

# DOPO GLI STENT IN METALLO E QUELLI MEDICATI C'È BISOGNO DI NUOVE ENDOPROTESI?

*A. Colombo,\*° C. Godino\*°*

\* **Unità di Emodinamica, Ospedale San Raffaele, Milano.**  
° **EMO GVM Centro Cuore Columbus, Milano.**

## **Introduzione**

La malattia aterosclerotica coronarica costituisce tuttora una preoccupazione per la salute pubblica, essendo la principale causa di morte in Italia.

Il trattamento della cardiopatia ischemica prevede l'utilizzo di diverse opzioni terapeutiche che vanno da un estremo di tipo conservativo, rappresentato dalla terapia farmacologica (specie nei casi meno gravi e/o iniziali), fino all'estremo opposto, altamente invasivo, costituito dall'intervento chirurgico di by-pass aorto-coronarico (CABG), riservato ai casi più gravi che rispondono poco agli altri trattamenti. Nel mezzo di questo scenario si colloca l'intervento di angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA) che in questi ultimi decenni ha acquisito un ruolo fondamentale nel trattamento delle malattie cardiovascolari.

## **Note storiche**

Il primo intervento di angioplastica è stato eseguito il 15 settembre del 1977 da Andreas Gruntzig. Questo medico tedesco dilatò, con un palloncino miniaturizzato (costruito sul tavolo della propria cucina usando il polivinil-cloride, PVC), una stenosi critica prossimale dell'arteria discendente anteriore di un giovane uomo di 39 anni; il paziente è ancora in vita. In questo modo ha dimostrato come fosse possibile lavorare con sicurezza nelle arterie del cuore di un uomo sveglio e cosciente e trattare la malattia cardiovascolare con un metodo meno traumatico della cardiocirurgia <sup>1</sup>. Nel 1984 Geoffrey Hartzler eseguì la prima angioplastica coronarica in corso di infarto miocardico acuto, riaprendo l'arteria occlusa dal trombo. Con la diffusione delle prime procedure di PTCA nei paesi più industrializzati, ci si dovette subito confrontare con

il principale problema di questo intervento, che era costituito dal precoce ritorno elastico del vaso e dalla sua chiusura acuta: eventi che spesso portavano il paziente all'intervento chirurgico d'urgenza <sup>2</sup>.

Il 28 marzo del 1986 Jacques Puel a Tolosa e il 12 giugno dello stesso anno Ulrich Sigwart a Losanna inseriscono i primi stent metallici in una coronaria umana. L'avvento degli stent metallici ("reticelle tubolari" a sostegno del vaso coronarico), inizialmente utilizzati solo in caso di insuccesso della procedura di angioplastica con il solo pallone, ha migliorato il tasso di successo periprocedurale riducendo il tasso di intervento di by-pass aorto-coronarico d'urgenza a meno dello 0.5% e riducendo il tasso di risteno dal 30 al 40% della PTCA con solo pallone, al 20-25% con l'impianto dello stent.

### **Pregi e limiti della PTCA con stent**

L'introduzione degli stent coronarici e la loro grande diffusione di applicazione, a partire dall'inizio degli anni '90, ha consentito di rendere più sicure ed efficaci le procedure di dilatazione coronarica. Si è assistito quindi all'"esplosione" delle procedure interventistiche coronariche e ad un progressivo declino degli interventi di by-pass. Per le sue caratteristiche che consentono di facilitare l'angioplastica e di stabilizzare il risultato, lo stent ha permesso di estendere la procedura ad un numero molto più ampio di pazienti e di lesioni.

