

## Derleme

## İlaç Salınlı Koroner Stentler

Dr. Veysel Özgür BARIŞ\*, Uzm.Dr. Demet MENEKŞE GEREDİ\*, Prof.Dr. Deniz KUMBASAR\*, Prof.Dr. Çetin EROL\*

## Öz

Koroner arter hastalığı günümüzde ölümlerin en sık nedeni olup, bu hastalığı önlemek ve olumsuz sonuçlarının önüne geçmek için her geçen gün yeni teknolojiler piyasaya sürülmektedir. İlaç salınlı stent teknolojisinin, koroner arter hastalığında çıplak metal stentlere göre stent içi restenozu azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yazıda ilaç salınlı stentlerin genel yapısı, karşılaştırmalı çalışmaları ve kılavuz önerileri gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç salınlı koroner stentler, Koroner arter hastalığı, Perkütan koroner girişim

## Drug Eluting Coronary Stents

## Abstract

Coronary artery disease is the most common cause of death today, every day new technologies are introduced in order to prevent this disease and avoid negative consequences. Drug eluting stents are technologies that proven in various studies reduced in stent restenosis compared to bare metal stents in coronary artery disease. In this paper, the structure of drug eluting stents, comparative studies and the recommendations mentioned in the guidelines are revised.

**Keywords:** Drug eluting coronary stents, Coronary artery disease, Percutaneous coronary intervention

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Veysel Özgür Barış, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Samanpazarı, Ankara  
e-posta: veyselozgurbaris@gmail.com Geliş Tarihi: 15.04.2014 Kabul Tarihi: 05.06.2014

## Giriş

İlk defa 1977 yılında Dr. Grüntzig tarafından insanda koroner anjiyoplasti işleminin uygulanmasıyla kardiyoloji dünyasında yeni bir çığır açılmış ve invazif kardiyolojinin temelleri atılmıştır. İlk perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) işleminin gerçekleştirilmesinden sonra, koroner arter hastalığı'nda (KAH) perkütan koroner girişimler (PKG) hızla gelişmiştir. Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti'de elde edilen suboptimal sonuçlar, koroner diseksiyon, erken restenoz ve tromboz oranlarının yüksek olması gibi nedenler stent ihtiyacını ortaya koymuştur. Koroner stentler ilk kez 1990'lı yıllarda invazif kardiyolojinin hizmetine sunulmuştur.<sup>1</sup> Gerek akut koroner sendrom gerekse stabil koroner arter hastalığı ile başvuran hastalarda koroner stentleme işlemi, hem mortaliteye hem de morbiditeye önemli katkılar sağlamaktadır. Uzun dönemli takiplerde ise koroner stent nedeniyle oluşan arteriyel hasarlanmaya cevaben

neointimal hiperplazi meydana gelmekte ve bu durum stent içi restenozu neden olabilmektedir. Sonuçta hastaların üçte birinde tekrarlayan damar revaskülarizasyonuna (TDR) ihtiyaç duyulabilmektedir.<sup>2</sup> İlaç salınlı stentler (İSS) kontrollü olarak salgıladıkları antiproliferatif ajanlar sayesinde çıplak metal stentler (ÇMS) ile karşılaştırıldığında, stent içi restenozu ve TDR'nu azaltmaktadırlar.<sup>3-4</sup> Bu nedenlerle İSS'ler son dönemlerde günlük pratikte daha fazla sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu derlemede; İSS'lerin temel yapısını, yapılmış randomize çalışmaları, kılavuzlara geçen endikasyonlarını ve yeni teknolojileri özetlemeyi planladık.

**İlaç salınlı stentlerin temel yapısı ve komponentleri**

*İlaç salınlı stentler;* metalik stent platformu, antiproliferatif ajan ve bu ajanların kontrollü salınımını sağlayan polimer kaplamadan oluşan üç komponente sahiptir (Şekil 1).



