

# SEN KORONAR STENTTROMBOSE

*Leif Thuesen, Hjertemedicinsk afd. B, Aarhus Universitetshospital, Skejby,*

Koronare stents blev indført med det formål at behandle karokklusion i forbindelse med ballon angioplastik. Stor risiko for akut stent trombose var imidlertid prohibitiv for udbredt anvendelse af disse nye karvægsstabiliserende utensilier. Dobbelt pladehæmmer behandling og implantation med højt ballontryk minimerede risiko for nævnte akutte trombotiske komplikationer, således at stent implantation blev en essentiel del af perkutan koronar intervention (PCI).

Koronar stentbehandling blev yderligere populær med indførelse af de medicin-afgivende stents (DES). I de første medicin-afgivende stents på markedet, den sirolimus eluerende (SES) Cypher<sup>®</sup> stent (Cordis, Johnson & Johnson, USA) og den paclitaxel eluerende (PES) Taxus<sup>®</sup> stent (Boston Scientific Corp., USA) blev kendte og velafprøvede stents af rustfrit stål forsynet med en polymerbelægning med et antiproliferativt agens. Selv om der var betydende forskelle med hensyn til medicinafgivelse; SES med 90% afgivelse på 1 måned, mens PES havde en væsentlig længere afgivelsesperiode, var de initiale kliniske resultater bemærkelsesværdigt ensartede.<sup>1,2</sup>

Ved at kombinere karvægsstabilisering og antiproliferative egenskaber forhindrede DES akut karokklusion og eliminerede stort set restenose. Efter de bemærkelsesværdige resultater fra de første randomiserede DES undersøgelser med restenoserate nær nul, forudså man, at DES ville blive den dominerende revaskularisering strategi og reducere behov for koronar by-pass operation (CABG) til et minimum. Denne spændende profeti blev imidlertid ikke til virkelighed på grund af problemet "sen stent trombose" efter DES behandling.<sup>3</sup>

## Klinisk betydning af stenttrombose

Det kliniske billede af stenttrombose vil være determinerende for prognosen; død eller myokardieinfarkt med varierende gra-

der af permanent hjertemuskelbeskadigelse. Derfor bør stenttrombosen ses i sammenhæng med dens kliniske implikationer. Et ekstrem er stenttrombose resulterende i ST-elevations myokardieinfarkt (STEMI) med pludselig død eller betydende nedsat hjertemuskelfunktion. I den anden ende af spektret, finder vi patienter med mindre markør udslip og nær-normal hjertefunktion eller endog patienter med nyopstået angina uden hjertefunktionspåvirkning.<sup>4,5</sup>