Tre importanti trial, iniziati dopo l'avvento degli stent nella PTCA e pubblicati nel 2001-2002, hanno confrontato la PTCA associata a stent con il by-pass aorto-coronarico (CABG). Il primo e più importante è lo studio ARTS <sup>3</sup>. In questo trial sono stati randomizzati a PTCA vs CABG 1200 pazienti coronaropatici con un profilo di rischio relativamente poco grave: solo il 30% presentava malattia coronarica trivasale e la percentuale di pazienti diabetici era del 17%. Erano inoltre esclusi i pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa (FE < 35%). Dallo studio ARTS è emerso che, ad un anno, la mortalità è la stessa nei due gruppi di pazienti, così come l'incidenza di infarto miocardico acuto e di accidenti cerebrovascolari. Questi dati sono stati recentemente confermati a cinque anni di distanza. Il tasso cumulativo di morte, infarto miocardico e di ictus è risultato essere simile tra il gruppo di pazienti trattati con PTCA e quello dei pazienti sottoposti a CABG (16.7% versus 16.9%, rispettivamente). I pazienti sottoposti a PTCA necessitano maggiormente di una ripetuta procedura di rivascolarizzazione (29% versus 7.9%, rispettivamente; P<0.001) <sup>4</sup>.

Bisogna ricordare inoltre che in questo trial vi era una elevata percentuale di trombosi sub-acuta post-stent (2.8%) che sicuramente ha concorso ad un'aumento della mortalità nel gruppo di pazienti sottoposti a PTCA; è probabile che tale complicanza sarebbe stata meno frequente grazie ad una terapia antiaggregante piastrinica più aggressiva con l'uso degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa, che non erano all'epoca ancora disponibili, essendo il trial ultimato nel 1999 e con la recente introduzione del monitoraggio della terapia antiplastrinica <sup>5</sup>.

Pertanto, l'entusiasmo iniziale derivante dall'impianto degli stent non medicati è stato frenato dall'evidenza di due problematiche principali costituite

dalla trombosi intracoronarica e dal fenomeno della “ristenosi intrastent”. In seguito al trauma meccanico determinato dal palloncino, la coronaria può andare incontro, nell’arco dei quattro-sei mesi successivi, ad una nuova stenosi dovuta ad una progressiva riduzione del diametro del vaso (rimodellamento negativo) e alla migrazione e proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce della parete vasale (proliferazione neointimale).

Il rischio della trombosi intrastent è stato significativamente ridotto in seguito all’introduzione nella pratica clinica della terapia doppia antiaggregante (DAT) mediante aspirina e tienopiridine (in sostituzione della terapia cronica con anticoagulante) <sup>6,7</sup> e dal miglior posizionamento degli stent eseguito mediante utilizzo – nella fase del pre-impianto ed in quella post-impianto dello stent – del controllo ecocardiografico intracoronarico (IVUS) <sup>7</sup>. Tuttavia, tale rischio restava considerevole quando lesioni e pazienti più complessi venivano trattati con stent non-medicati <sup>8,9</sup>. Un problema di difficile risoluzione è stato quello della iperplasia intimale intrastent, che conferiva un tasso di ristenosi intrastent in circa il 20-30% dei casi. Dopo più di dieci anni di ripetuti fallimenti, vi è stato il breve successo della brachiterapia, che comunque non ha dato gli esiti previsti (ristenosi tardiva, trombosi) e la introduzione degli stent medicati. A partire dall’aprile del 2002, è apparsa la soluzione più appropriata.

### **Attualità**

Ancora oggi, nonostante tutta la letteratura che ha riportato problemi di trombosi tardiva (>30 giorni) e molto tardiva (>1 anno) con gli stent medicati <sup>10-12</sup>, questi sistemi sono il gold standard a cui riferirsi per ottenere il miglior risultato immediato e a distanza <sup>13-16</sup>. Gli studi apparsi negli ultimi 12 mesi a partire dal lavoro del NEJM <sup>17</sup> hanno confermato che tali sistemi sono sicuri ed efficaci <sup>18-20</sup>.

Al Congresso della Società Europea di Cardiologia i risultati a distanza dello studio Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) <sup>21</sup> hanno contraddetto quanto era stato inizialmente pubblicato a favore. Inoltre gli studi SYNTAX (effettuati in pazienti ad alto rischio incluso tronco comune) e lo studio HORIZONS effettuato in pazienti con infarto acuto, non hanno sollevato nessun problema in termini di sicurezza.