Şekil 1: İlaç salımlı stentlerin temel yapısı ve antiproliferatif ajanların etki mekanizmaları görülmektedir (mTOR: mammalian Target of Rapamycin).

**Metalik Stent Platformu:** İlk İSS'lerde metalik platform olarak paslanmaz çelik kullanılmıştır. Krom-kobalt platformlar ile artmış radyal güç elde edilmiş ve ince stent strutlarının olması nedeniyle bu yapı daha az trombojeniteye ve stent trombozuna yol açmıştır.<sup>5-6</sup> Son çıkan stent teknolojilerinde kullanılan Platinyum - krom karışımı platformlar ile daha iyi radyal güç elde edilmiştir.

**Polimer Kaplama:** İlaç taşıyıcısı ve kontrollü ilaç salınımı sağlayan bu yapıların ana amacı, biyouyumluluğu artırarak lokal enflamasyonu dolayısıyla trombojeniteyi azaltmaktır.<sup>7-8</sup> Ülkemizde de kullanımda olan yeni teknolojiler ile ilaç salınımı bittikten sonra biyolojik olarak tamamen parçalanan polimer kaplama yapıları ile çıplak metal stente dönüşebilen stentler mevcuttur.<sup>9</sup>

**Anti-Proliferatif Ajanlar:** Yüksek lipofilik özelliği olan bu ajanların görevi, düz kas ve endotel hücreleri üzerinde immünsüpresif etkiler göstererek, proliferasyon ve migrasyonu önlemek ve bu sayede restenozu azaltmaktır. Bu amaçla ilk kullanılan ajanlar olan paklitaksel ve Sirolimuslu stentler ilk jenerasyon, sirolimus türevi olan everolimus, zotarolimuslu stentler ise ikinci jenerasyon, son zamanlarda kullanılan bolimus içeren stentler ise üçüncü jenerasyon stentler olarak adlandırılmaktadır.<sup>10</sup>

Paklitaksel düz kas hücrelerinde beta-tübülün polimerizasyonuna etki ederek, sirolimus ve türevleri ise rapamisininin memeli hücre hedefine (mammalian Target of Rapamycin: mTOR) etki ederek vasküler düz kas hücrelerinin bölünmesini önlemektedir.<sup>11</sup>

### Vasküler biyoloji ve stent trombozu

Anti-proliferatif ajanlar vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin bölünmesini önleyerek restenoz riskini azaltmaktadır. Bununla beraber arteriyel iyileşmenin gecikmesiyle birlikte, kan akımına sürekli maruz kalan stent platformunun üzerine trombosit ve fibrin kümeleri birikmekte ve artmış tromboz riskine neden olmaktadır. Özellikle ilk jenerasyon, Paklitaksel ve Sirolimus salımlı stentler, arteriyel iyileşmeyi geciktirmeleri nedeniyle stent trombozuna ve neo-ateroskleroza daha yatkın olarak görülmektedirler.<sup>12-14</sup> İşlem öncesi ve sonrasındaki yetersiz trombosit inhibisyonu da, stent trombozuna yatkınlık oluşturan en önemli faktörler arasında yer alır.<sup>15</sup>

### İlaç salımlı stentlerin sınıflandırması, etkinliği ve güvenilirlikleri

#### Sirolimus ve paklitaksel salımlı stentler

Sirolimus salımlı stentler, ilk implante edilen İSS'ler olup, aynı zamanda İlaç ve Besin Organizasyonundan (FDA) ilk onay alan İSS'dir.<sup>16</sup> Daha sonra piyasaya çıkan Paklitaksel salımlı stentler ile Sirolimus salımlı stentler dünya üzerinde yaygın kullanım şansına sahip olmuş, bu sayede ÇMS ile bir çok karşılaştırmalı çalışmaları yapmıştır.

