudra H, Regar E, Klauss V, et al. Serial follow-up after optimized ultrasound guided deployment of Palmaz-Schatz stents. *Circulation* 1997;95:363-70.
  16. Hoffman R, Mintz GS, Dussailant RG, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.
  17. Kearney M, Pieczek A, Haley L, et al. Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation* 1997;95:1998-2002.
  18. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller K-M. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol* 1999;35: 157-63.
  19. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:499-506.
  20. Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC, Virmani R. Morphological characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. *J Am Coll Cardiol* 1994; 139: 1398-405.
  21. Carter AJ, Bailey L, Devries J, Hubbard B. The effects of uncontrolled hyperglycemia on thrombosis and formation of neointima after coronary stent placement in a novel diabetic porcine model of restenosis. *Coron Artery Dis* 2000;11:473-79.
  22. Lowe HC, Chesterman CN, Khachigian LM. Does thrombus contribute to in-stent restenosis in the porcine coronary stent model? *Thromb Haemost* 2001;85:1117-18.
  23. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
  24. Kosokabe T, Okumura K, Sone T, et al. Relation of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation and plasma homocysteine with intimal hyperplasia after coronary stenting. *Circulation* 2001;103:2048-54.
  25. Kastrati A, Schoming A, Seyfarth M, et al. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999;99:1005-10.
  26. Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2168-73.
  27. Kastrati A, Dirschinger J, Schomig A. Genetic risk factors and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Herz* 2000;25: 34-46.
  28. Rogers C, Edelman ER. Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 1995;9:2995-3001.

29. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001;87:34-9.
30. Hoffman R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21:1739-49.
31. Cantor WJ, Peterson ED, Popma JJ, et al. Provisional stenting strategies: systematic overview and implications for clinical decision making. *J Am Coll Cardiol* 2001;36:1142-51.
32. Van der Giesen WJ, Lincoff M, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996; 94:1690-97.
33. Hofma SH, van Beusekom HM, Serruys PW, van der Giessen WJ. Recent developments in coated stents. *Curr Intervent Cardiol Rep* 2001;3:28-36.
34. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries. *Circulation* 2001;103:192-95.
35. Grube E. Drug eluting stents: a new era in the stent technology. *Cardiol Int* 2001;2:5-6.
36. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99:2164-70
37. Sousa JE, et al. Late (two year) follow up from the First In Man (FIM) experience after implantation of sirolimus eluting stents (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2002;39 Suppl A:21A
38. Morice MC, Serruys PX, Sousa JE, et. Et. A randomized comparison of sirolimus eluting stent with a standart stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
39. Moses J, et Al, The US multicenter, randomized, double blinded study of sirolimus eluting stent in coronary lesions early (30 day) safety results. *Circulation* 2001;104 Suppl II:II464.
40. Serruys PW, et al. Sirolimus eluting stents abolish neointimal hyperplasia in patients with in stent restenosis: Late angiographic and IVUS results. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 Suppl A:37A.
41. 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 (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362:1093-1099.
42. Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, et al. The Canadian study of the sirolimus eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesion in small native coronary arteries (C-SIRIUS) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1110-17.
43. Serruys P W, Lemos P A and van Hout B A, Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the arterial revascularisation therapies study part II (ARTS II), *Heart* 2004;90;995-98.
44. Franz-Josef Neumann F.J, Desmet W, Grube E, et al. Effectiveness and Safety of Sirolimus-Eluting Stents in the Treatment of Restenosis After Coronary Stent Placement. *Circulation* 2005;111;2107-11.
45. Lemos P A, Lee C, Degertekin, Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;41;2093-99.
46. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89:218-224.
47. Honda Y, Grube E, de La Fuente LM, Yock PG, Stertz SH, Fitzgerald PJ. Novel drug-delivery stent: intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-eluting polymer stent system. *Circulation* 2001; 104:380-383.
48. Kataoka T, Grube E, Honda Y, et al. 7-Hexanoyl-taxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to Compare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002; 106:1788-93.
49. Grube E, et al. TAXUS 1, *Circulation* 2001;104 suppl II:II463
50. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, et al; TAXUS II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation.* 2003 Aug 19;108:788-94.
51. Grube E, et al. TAXUS III, *J Am Coll Cardiol* 2002;39 Suppl A:58A.
52. 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 Apr 27;109:1942-47.
53. Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachythera-

- py for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. JAMA. 2006 Mar 15;295:1253-63.
55. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112:3306-13.
56. Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:895-904.
57. Simonton CA, Brodie BR, Wilson H, et al. Angio-Jet Experience from the Multi-Center STENT Registry. *J Invasive Cardiol*. 2006 Jul;18 Suppl C:22C-23C.
58. Listro F, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis. *Circulation*, 2002; 105:1883-86.
59. Teirstein PS. Living the dream of no restenosis. *Circulation* 2001;104:1996-98.