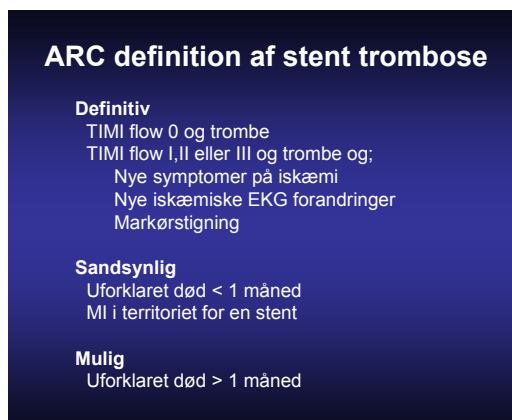
## Barcelona 2006

DES blev indført i klinikken baseret på angiografiske opfølgingsstudier, som ikke havde styrke til at påvise sjældent forekommende, men potentielt alvorlige kliniske problemer som stent trombose, myokardieinfarkt eller død. Ved den europæiske cardiologikongres i Barcelona 2006, blev det interventionelle miljø udsat for en brat opvågning, da en sekundæranalyse af BASKET-LATE undersøgelsen viste øget 1-års mortalitet hos DES-behandlede patienter.<sup>6</sup> Undersøgelsen var designet til at sammenligne sundhedsøkonomiske aspekter af behandling med DES vs. stents af rustfrit stål (BMS). Samtidig indikerede svenske registerdata en lignende overdødelighed hos DES-behandlede patienter.<sup>7</sup> Resultaterne, som publiceredes i *New England Journal of Medicine* gav anledning til en intens offentlig debat i Sverige, hvor DES-behandling blev udråbt som en af de større sundhedsmæssige skandaler i nyere tid og medførte en reduktion i forbruget af DES til under 10%. Også, Bern-Rotterdam registrets forudsigelse af en årlig stenttrombose rate på 0.5% gav anledning til betænkelighed.<sup>8</sup> På det tidspunkt spurgte mangan PCI-operatør sig selv: "Behandlede vi patienter med en ny og lovende metode eller forsynede vi dem med en tidsindstillet bombe med uhensigtsmæssige kardiiale begivenheder (MACE)?"

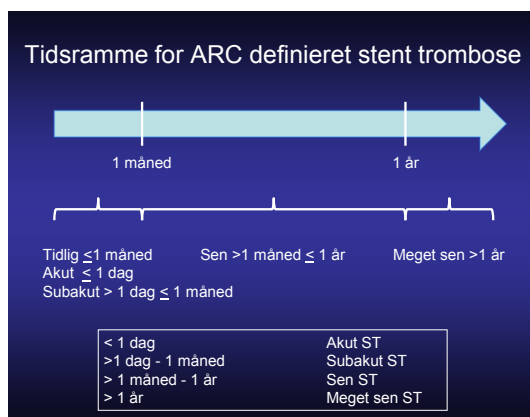
Efter Barcelona 2006 fremstod der mindst to afgørende problemer. For det første var der et påtrængende behov for en

almindeligt accepteret definition af stent trombose. For det andet stod det klart, at nye og eksisterende DES skulle testes for sikkerhedsproblemer i store randomiserede studier med uselektede patienter og kliniske endepunkter, de såkaldte "all-comers trials".<sup>9</sup>

Oktober 2006, enedes en ekspertgruppe om de såkaldte "Academic Research Consortium" (ARC) definition af stenttrombose.<sup>10</sup> Disse stringente kriterier anvendes nu i de fleste undersøgelser vedrørende koronare stents og implantationsteknikker. I henhold til ARC definitionerne karakteriseres stenttrombose som definitiv, sandsynlig og mulig (figur 1) og i henhold til tidsforløbet som akut (0 - 1 dag), subakut (1 dag - 1 måned), sen (1 måned - 1 år) og meget sen (> 1 år).



Figur 1. – ARC definitioner for stent thrombose. Efter Cutlip et al. *Circulation* 2007;115:2344-51.<sup>10</sup>



Figur 2. – Tidsgrænser for stent trombose klassifikation. Efter Cutlip et al. *Circulation* 2007;115:2344-51.<sup>10</sup>

(> 1 år). Endvidere, anvendes betegnelsen tidlig stenttrombose (< 1 måned) for akut og subakut stenttrombose (figur 2).

## Definitiv stenttrombose

Definitiv stenttrombose forudsætter angiografisk eller patologisk evidens for koronar trombe. Desværre er patologisk påvisning af trombe mindre relevant i klinisk praksis, da der sjældent udføres autopsi. Derfor diagnosticeres definitiv stenttrombose for praktiske formål angiografisk. Disse patienter præsenterer sig som regel med en akut koronar okklusion. Det kan være vanskeligt at skelne mellem en trombotisk okklusion relateret til stenten eller til et andet karssegment. Desuden kan differentiering mellem restenose med komplicerende trombose og "primær stenttrombose"; i.e. stenttrombose uden restenose, være problematisk. I de beskrevne to situationer kan den tilgrundliggende årsag være helt forskellig. Således, er den primære stenttrombose sandsynligvis relateret til sekundær malapposition af stentgitret på grund af stentens anti-proliferative egenskaber eller på grund af persisterende inflammatorisk reaktion over for stentens polymerbelægning,<sup>11,12</sup> medens restenose skyldes neointimal hyperplasi.<sup>13</sup>

## Sandsynlig og mulig stenttrombose

Sandsynlig stenttrombose omfatter patienter med uforklaret dødsfald indenfor 30 dage efter stentimplantation eller myokardieinfarkt lokaliseret til det område af myokardiet, som forsynes via den implanterede stent. Mulig stenttrombose defineres som ethvert uforklaret dødsfald senere enn 30 dage efter implantation.