2007 yılında yapılan, ÇMS ile birinci jenerasyon İSS'leri karşılaştıran en büyük metaanalizde ÇMS ye göre paklitaksel ve sirolimus salınımı yapan stentlerin TDR'nda belirgin azalma sağladığı fakat bir yıl üzerindeki izlemlerde stent trombozunda bir miktar artışa yol açtığı görülmektedir.<sup>17</sup> Bu metaanalizde TDR'na ilk jenerasyon İSS'lerin belirgin faydası olsa da, mortalitede yarar sağlamadığı görülmüştür.

#### Everolimus salımlı stentler

İkinci jenerasyon olan stentlerin ilk temsilcisi olan Everolimus salımlı stentler, paklitaksel salımlı stentler ile karşılaştırıldığında TDR, miyokard enfarktüsü (MI) ve stent trombozu riskinde anlamlı düşüş sağlamıştır.<sup>18</sup> Sirolimus salımlı stentler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise; TDR, ölüm ve MI riskinin aynı olduğu fakat restenoz riskinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>19</sup>

#### Zotarolimus salımlı stentler

Zotarolimus salımlı stentlerin, paklitaksel salımlı stentlere göre MI riskini azalttığı fakat TDR oranlarını değiştirmedeği;<sup>20</sup> sirolimus salımlı stentlere göre ise TDR ve çok geç stent trombozunu azalttığı halde, ölüm ve MI riskinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>21</sup>

**Biolimus salınımlı stentler**

Ülkemizde de kullanımda olan Biolimus salınımlı stentler, en son çıkan ilaç salınımlı stent olmakla beraber, diğer ilaç salınımlı stentlerden ayıran en büyük özelliği polimer kaplama yapılarının implantasyondan belli bir süre sonrasında biyoyumlu olarak eriyebilmesidir. Yani ilaç salınımı sonlandıktan bir süre sonra polimer kaplamaları da biyolojik olarak parçalanabilmekte ve yapıları çıplak metal stentler ile aynı yapıya gelmektedir. Diğer stentler ile karşılaştırıldığında bir yıllık izlemde, ÇMS'lere göre mortaliteyi, TDR'nu, MI riskini azalttığı; zotarolimus salınımlı stentlere göreyse TDR'nu azalttığı; fakat everolimus salınımlı stentlere göre ise stent trombozu riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>22</sup> Uzun süreli takiplerde ise ÇMS ve paklitaksel salınımlı stentlere göre kardiyak mortaliteyi, MI riskini ve TDR'nu azalttığı görülmüştür. Zotarolimus salınımlı stentlere göreyse TDR'nu azalttığı fakat everolimus salınımlı stentlere göre stent trombozu riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup>

**İlaç salınımlı stent endikasyonları****Stabil koroner arter hastalığı**

2012 yılında yapılan FAME-2 çalışması stabil koroner arter hastalığında İSS kullanımının, optimal medikal tedaviye kıyasla acil revaskülarizasyon ihtiyacında belirgin azalma sağladığını göstermiştir.<sup>24</sup> Ölüm ve MI riskinde anlamlı fark olmamasına rağmen, medikal tedavi kolunda acil revaskülarizasyon ihtiyacının büyük bir kısmı akut koroner sendrom nedeniyle. 2013 yılı Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) stabil koroner arter hastalığı kılavuzunda, revaskülarizasyon stratejisi olarak ilaç salınımlı stentler sınıf 1 kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir.<sup>25</sup>

**Akut miyokard enfarktüsü**

Akut miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalarda stent ile tedavi, PKG olanağı olan merkezlerde artık standart tedavi haline gelmiştir. Yapılan birçok çalışmada AMI ile başvuran hastalarda İSS kullanımında çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bu konuda yapılmış on beş büyük çalışmanın metaanalizinde; ilaç salınımlı stentlerin erken dönemde TDR'nu azaltarak faydalı olduğu fakat uzun dönemde çok geç stent trombozunda artışa yol açarak mortalitede net fayda sağlamadığı görülmüştür.<sup>26</sup> Stabil koroner arter hastalarında görülen faydanın AMI olan hastalarda görülememesinin nedeni olarak; yüksek intrakoroner trombüs nedeniyle stent malapozisyonu, akut dönem sonrası trombüs rezolüsyonu ile stentin kü-