### **Quali sono i problemi e dove sarebbero necessari dei progressi?**

Il problema principale rimane una generale incertezza circa la durata ottimale della doppia terapia antiaggregante. Questo problema non è comunque del tutto chiaro, poiché la doppia terapia antiaggregante potrebbe di per sé costituire un elemento protettivo per eventi atero-trombotici non necessariamente correlati alla presenza dello stent medicato. Comunque, anche accettando l’ipotesi che non tutte quelle che vengono definite trombosi intrastent tardive sono in realtà pure occlusioni dello stent (potendo essere delle severe risteno- si occlusive tardive, oppure trombosi coronariche classicamente indotte da rottura di placca subcritica in segmenti del vaso adiacenti allo stent) non possiamo negare che il problema della trombosi tardiva esista e che molti eventi si verificano sia in concomitanza della sospensione di un antiaggregante, di am-

bedue e in alcuni casi anche durante la corretta assunzione. Allo stato attuale, le linee guida americane raccomandano l'assunzione della doppia terapia antiaggregante per almeno 12 mesi e ne consigliano la prosecuzione a tempo indeterminato, qualora non sussistano controindicazioni <sup>22</sup>.

Un recente lavoro pubblicato da Park e coll. <sup>23</sup> ha evidenziato su di una serie di 2851 pazienti trattati con stent medicati, come il proseguimento della doppia terapia antiaggregante oltre i 12 mesi, non conferisce una riduzione del rischio di eventi trombotici e cardiovascolari maggiori. Questi dati, in accordo con quelli riportati dal nostro gruppo, sembrano indicare che il maggior rischio di trombosi dello stent medicato sia legato soprattutto alla precoce (<1 anno) sospensione della doppia terapia antiaggregante <sup>24</sup>.

Tuttavia, queste considerazioni non possono che essere provvisorie in quanto derivanti da studi non randomizzati e costituiti da campioni relativamente piccoli per testare efficacemente un fenomeno che, seppur grave, presenta una bassa incidenza (1% circa). Uno studio con almeno 8800 pazienti sembra essere il minimo necessario per ottenere valori attendibili <sup>25</sup>.

Un secondo problema, legato all'uso dei DES, è costituito dall'alterata funzione endoteliale che è spesso presente a livello del vaso distale allo stent medicato. La normale risposta della parete dei vasi coronarici all'esercizio fisico oppure alla somministrazione di una sostanza vasodilatatrice (ad es. acetilcolina) è la vasodilatazione endotelio-mediato, indotta dall'ossido-nitrico. La disfunzione endoteliale, generalmente marker precoce e precursore dell'aterosclerosi coronarica, può essere diagnosticata quando una vasocostrizione "paradossa" viene ottenuta in seguito a stimoli che solitamente hanno un effetto vasodilatatorio. In recenti lavori è stato dimostrato come un effetto paradossale alla somministrazione di acetilcolina (agente vasodilatatorio endotelio-dipendente) sia presente a distanza di 6 mesi nel gruppo di pazienti trattati con stent medicato con sirolimus (SES); mentre un normale effetto vasodilatatorio era ottenuto nei distretti a monte ed a valle degli stent non medicati <sup>26,27</sup>.

Il terzo problema, non unico agli stent medicati, è che qualsiasi endoprotesi metallica blocca la possibilità di rimodellamento positivo. Sappiamo che il rimodellamento positivo costituisce il principale sistema di compenso che l'organismo mette in atto di fronte ad una stenosi. Inoltre, altre potenziali limitazioni legate all'uso degli stent, sono di ordine geometrico-strutturale, in quanto questi *device* alterano quella che è la normale conformazione ed elasticità del vaso. Ulteriore fattore limitante è rappresentato dal polimero (usato come veicolo di rilascio graduale del farmaco nei DES) che potrebbe indurre irritazione del vaso, disfunzione endoteliale, risposta di ipersensibilità ed infiammazione cronica. Infine, la presenza di queste strutture metalliche potrebbe disturbare l'acquisizione delle immagini durante studi di RM e TAC coronarica.