Det er klart, at både sandsynlig og muligt stenttrombose er heterogene patientgrupper. For det første er der næppe forskel på patienter med uforklaret dødsfald 30 dage før eller efter implantation, og uforklaret dødsfald behøver ikke være kardialt betinget. For det andet er diagnosen akut myokardieinfarkt i stent territoriet problematisk hos en del patienter, og

især hos patienter med bagvægsinfarkt. Patientgruppen med sandsynlig og mulig stenttrombose vil formentlig være lille i lande med en moderne offentlig baseret interventionel kardiologisk service som de nordiske.

## ARC kriterier og klinisk billede af stenttrombose

Indførelse af ARC definitionerne for stenttrombose har været særdeles nyttig for at få denne vigtige kliniske entitet beskrevet. Den manglende ensartethed i ARC grupperne kan imidlertid medføre nogen sløring af de kliniske problemer. Derfor bør man ikke samle alle ARC undergrupper; definitiv, sandsynlig og mulig, og deres forekomst over tid; tidlig, sen og meget sen. Desuden bør data om stenttrombose kombineres med oplysninger om død af enhver årsag, kardial død, STEMI og NSTEMI. Mere specifikt, vil det være optimalt at underindele definitiv stenttrombose i henhold til det kliniske billede. Så detaljerede analyser er kun mulig i store patientmaterialer, som bør danne grundlag for markedsføring af alle nye koronare implantater.

## Tidlig stenttrombose

Tidlig stenttrombose er betydelig mere hyppigt forekommende end sen. Den omfatter ca. 60 % af alle stenttromboser og optræder oftest i forbindelse med indlæggelsen for indeks-PCI behandlingen. Tidlig stenttrombose er ikke noget nyt fænomen og er ikke relateret til stent type, men til inadækvat stentimplantation eller til læsions kompleksitet, især til calcifikation. Andre prædiktorer er akut koronart syndrom, diabetes, stent længde og antal implanterede stents.<sup>14</sup> Problemer med dobbelt pladehæmmer behandling er også af betydning; såsom manglende patient kompliance eller resistens overfor acetylsalicylsyre eller clopidogrel. Tidlig stenttrombose opfattes generelt som en mere benign foreteelse end sen, muligvis fordi vi er vant til dette problem, som næsten altid optræder under indlæggelsen. Tidlig stenttrombose kan imidlertid være ledsaget af betydende kliniske problemer, såsom STEMI eller kardial død. Det er derfor relevant at fokusere på disse trombotiske

begivenheder, da problemet kan mindskes ved god implantationsteknik og adækvat pladehæmmerbehandling. Brug af IVUS har været advokeret for at sikre stent ekspansion.<sup>15</sup> Selvom der ikke er sikker evidens herfor, er optimal stent apposition til karvæggen af essentiel betydning når vi implanterer DES, især i komplekse læsioner og i store kar, f. eks. stenoser i venstre hovedstamme.