çük boyutta kalması (undersize olması) ve zaten akut hasarlı olan enfarkt ilişkili arterde ilaç salınımının neden olduğu arteryel zedelenme nedeniyle oluşan geç stent trombozları etyolojide düşünülmektedir.<sup>26-27</sup> ESC 2012 yılı ST yükselmeli MI kılavuzunda da İSS kullanımı sınıf 2a, kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir.<sup>28</sup>

**Diyabetik hastalar**

Diyabetik hastalar, diyabetik olmayan bireylere göre daha fazla artmış ateroskleroz riskine, daha kötü koroner anatomiye dolayısıyla daha yüksek stent trombozu riskine sahiptir.<sup>29</sup> Dolayısıyla İSS'lerin diyabetik hastalarda stent restenozu ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. 3852 diyabetik hastayı içeren metaanalizde, İSS'lerin TDR'nu azalttığı saptanmıştır.<sup>30</sup>

**Çok damar hastalığı**

Gelişen PKG tekniklerine rağmen çok damar hastalığı günümüzde hala riskli grupta yer almaktadır. Çıplak metal stent ile yapılan PKG ile koroner arter baypas greftleme operasyonunu (KABG) karşılaştıran çalışmaların metaanalizlerinde, ölüm ve MI riskinin aynı, tekrarlayan revaskülarizasyonun ve anjinaların PKG grubunda, inmenin ise KABG grubunda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>31-32</sup> Çok damar hastalığında İSS ile PKG ve KABG karşılaştıran FREEDOM çalışmasında, inme riskinin KABG kolunda daha yüksek fakat ölüm, MI, TDR'nun ise PKG kolunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>33</sup> KABG ve PKG'yi karşılaştıran en kapsamlı çalışma olan SYNTAX çalışmasına bakıldığında ise İSS olarak paklitaksel salınımlı stentler kullanılmış olup, 1 yıllık sonuçlarda PKG kolu ölüm, MI riski, inme ve tekrarlayan revaskülarizasyon açısından KABG ile karşılaştırıldığında sonuçları daha kötü bulunmuştur.<sup>34</sup> SYNTAX çalışmasının düşük riskli grubuna bakıldığında ise (SYNTAX skor  $\leq 22$ ) 5 yıllık izlem sonunda PKG ve KABG arasında toplam kardiyak olaylar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>34</sup> Bu çalışma sonuçlarıyla KABG hala kompleks çok damar hastalığında önerilen tedavi olsa dahi, bu geniş ölçekli çalışmalarda ilk jenerasyon İSS'ler kullanılmış olup, yeni jenerasyon İSS kullanımı ile bu oranların ne ölçüde değişeceği hala net değildir ve bu konuda geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Sol ana koroner arter hastalığı**

SYNTAX çalışmasının 705 hastayı kapsayan, sol ana koroner hastalığı alt grubuna bakıldığında, 3 yıllık izlemde kardiyak ölüm ve MI riskinin, PKG ve KABG grubunda benzer olduğu; tekrarlayan revaskülarizasyonun PKG grubunda, inme riskinin ise KABG grubunda daha

yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>35</sup> Kılavuzlara bakıldığında ise hasta özelliklerine göre KABG'e alternatif olabilir, stent seçiminde ise İSS kullanılması önerilmektedir.<sup>36</sup>

### **Kılavuz önerileri**

Amerika Kalp Derneği'nin PKG kılavuzu, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzundan daha güncel olduğu için burada bu kılavuzdan örnek vermeyi daha uygun bulduk. Öncelikle, İSS implantasyonundan önce hasta ile ikili anti trombosit ajanın (İATA) kullanımı tartışılmalı, hasta buna uyacaksa ve restenoz riski olan vakalarda Sınıf 1 kanıt düzeyi A olarak İSS kullanılması önerilmektedir.<sup>36</sup> Tersi durumda, yani hastanın herhangi bir nedenle uzun dönemli tedaviye uyumu kötü veya İATT kullanması sakıncalı bir durum mevcudiyetinde İSS kullanımı önerilmemektedir.