### **Possibili soluzioni**

Tra le diverse soluzioni tecnologiche recentemente proposte per ovviare alle suddette problematiche, molte derivano dagli studi rivolti all'identificazione del polimero più idoneo per lo stent. Sono stati quindi introdotti polimeri biocompatibili, come ad esempio il polimero di fosforilcolina usato nello stent di seconda generazione Endeavor ZES, che, seppur non biodegradabile, è una componente naturale delle membrane cellulari e pertanto considerato biocom-

patibile. Numerosi stent medicati con polimero riassorbibile sono già stati valutati in studi sperimentali. Questi incorporano un polimero biodegradabile (gradualmente metabolizzato con formazione di acqua e diossido di carbonio) generalmente costituito dall'acido polilattico (PLA) oppure dall'acido polilattico-co-glicolico (PLGA).

Alcuni di questi stent sono costituiti da PLA con rilascio di everolimus: lo stent Excel (JW Medical System, China), lo stent Cura (Orbus Neich, Fort Lauderdale, Florida, USA), lo stent Supralimus (Sahajanand Medical Technologies, India) e per alcuni di questi studi scientifici sono già stati riportati <sup>28,29</sup>. Infine, lo stent Infinnium (Sahajanand Medical Technologies, India) è costituito da PLGA con rilascio di paclitaxel <sup>30</sup>. In realtà gli stent con polimero riassorbibile potrebbero già rispondere alle prime due esigenze (ristenosi intrastent e rimodellamento positivo). Tuttavia, mancano comunque degli studi sufficientemente grandi da dimostrare un impatto sulla trombosi tardiva e gli studi sulla funzione endoteliale sono al momento piccoli. In un recente lavoro presentato da Hamilos et coll. <sup>31</sup> è stata valutata la funzione endoteliale in due gruppi di pazienti, confrontando lo stent Nobori (Terumo, Giappone) con lo stent Cypher. Lo stent Nobori utilizza un polimero bioassorbibile (PLA) che rilascia un nuovo farmaco il biolimus A9 (un analogo del sirolimus). In questo studio è stato visto che lo stent Nobori conferisce a 9 mesi di follow-up una migliore risposta vasodilatatrice endotelio dipendente (indotto con il pacing atriale) a monte ed a valle dello stent; mentre la risposta vasodilatatrice endotelio indipendente (indotta dai nitrati intracoronarici) risulta essere sovrapponibile nei due gruppi.

Gli stent a rilascio di farmaco totalmente riassorbibili potrebbero fornire una risposta anche al terzo quesito. Tra gli stent riassorbibili ricordiamo lo stent Igaki-Tamai (IgakiMedical, Kyoto, Giappone), il primo tra gli stent totalmente riassorbibili ma non medicato <sup>32</sup> ed i più recenti stent BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, USA), (Fig. 1), e REVA (REVA Medical, San Diego, USA) entrambi medicati rispettivamente con everolimus e paclitaxel.

Nello studio ABSORB <sup>33</sup> è stato valutato l'impiego dello stent BVS che è costituito da una piattaforma totalmente bioassorbibile composta da 2 polimeri: il PLLA (acido poli-L-lattico), che costituisce il supporto, e il PDLLA (acido poli-D-L-lattico), che contiene e controlla il rilascio di everolimus. In questo stent il polimero viene assorbito per il 30% nei primi 12 mesi e per il 60% nei primi 18 mesi. Il periodo osservazionale è stato di 5 anni ed allo studio hanno preso parte 30 pazienti. Il controllo angiografico eseguito a 6 mesi ha mostrato un tasso di ristenosi intrastent dell'11.5% con una late loss di  $0.44 \pm 0.35$  mm. Gli eventi clinici avversi sono stati estremamente bassi con un solo caso di infarto miocardico non-Q, senza nessun caso di stent trombotici.