## Sen stenttrombose

Så tidligt som i 2004, advarede Virmani et al.<sup>11</sup> om at DES kunne være forbundet med thrombosering på grund af forsinket opdeling med inkomplet endotelialisering og kronisk inflammatorisk tilstand. Siden har flere rapporter bekræftet tilstedeværelsen af denne komplikation, som kan optræde akut flere år efter implantationen. I et vigtigt arbejde fra 2009, belyste Cook et al. patogenesen ved sen stenttrombose.<sup>16</sup> Studiepopulationen bestod af 28 patienter med meget sen stenttrombose og 26 kontroller med akut myokardieinfarkt. Histologisk analyse af trombotomi aspirat viste frisk trombotisk materiale med mere udtalt indhold af inflammatoriske celleinfiltrater og eosinofile leukocytter hos patienter med meget sen stenttrombose vs. patienter med spontant myokardieinfarkt, tidlig stenttrombose i DES/BMS eller sen stenttrombose i en BMS. IVUS data var tilgængelige i en undergruppe og viste sen stent malapposition hos patienter med meget sen stenttrombose efter DES implantation. Der er således i stigende grad evidens for, at i det mindste problemet meget sen stenttrombose er en hypersensitivetsreaktion over for polymerbelægningen og ikke forårsaget af det frigivne medikament. Vi oplevede en patient med akut trombotisk okklusion af en venstre hovedstamme >4 år efter udførelse af en T-stenting med brug af SES. IVUS dokumenterede dramatisk malapposition og stent fraktur. Tidligere var sådanne fund usædvanlige, men rapporteres med stigende hyppighed i DES eraen.<sup>17</sup> Nævnte patient blev behandlet med akut CABG og senere hjertetransplanteret. Patologisk undersøgelse af det udtagne hjerte viste massiv inflammation omkring de indlagte stents.

## Randomiserede kliniske undersøgelser og registre

Selvom flere randomiserede kontrollerede kliniske undersøgelser har antydnet øget forekomst af myokardieinfarkt, stenttrombose og død efter et års behandling med DES,<sup>6,18-24</sup> har metaanalyser, såsom the *network analysis*, som omfattede 38 randomiserede undersøgelser og 18.000 patienter, ikke antydnet forskellig 4-års mortalitet hos DES og BMS behandlede patienter. SES var endog ledsaget af 19% lavere risiko for myokardieinfarkt sammenlignet med BMS og 17% sammenlignet med PES.<sup>25-28</sup>

Registerstudier har givet lignende resultater. Således viste *Western Denmark Heart Registry* (12.395 patienter) og *Ontario Registry* (13.353 patienter) en tendens til lavere mortalitet 2-3 år efter behandling med medicinafgivende stents.<sup>29-31</sup> På samme måde var brugen af SES, men ikke PES i Rotterdam, ledsaget af en signifikant højere 3-års overlevelse i sammenligning med BMS<sup>32</sup>. Et antal BMS- versus DES-analyser viser for øjeblikket, at der ikke er nogen øget risiko for stenttrombose i den tidlige fase efter implantation, men der er en lille øget risiko efter mere end 1 år ved DES.

Det er derfor sandsynligt, at problemerne i forbindelse med stenttrombose efter implantation af medicinafgivende stents, afbalanceres af de problemer, som opstår i forbindelse med restenose og behandling heraf hos patienter med BMS.

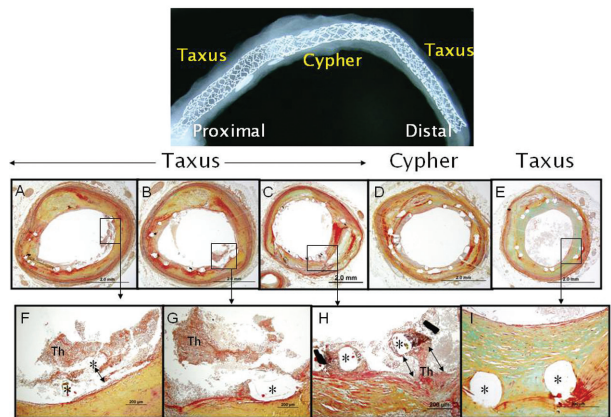
## Stentmalapposition

Stentunder ekspansion er et relativt almindeligt fund i forbindelse med akut stenttrombose. Ikke desto mindre synes IVUS-detekteret malapposition efter stentimplantation ikke at være af klinisk relevans, da der ikke er beskrevet tilfælde af stenttrombose hos disse patienter ved opfølgende undersøgelse.<sup>15</sup> Det diskuteres dog stadig, om kombinationen af malapposition ved indeksproceduren og inhibering af neointimalproliferation eller opheling efter implantation af DES,