Perkütan koroner girişimlerinde İSS kullanımı; sol ana koroner arter hastalığı, küçük damar hastalığı, stent içi restenozlarda, bifürkasyon ve safen greft lezyonlarında, diyabetik hastalarda ÇMS'e göre daha etkili olduğu için önerilmektedir.<sup>36</sup>

Aorta - osteal lezyonlarda da girişim türü olarak PKG seçilecek ise İSS kullanımı Sınıf 2a, Kanıt düzeyi B olarak önerilmektedir.<sup>36</sup>

### **Anti-trombositer tedavi**

ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom hastalarında, asetil salisikosit (ASA)'ya ilave klopidogrel tedavisi; iskemik olay sıklığını, MI riskini, TDR'nu ve inmeyi azaltmakta fakat kanama komplikasyonunu artırmaktadır.<sup>37</sup> Fakat bu çalışmalarda hasta popülasyonunun küçük bir kısmının İSS ile revaskülarize edilmesi nedeniyle, İSS'lerde tedavi süresi hala tartışmalıdır.<sup>10</sup> Zotarolimus, sirolimus ve paklitaksel salınlı stentler ile yapılmış iki büyük çalışmanın metaanalizinde, 12 aydan daha uzun süre klopidogrel kullanımının tek başına ASA kullanımına göre MI ve ölüm riskini azaltmada ek faydası saptanmamıştır.<sup>38</sup> Kılavuz önerisi ise, en az 12 ay boyunca ikili antitrombosit tedavi ile devam edilmesi yönündedir.<sup>36</sup>

İkili antiplatelet tedavi alanlarda, atriyal fibrilasyon veya mekanik kapak gibi antikoagülan verilmesi gereken durumlar maalesef ki klinik pratikte klinisyenleri en

çok zor duruma sokan uygulamalardan biridir. Anti-koagülan tedavi ve İATT kullanımı ESC 2012 ST yükselmesi MI kılavuzunda açıkta kalan konular arasında verilmektedir.<sup>28</sup> WOEST çalışmasında, varfarin ve klopidogrel kullanımının, varfarin ve İATT kullanıma göre daha az kanama komplikasyonlarına yol açtığı saptanmıştır.<sup>39</sup> Bu konuda daha kesin öneriler için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İlaç salınlı stentler nedeniyle İATT kullanan hastaların operasyonu ise yarar ve zarar arasındaki çizginin çok ince olduğu bir durumdur. Bir yandan hastada majör kanama gelişmesi, diğer taraftan ise MI riskindeki artış nedeniyle bu hastaların preoperatif değerlendirilmesi zorlu bir karar sürecidir. Bu konuda kılavuzlarda ne yazık ki yeterli bilgi bulunmamaktadır. İSS nedeniyle İATT kullanan hastaların operasyonu mümkünse stent implantasyonu sonrası ilk 6 aydan sonraya ertelenmelidir; eğer ertelenemiyorsa, en az bir antiplatelet ile cerrahiye alınması sağlanmalı eğer o da yapılamıyorsa antitrombosit tedavi kesilmesinden cerrahiye gidecek süre içerisinde glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü veya kangrelor ile köprü tedavisi yapılması önerilmektedir.<sup>40</sup>

### **Uzun dönem sonuçlar**

İlaç salınlı stentler ile yapılan çalışmaların büyük bir kısmı 3 ile 5 yıllık MI riski ve ölüm oranlarını değerlendirmektedir. 2013 yılında sonuçlanan, 6440 hastayı kapsayan 8 yıllık izlemin oluşturduğu çalışmada sirolimus ve paklitaksel salınlı stentlerin klinik olarak faydalı etkilerini özellikle ilk bir yıl içinde gördüğü, daha sonraki izlemlerde ÇMS'den farklılık oluşturmadığı saptanmıştır.<sup>41</sup>