## **Incertezze e futuro**

### ***Chi è il vero colpevole della trombosi dello stent?***

Allo stato attuale non è noto se questo fenomeno negativo sia legato allo stent, al polimero o dipenda da un effetto di classe del farmaco rilasciato. Lo stent in metallo probabilmente non ha di per sé grossi effetti negativi. Viceversa, il polimero ed il farmaco su di esso contenuto possono in maniera con-

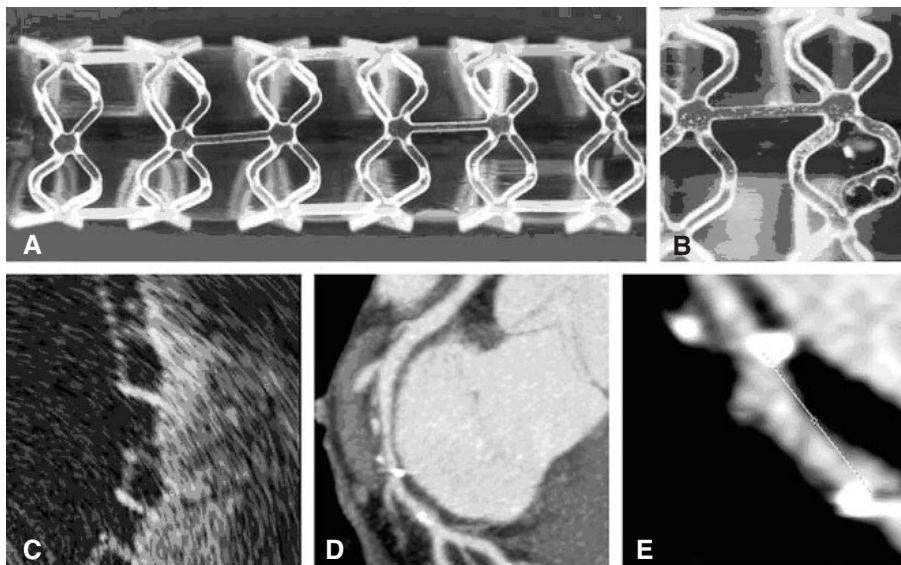


Fig. 1. Lo stent BVS totalmente bioassorbibile medicato con everolimus. (A) Panoramica dello stent. (B) Immagine ingrandita dello stent. (C) Gli struts dello stent come appaiono all'analisi di tomografia a coerenza ottica (OCT) hanno un aspetto cosiddetto "a scatola nera". Lo spessore degli struts dello stent è di  $150\ \mu\text{m}$ . (D ed E) All'esame TAC Multislice vengono evidenziate solo le parti estreme dello stent; mentre la struttura è poco visibile poiché gli struts non sono molto radio-opachi. I marcatori radio opachi posti all'estremità dello stent appaiono molto più grandi di quello che realmente sono a causa di un cosiddetto effetto "a fioritura" legato agli oggetti radio opachi che vengono analizzati alla TAC Multislice (Modificata da J. A. Ormiston<sup>35</sup>).

causale svolgere un ruolo di primo piano in questo scenario sfavorevole. Comunque non abbiamo certezze circa l'implicazione del farmaco, in quanto abbiamo esempi simili con le radiazioni per le quali anche una permanenza limitata nel tempo ha poi dato importanti effetti negativi a distanza.

Lo stent ideale dovrebbe avere contemporaneamente diverse proprietà. In primis, dovrebbe garantire un valido sostegno atto a prevenire il ritorno elastico del vaso, avere buona facilità di rilascio ed essere ben visibile in modo da consentire un adeguato posizionamento coronarico. Nello stesso tempo dovrebbe offrire un adeguato processo di ri-endotelizzazione in modo da prevenire la trombosi dello stent senza indurre reazioni vasali che portano ad un processo di iperplasia intimale responsabile della ristenosi intrastent. Pertanto, riteniamo che la strada intrapresa dell'utilizzo di polimeri riassorbibili e biocompatibili, di stent totalmente riassorbibili in concomitanza di nuovi farmaci o combinazione di essi (che riducano la tossicità vasale e/o ne limitino l'effetto nel tempo), (Fig. 2), sia quella che idealmente possa apportare le migliori soluzioni anche in tempi brevi.