kan være en vigtig patogenetisk faktor for sen stenttrombose.<sup>33</sup> For øjeblikket er der generel enighed om, at medicinafgivende stents, ligesom BMS, bør implanteres på en måde, så der er god vægkontakt, men at en primær, mindre stentmalapposition næppe er af større betydning. Det er derfor ikke sikkert, at en mere omhyggelig primær stentimplantationsteknik eller ekstensiv anvendelse af IVUS, vil reducere risiko for sen stenttrombose målbart.

## Neointimadækning af stent

Efter anvendelse af BMS vil stenten sædvanligvis være dækket med endotel efter en måned. Desværre fortsætter den neointimale proliferaion hos 10-50% af patienterne, afhængig af læsionens kompleksitet og patientrelaterede faktorer f. eks. diabetes, og resulterer i dannelse af en instentrestenose. I angiografisk henseende beskrives neointimal proliferaion som *late loss*, defineret som forskellen imellem instentluminal diameter efter stentimplantation og ved opfølgning. I SES er den neointimale proliferaion mere eller mindre ikkeeksisterende med *late loss*-værdier på 0,1 mm, og med negative værdier i flere tilfælde. Figur 3 viser SES og PES stents med minimal eller ingen neointimadækning af stenten.



Figur 3. Radiografisk post mortem undersøgelse (øverst) af human Arteria Descendens Anterior med 3 overlappende stents. A-C; Lavforstørrelses billeder af den proximale paclitaxel eluerende stent (PES) uden neointimadannelse. D; Lavforstørrelses billede af en sirolimus eluerende stent (SES) med tynd neointimal dækning. E,I; PES med ophelet intima. F-H; proximale PES i stor forstøttelse. Stentgitret (\*) er udækket, og der er malapposition (dobbeltpil). Der ses non-okklusiv thrombe (Th) omkring stentgitret. Med tilladelse fra Steigen et al. *EuroIntervention* 2009;4: website eksklusive content.<sup>33</sup>

Der er betydelige forskelle i *late loss* mellem forskellige DES-typer. Den everolimus-eluerende stent (EES)(Xience® Promus®) har et *late loss*, som er på linje med den, der findes i Cypher-stents.<sup>34</sup> Derimod har den zotarolimus-eluerende stent (ZES) (Endeavor® Medtronic, USA) en *late loss* på 0,6 mm,<sup>35</sup> og PES et *late loss* på 0,3 mm.<sup>36</sup> Disse differencer er blevet anvendt i markedsføring af ovennævnte stents. Således er *late loss* efter ZES-implantation blevet beskrevet som stentopheling, selvom distinktionen mellem stentopheling og neointimal prolifera-tion eller restenose er uklar. Der er veldokumenteret positiv korrelation mellem *late loss* og risiko for restenose.<sup>37</sup> På den anden side er der ikke sikker sammenhæng mellem høje værdier af *late loss* af sen stent trombose.<sup>38</sup> Af den grund er nye stents på markedet karakteriseret ved lav *late loss* og høj vævskompatibilitet.

## Optisk koherence tomografi (OCT)

Optisk koherence tomografi er en ny lysbaseret billeddannede modalitet, som anvender infrarødt lys. Den mest værdifulde fordel ved OCT er dens høje resolution. Den er omkring ti gange bedre end konventionel IVUS. Derfor kan stentdækning, stentmal-apposition og stentfrakturer bedømmes mere nøjagtigt end tidligere, hvor man anvendte IVUS. OCT kan vise sig at være en lovende måde at bedømme risiko for stenttrombose på, selvom meget sen stentrombose sandsynligvis ikke kan detekteres tidligt i forløbet trods anvendelse af denne nye billeddannende modalitet.<sup>39</sup>