### **Biyoeriyebilen stentler**

2010'lu yılların yeni stent teknolojisi olan bu sistem için büyük çalışmalar yapılmadığından pratikte yararlarından ve kılavuz bilgilerinden henüz bahsedememekteyiz. Biyoeriyebilen stent platformlarının, metalik stent platformu bulunmamakta, eriyebilen iskelet yapısı bulunmaktadır. İlaç salınlı ise polimer kaplama platformu tarafından yapılmaktadır. Polimer kaplama biyolojik olarak yavaş yavaş parçalanmakta ve 24 ay sonra kaybolmaktadır, böylece vasküler endotel iyileşmesini en iyi sağlayan stent teknolojisi olacağı düşünülmektedir.<sup>42</sup>

## **Kaynaklar**

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis

after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701-6.



2. 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 (15):1117-24.
3. Morice MC, 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.
4. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent inpatients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
5. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
6. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011;123:1400-9.
7. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011;123:1400-9.
8. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation* 1996;94:1690-7.
9. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year followup of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940-8.
10. Ertaş G, Beusekom VH. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012;12 (8):676-83.
11. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med* 2013;368:254-65.
12. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
13. Räber L, Baumgartner S, Garcia-Garcia HM, et al. Long-term vascular healing in response to sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:946-57.
14. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1314-22.
15. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Garg S, et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1357-65.
16. Matthew J. Price, *Coronary Stenting A Companion to Topol's Textbook of Interventional Cardiology*, 1<sup>st</sup> ed Elsevier, 2013
17. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 937-48.
18. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201-9.
19. Jensen LO, Thayssen P, Hansen HS, et al. Randomized comparison of everolimus- eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 2012;125:1246-55.
20. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, et al. Improved late clinical safety with zotarolimus- eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1043-50.
21. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012;380:1396-405.
22. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Clinical Outcomes with Bioabsorbable Polymer-based versus Durable Polymer-based Drug-Eluting Stents and Bare Metal Stents: Evidence from a Comprehensive Network Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):299-307
23. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
24. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003
25. Kalesan B, Pilgrim T, Heinimann K, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33(8):977-87
26. Guo N, Maehara A, Mintz GS, et al. Incidence, mechanisms, predictors, and clinical impact of acute and late stent malapposition after primary intervention in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial. *Circulation* 2010;122:1077-84.
27. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation* 2008;118:1138-45.

28. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619
  29. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:643-56.
  30. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1331.
  31. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703-16.
  32. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-7.
  33. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
  34. Mohr F. Final five-year follow-up of the SYNTAX Trial. Presented at the European Society of Cardiology (ESC) Congress, Munich, Germany, August 25–29, 2012.
  35. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125-34.
  36. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(24):e44-e122.
  37. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
  38. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374-82.
  39. Dewilde W. WOEST: first randomised trial that compares two different regimens with and without aspirin in patients on oral anticoagulant therapy (OAC) undergoing coronary stent placement (PCI). Presented at the European Society of Cardiology (ESC) Congress, Munich, Germany 2012 August 25-29.
  40. Brilakis ES, Banerjee S. Perioperative Management of Drug-Eluting Stents: The Achilles Heel of Bridging. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82(7):1113-4.
  41. Leung AA, Southern DA, Galbraith PD, Knudtson ML, Philpott AC, Ghali WA. Time dependency of outcomes for drug-eluting vs bare-metal stents. *Can J Cardiol* 2013; 29(12):1616-22.
  42. Onuma Y, Ormiston J, Serruys PW. Bioresorbable scaffold technologies. *Circ J* 2011;75(3):509-20.
-