D'altra parte, in medicina non esiste farmaco o trattamento terapeutico che non abbia rischi e concomitanti effetti collaterali. Il tasso di ristenosi intrastent del 15-20%, nel caso delle lesioni più complesse, il rischio della trombosi dello stent (1-2%) e quello emorragico, legato alla terapia doppia antiag-



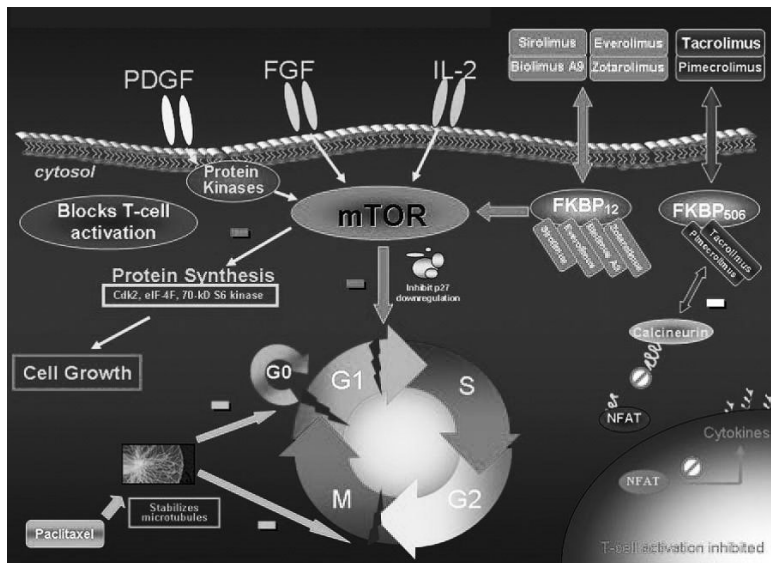


Fig. 2. Meccanismo d'azione del sirolimus, everolimus, biolimus A9, zotarolimus e pimecrolimus. PDGF=fattore di crescita piastrinico; FGF=fattore di crescita fibroblastico; FKBP=FK binding protein; G=fase di crescita cellulare; M=fase della mitosi cellulare; S=fase di sintesi; NFAT= fattore di crescita delle cellule T attivate. (Modificata da J Deamen<sup>11</sup>).

gregante, costituiscono il “rischio da correre” quando si sceglie di abbandonare l'opzione chirurgica a favore di un trattamento meno invasivo.

Tuttavia, malgrado le numerose limitazioni e le tante incertezze che ancora permangono nell'ambito delle procedura di rivascularizzazione coronarica per via percutanea, è indubbio che tale metodica continuerà ad essere una formidabile modalità di intervento immediato e non invasivo per il trattamento di una patologia così grave e molte volte di estrema complessità come quella coronarica.

Riteniamo che il miglior modo per concludere questo breve riassunto sulle principali tappe dell'evoluzione scientifico-tecnologica della cardiologia interventistica, sia quello di citare la riflessione positiva dello stesso Gruentzig, il quale, contrapponendosi allo scetticismo scientifico iniziale, disse: «Qualsiasi cosa diventerà questa metodica, io ho lasciato un segno nella medicina. Forsmann (1929) ha dimostrato che è possibile posizionare un catetere nel cuore. Sones (1959) studiò selettivamente le arterie coronarie con l'angiografia senza complicanze. Io ho dimostrato che è possibile lavorare a scopo terapeutico all'interno delle coronarie stesse con il paziente sveglio e comodamente sdraiato».