## Sen stenttrombose og forskellige DES

Selvom sen stenttrombose ses både efter implantation af BMS og DES, er det hævet over tvivl, at risiko for sen stentrombose er hyppigere hos DES-behandlede patienter.<sup>9</sup> For øjeblikket er det ikke vist med sikkerhed, om der er forskel mellem forekomst af stenttrombose i forskellige medicinafgivende stents. Specielt med hensyn til SES versus ZES og EES, da der er sparsomme langtidsresulta-

ter på disse stents. Der er imidlertid bemærkelsesværdigt få stenttromboser i Endeavor I, II og III undersøgelserne med 3 års opfølgning. Disse undersøgelser viste stenttromboseforekomst på 0-0,3% generelt, og ingen tilfælde med stenttrombose efter 30 dage. Disse undersøgelser inkluderede imidlertid meget simple læsioner og ukomplicerede patienter, og kan derfor ikke anvendes til at bedømme risiko for stenttrombose i mere komplekse læsioner eller patienter. I den store all-comer SORT-OUT III undersøgelse var forekomst af stenttrombose imidlertid ikke reduceret hos patienter, som blev behandlet med Endeavor®-stent.<sup>40</sup> Det er muligt at ZES har en bedre sikkerhedsprofil end SES og PES, og den randomiserede PROTECT undersøgelse, som inkluderer 8.800 patienter, vil sandsynligvis besvare dette spørgsmål. Resultatet fra det norske NorStent-studie afventes ligeledes med spænding, da man her får en formentligt definitiv besvarelse af spørgsmålet, om der er øget risiko for stenttrombose i DES- versus BMS-behandlede patienter.

## DES med bioabsorberbare polymer

Konceptet bestående af en rustfri stålstent, belagt med en bioabsorberbar polymer, blev først undersøgt i LEADERS-undersøgelsen, som sammenlignede Cypher®-stenten med en biolimus-eluerende stent med biodegradérbar polymer, BioMatrix®-stenten. I denne undersøgelse, hvor der nu er 3-års opfølgning, er resultaterne lovende med hensyn til både virkningsfuldhed og sikkerhed.<sup>41</sup> For øjeblikket er der to stents med bioabsorberbar polymer, som er tilgængelige på det europæiske marked, Nobori®-stenten (Terumo Corporation, Japan)<sup>42</sup> og BioMatrix-stenten® (BioSensors International Group, Singapore). Disse stents er ikke fuldstændig identiske med den stent, der blev anvendt til LEADERS-undersøgelsen, da den biodegradérbare polymerbelægning i begge stents er limet til stenten med et ikke-absorberbar materiale. For øjeblikket synes kliniske og angiografiske resultater for Nobori®- og BioMatrix®-stenten lovende.

## Bioabsorberbare DES

Teoretisk set er det ultimative svar på problemerne med sikkerhed og virkningsfuldhed af koronare stents, implantation af fuldstændigt bioabsorbérbare stents med lav risiko for restenose. Her vil problemet sen stenttrombose endvidere være løst, da stenten er forsvundet på det tidspunkt sen stenttrombose optræder. De præliminære data fra "First in Man"-undersøgelsen vedrørende en bioabsorbérbare magnesium-stent og en poly-laktat-stent viser, at resultaterne med poly-laktat-stenten er lovende med meget positive 2-års opfølgingsresultater uden tilfælde med kardiell død, iskæmibetinget revaskularisering eller stenttrombose. Den eneste uhensigtsmæssige begivenhed i denne undersøgelse var et non-Q-taks myokardieinfarkt, som optrådte indenfor de første 6 måneder efter implantation.<sup>43</sup> Efter 6 måneder er der ikke beskrevet uhensigtsmæssige begivenheder efter anvendelse af disse nye stents.