Tabella I - Stent disponibili ed in corso di valutazione scientifica

Stent	Farmaco	Piattaforma	Polimero	Stato di approvazione	Casa produttrice
Taxus Libertè	Paclitaxel	Acciaio inoss.	Non riassorb.	Marchio FDA/CE	Boston Scientific
Axxion	Paclitaxel	Acciaio inoss.	NP	Marchio CE	Biosensor
CoStar	Paclitaxel	Cobalto Cromo	Bioassorbibile	Marchio CE	Conor
Infinium	Paclitaxel	Acciaio inoss.	Bioassorbibile	Marchio CE	Sahajanand
Cypher select	Sirolimus	Acciaio inoss.	Non riassorbibile	Marchio FDA/CE	Cordis/J&J
Yukon	Sirolimus	Acciaio inoss.	NP	Marchio CE	Translumina
Supralimus	Sirolimus	Acciaio inoss.	Bioassorb. (PLA)	Marchio CE	Sahajanand
Supralimus-Core	Sirolimus	Cobalto Cromo	Bioassorb. (PLA)	Marchio CE	Sahajanand
Endeavor	Zotarolimus	Cobalto Cromo	Non riassorbibile	Marchio CE	Medtronic
Endeavor Resolute	Zotarolimus	Cobalto Cromo	Biocomp. (Biolinx)	Marchio CE	Medtronic
Xience V	Everolimus	Cobalto Cromo	Non riassorbibile	Marchio CE	Abbott
BioMatrix	Biolimus A9	Acciaio inoss.	Bioassorb. (PLA)	Marchio CE	Biosensor
Nobori	Biolimus A9	Acciaio inoss.	Bioassorb. (PLA)	Marchio CE	Terumo
Janus	Tacrolimus	Acciaio inoss.	NP	Marchio CE	Sorin
Genous	Anti CD-34	Acciaio inoss.	Non riassorb.	Marchio CE	Orbus Neich
Dreams	Pimecrolimus	Biodegrad. (Mg)	NP	Trial	Biotronik
Absorb	Everolimus	Biodegrad. (PLLA)	Bioassorbibile	Trial	Abbott
CURA	Sirolimus	Acciaio inoss.	Bioassorb. (PLA)	Trial	Orbus Neich
Excel	Sirolimus	Acciaio inoss.	Bioassorb. (PLA)	Trial	JW Medical
Synchronium	Sirolimus/Eparina	Acciaio inoss.		Trial	Sahajanand
ZoMaax	Zotarolimus	Tantalo/Acciaio inoss	Non riassorbibile	Trial	Abbott
Xtent	Biolimus A9	Cobalto Cromo	Bioassorb. (PLA)	Trial	Xtent
Axxess Plus	Biolimus A9	Nitinolo (Nickel-Titanio)	Bioassorb. (PLA)	Trial	Devax
Maharoba	Tacrolimus	Cobalto Cromo	Bioassorb. (PLGA)	Trial	Kaneka
Corio	Pimecrolimus	Cobalto Cromo	Bioassorb.	Trial	Conor
Prolimus	Pimecrolimus	Cobalto Cromo	Bioassorb.	Trial	Biotronik
Igaki-Tamai	Non medicato	Bioassorb. (PLLA)	Bioassorb.	Trial	Igaki-Tamai
REVA	Paclitaxel	Bioassorb. *	Bioassorbibile	Trial	REVA
BVS	Everolimus	Biodegr. (PLLA)	Bioassorb. (PDLLA)	Trial	Abbott

NP=nessun polimero; PLLA=acido poli-L-lattico; PDLLA=acido poli-D-L-lattico; PLGA=acido polilattico co-glicolico; PLA=acido polilattico. Anti CD-34=stent ricoperto con anticorpi monoclonali anti CD-34 che si legano alle cellule progenitrici endoteliali (EPC) favorendo la re-endotelizzazione dello stent. \* Policarbonato derivato della tirosina.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Gruntzig A.* Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263
- 2) *Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE.* Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61-8
- 3) *Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Franssen GM.* Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease *Circulation* 2004; 109:1114-20
- 4) *Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *The Lancet* 2007; 369:667-78