## Dobbelt trombo-cytohæmmende behandling

I *Western Denmark Heart Registry* blev en stor kohorte med BMS- og DES-behandlede patienter behandlet med dobbelt trombo-cytohæmmende behandling i 12 måneder. I denne kohorte fandt vi lignende resultater og lave rater af sen stenttrombose i DES- og BMS-behandlede patienter, i løbet af de første 12 måneder.<sup>7</sup> Efter 1 år var stenttromboseraten i DES-kohorten imidlertid let, men signifikant øget, primært på grund af uhensigtsmæssige events i PES-behandlede patienter. Det er sandsynligt, at den dobbelte trombo-cytohæmmende behandling hindrede stenttrombose, men den videnskabelige baggrund er begrænset med hensyn til den bedste behandlingsvarighed med hensyn til dobbelt trombo-cytohæmmende behandling. Data både fra det svenske SCAAR-register<sup>7</sup> og *Western Denmark Heart Registry*<sup>29</sup> viste imidlertid øget forekomst af myokardieinfarkt og stenttrombose på det tidspunkt, hvor man i de respektive registre anbefalede ophør med clopidogrel-behandlingen, i Sverige efter 6 måneder og i Danmark efter 12 måneder. Det antyder

en sammenhæng mellem ophør af clopidogrel-behandling og stenttrombose. Det er veldokumenteret, at præmatur ophør med dobbelt trombo-cytohæmmende behandling, for eksempel ved manglende patientcompliance, eller i forbindelse med elektiv eller akut kirurgi, medfører betydeligt risiko for at udvikle stenttrombose. Sådanne akutte situationer er imidlertid ledsaget af andre komplekse, akutte tilstande. For nyligt er der på baggrund af randomiserede, endnu ikke publicerede studier (EXCELLEN<sup>44</sup> samt PRODIGY<sup>45</sup> undersøgelsen) sandsynliggjort, at der ikke er fordel forbundet med >6-måneders dobbelt pladehæmmerbehandling, men i stedet for øget blødningsrisiko. Det er sandsynligt at de rekommendationer, vi har for dobbelt trombo-cytohæmmende behandling, vil blive modificeret i nær fremtid, baseret på den information vi får fra nye stents og patienters respons til behandlingen, og idet der er udviklet mere effektive antipladehæmmere<sup>46,47</sup>. Man må imidlertid fastslå, at en mere effektiv antitrombotisk behandling ikke vil være i stand til hindre problemer, som er opstået på grund af sen malapposition og persistent inflammation. Det er dog sandsynligt, at nye generationer af DES, og specielt stents med bioabsorbérbare polymer, vil løse stenttromboseproblemet, og muligvis endda muliggøre en kortere behandlingstid for dobbelt trombo-cytohæmmende behandling.<sup>48,49</sup>

## Resumé og konklusion

Både tidligt og sent optrædende stenttrombose er et betydeligt klinisk problem efter PCI-behandling. Mange tilfælde af tidlig stenttrombose kunne sandsynligvis undgås ved optimeret implantationsteknik og effektiv dobbelt trombo-cytohæmmende behandling. Sent optrædende stenttrombose er sjældne, men med alvorlige begivenheder. Der er flere patogenetiske mekanismer i forbindelse med sen stenttrombose, og det er sandsynligt, at vi her finder en betydelig forskel mellem forskellige DES-typer. Medens tidlig stenttrombose primært relateres til implantationsteknikken og problemer med dobbelt trombo-cytohæmmende behandling, er der stigende evidens for, at sen og meget sen stenttrombose skyldes lokal vævsreaktion på polymeren i SES- og PES-stent. Det

er sandsynligt, at nye DES-generationer vil have lavere forekomst af sen stenttrombose.

## Reference List

- 1 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;346:1773-1780.
- 2 Grube E, Silber S, Hauptmann KE et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107:38-42.
- 3 Serruys PW. ARTS I -- the rapamycin eluting stent; ARTS II -- the rosy prophecy. *Eur Heart J* 2002;23:757-759.
- 4 McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364:1519-1521.
- 5 Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006;119:1056-1061.
- 6 Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-1455.
- 7 Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-1019.
- 8 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. *Lancet* 2007;369:667-678.
- 9 Daemen J, Simoons ML, Wijns W et al. Meeting report ESC forum on drug eluting stents, European Heart House, Nice, 27-28 September 2007. *EuroIntervention* 2009;4:427-436.
- 10 Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.
- 11 Virmani R, Guagliumi G, Farb A et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004;109:701-705.
- 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 de JP, Mudra H, Figulla H et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic results from the Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC Study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-1223.
- 14 Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-2130.
- 15 Mintz GS. What to do about late incomplete stent apposition? *Circulation* 2007;115:2379-2381.
- 16 Cook S, Ladich E, Nakazawa G et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009;120:391-399.
- 17 Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1924-1931.
- 18 Morice MC, Serruys PW, Barragan P et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1299-1304.
- 19 Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2784-2814.
- 20 Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-2591.
- 21 Schampaert E, Cohen EA, Schluter M et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1110-1115.
- 22 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;350:221-231.
- 23 Holmes DR, Jr., Leon MB, Moses JW et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109:634-640.
- 24 Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-794.
- 25 Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:989-997.
- 26 Kastrati A, Mehilli J, Pache J et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-1039.

- 27 Stone GW, Moses JW, Ellis SG et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
- 28 Stettler C, Wandel S, Allemann S et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
- 29 Jensen LO, Maeng M, Kaltoft A et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:463-470.
- 30 Tu JV, Bowen J, Chiu M et al. Effectiveness and safety of drug-eluting stents in Ontario. *N Engl J Med* 2007;357:1393-1402.
- 31 Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation* 2008;118:1817-1827.
- 32 Daemen J, Van Domburg RT, Boersma E, De Jaegere P, Serruys PW. A long-term survival analysis of 3 sequential cohorts of consecutive all comers (n=6129 treated with bare-metal, sirolimus- or paclitaxel-eluting stents [abstract] Daemen J, Van Domburg RT, Boersma E, De Jaegere P, Serruys PW. *European Heart Journal* 2007;28:251
- 33 Terje K.Steigen. Clinical and Histological Correlates in a Case of Recurrent Micro-embolization Followed by Very Late Stent Thrombosis after Drug Eluting Stent Implantation. Sonja E.Steigen ELØSLTJMGNRV, editor. *EuroIntervention* 4. 2009.
- 34 Claessen BE, Beijk MA, LeGrand V et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:339-347.
- 35 Mehta RH, Leon MB, Sketch MH, Jr. The relation between clinical features, angiographic findings, and the target lesion revascularization rate in patients receiving the endeavor zotarolimus-eluting stent for treatment of native coronary artery disease: an analysis of ENDEAVOR I, ENDEAVOR II, ENDEAVOR II Continued Access Registry, and ENDEAVOR III. *Am J Cardiol* 2007;100:62M-70M.
- 36 Allocco DJ, Cannon LA, Britt A et al. A prospective evaluation of the safety and efficacy of the TAXUS Element paclitaxel-eluting coronary stent system for the treatment of de novo coronary artery lesions: Design and statistical methods of the PERSEUS clinical program. *Trials* 2010;11:1.
- 37 Mauri L, Orav EJ, Kuntz RE. Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison. *Circulation* 2005;111:3435-3442.
- 38 Murakami D, Takano M, Yamamoto M et al. Advanced neointimal growth is not associated with a low risk of in-stent thrombus. Optical coherence tomographic findings after first-generation drug-eluting stent implantation. *Circ J* 2009;73:1627-1634.
- 39 Bezerra HG, Costa MA, Guagliumi G, Rollins AM, Simon DI. Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1035-1046.
- 40 Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III: a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010;375:1090-1099.
- 41 Windecker S, Serruys PW, Wandel S et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;372:1163-1173.
- 42 Chevalier B, Silber S, Park SJ et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:188-195.
- 43 Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB: 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910.
- 44 Gwon H-C. The Excellent Trial. ACC, New Orleans 2011.
- 45 Valgimigli M. Prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study. ESC, Hotline, Paris, August 30, 2011.
- 46 Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
- 47 Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
- 48 King SB, III, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261-295.
- 49 O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678-685.