- 5) *Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al.* Incidence and Clinical Impact of Dual Nonresponsiveness to Aspirin and Clopidogrel in Patients With Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52:734
- 6) *Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al.* A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71
- 7) *Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al.* Intracoronary Stenting Without Anticoagulation Accomplished With Intravascular Ultrasound Guidance. *Circulation* 1995; 91:1676-88
- 8) *Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al.* Comparison of Coronary-Artery Bypass Surgery and Stenting for the Treatment of Multivessel Disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1117-24
- 9) *Tolleson TR, Newby LK, Harrington RA, et al.* Frequency of stent thrombosis after acute coronary syndromes (from the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY trials). *The American Journal of Cardiology* 2003; 92:330-3
- 10) *Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al.* Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30
- 11) *Daemen J, Serruys PW.* Drug-Eluting Stent Update 2007: Part I: A Survey of Current and Future Generation Drug-Eluting Stents: Meaningful Advances or More of the Same? *Circulation* 2007; 116:316-28
- 12) *Mauri L, Hsieh W-h, Massaro JM, Ho KKL, D'Agostino R, Cutlip DE.* Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2007; 356:1020-9
- 13) *Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, et al.* A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80
- 14) *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
- 15) *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
- 16) *Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al.* Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294:1215-23
- 17) *Marroquin OC, Selzer F, Mulukutla SR, et al.* A Comparison of Bare-Metal and Drug-Eluting Stents for Off-Label Indications. *N Engl J Med* 2008; 358:342-52
- 18) *Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE, et al.* Long-Term Clinical Outcomes After Drug-Eluting and Bare-Metal Stenting in Massachusetts. *Circulation* 2008; 118:1817-27
- 19) *Malenka DJ, Kaplan AV, Lucas FL, Sharp SM, Skinner JS.* Outcomes Following Coronary Stenting in the Era of Bare-Metal vs the Era of Drug-Eluting Stents. *JAMA* 2008; 299:2868-76
- 20) *Shishehbor MH, Goel SS, Kapadia SR, et al.* Long-Term Impact of Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents on All-Cause Mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52:1041
- 21) *Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, et al.* Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009-19
- 22) *ACC/AHA/SCAI Practice Guidelines, February 21, 2006.* *Circulation* 2006; 113:e166-286
- 23) *Park D-W, Yun S-C, Lee S-W, et al.* Stent Thrombosis, Clinical Events, and Influence of Prolonged Clopidogrel Use After Placement of Drug-Eluting Stent: Data From an Observational Cohort Study of Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 1:494-503

- 24) *Airoldi F, Colombo A, Morici N, et al.* Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Thrombosis During and After Discontinuation of Thienopyridine Treatment. *Circulation* 2007; 116:745-54
- 25) *Camenzind E, Mauri L, O'Neill W, Serruys PW, Steg PG, Wijns W.* PROTECT. *ClinicalTrials.gov* (This study is currently recruiting participants).
- 26) *Togni M, Windecker S, Cocchia R, et al.* Sirolimus-Eluting Stents Associated With Paradoxical Coronary Vasoconstriction. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46:231-6
- 27) *Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, et al.* Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart Journal* 2006; 27:166-70
- 28) *Ge J, Qian J, Wang X, et al.* Effectiveness and safety of the sirolimus-eluting stents coated with bioabsorbable polymer coating in human coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69:198-202
- 29) *Lee C, Lim J, Low A, et al.* Sirolimus-Eluting, Bioabsorbable Polymer-Coated Constant Stent (Cura) in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: A Clinical and Angiographic Study (CURAMI Registry). *Journal of Invasive Cardiology* 2007; 19:182
- 30) *Vranckx P, Serruys P, Gambhir S, Sousa E, Abizaid A, Lemos PA.* Biodegradable-polymer-based, paclitaxel-eluting Infinnium™ stent: 9-month clinical and angiographic follow-up results from the SIMPLE II prospective multi-centre registry study. *EuroIntervention* 2006; 2:310-7
- 31) *Hamilos MI, Ostojic M, Beleslin B, et al.* Differential Effects of Drug-Eluting Stents on Local Endothelium-Dependent Coronary Vasomotion. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51:2123
- 32) *Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al.* Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary Stents in Humans. *Circulation* 2000; 102:399-404
- 33) *Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al.* A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet* 2008; 371:899-907