

Stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavisi

The physiopathology and treatment of in-stent restenosis

Dr. Abdullah Doğan,¹ Dr. Ömer Kozan,² Dr. Nurullah Tüzün¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Isparta;

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Koroner arter hastalığının tedavisinde, stent kullanılarak yapılan perkütan koroner girişim, cerrahi revaskülarizasyona iyi bir seçenektir. Bununla birlikte, medikal ve teknik yeniliklere rağmen, stent-içi restenoz henüz çözülmemiş bir sorundur. Stent-içi restenozu geriletmek için brakiterapi ve gelişme olasılığını azaltmak için ilaç kaplı stentler güncel tedavi seçenekleridir. Bu derlemede stent-içi restenozun fizyopatolojisi ve tedavi yöntemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Anjiyoplasti, transluminal, perkütan koroner; brakiterapi; koroner restenoz/fizyopatoloji/tedavi; ilaç implantı; stent.

Percutaneous coronary intervention with stenting is an appropriate alternative to surgical revascularization in the management of coronary artery disease. Despite new medications and techniques, in-stent restenosis still remains an unresolved problem. Brachytherapy and drug-eluting stents are current therapeutic options to reduce in-stent restenosis and decrease the probability of its occurrence, respectively. This article revisits the pathophysiology and current therapeutic modalities of in-stent restenosis.

Key words: Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; brachytherapy; coronary restenosis/physiopathology/therapy; drug implants; stents.

Perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter hastalığının (KAH) tedavisinde en yaygın kullanılan revaskülarizasyon yöntemidir. Başlangıçta yalnız balon anjiyoplasti yapılırken, günümüzde olguların %80'inden fazlasına stent uygulanmaktadır. Dünyada bir yıl içinde yapılan PKG sayısı yaklaşık 1.5 milyondur.^[1-4] Perkütan koroner girişim sırasında maruz kalınan arteriyel zedelenmeye (injury) karşı gelişen iyileşme yanıtı olarak tanımlanan restenoz, sıklıkla stent-içi restenoz (SİR) şeklinde oluşur. Seçilmiş olgularda %10-30 arasında olan SİR oranı, günlük uygulamalarda %60-80'lere kadar çıkmaktadır.^[1-4] Restenozu önlemek için pek çok ilaç ve mekanik girişim test edilmiş; ancak, başarı oranları düşük bulunmuştur. Yüksek restenoz oranı PKG'nin yararını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, "de novo" darlıklarda ilaç kaplı stentler (İKS) (sirolimus veya taksolimus) restenoz oranını %8'lere indirmiştir.^[5,6]

Bu yazıda, SİR ile ilgili mekanizmalar ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmiş; tedavide ağırlıklı olarak brakiterapi ve İKS'ler üzerinde durulmuştur.

Restenoz fizyopatolojisi

Restenoz, travmaya uğrayan arter duvarında gelişen, karmaşık moleküler ve hücreyel olayları içeren bir iyileşme yanıtıdır. Bu süreçte, birçok vazoaaktif madde ve trombojenik ve mitojenik faktörler salınır. Başlıca iki temel olay dikkat çeker; arteriyel yeniden biçimlenme (remodeling) ve neointimal hiperplazi (Şekil 1).^[2,3]

Arteriyel yeniden biçimlenme: Aterosklerotik plak oluşumu sırasında doğal olarak pozitif biçimlenme gelişebilir. Negatif biçimlenme, balon anjiyoplasti restenozunun başlıca nedenidir.^[1-3] Anjiyoplasti sonrasında pozitif biçimlenme gelişebilir, ancak elastik büzüşmeden (elastic recoil) dolayı bu kazanç önemli oranda azalır. Koroner stentlerle bu olayın üstesinden gelinmesine karşın, yeniden biçimlenmenin kesin mekanizması veya bunun zedelenmeye karşı media veya adventisyanın yanıtını gösterip göstermediği bilinmemektedir.^[3,4]

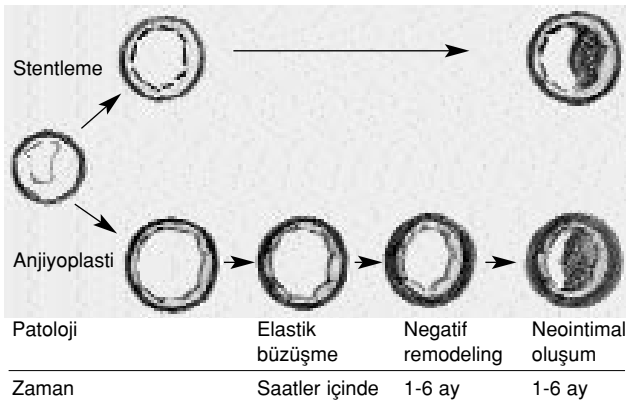
Neointimal hiperplazi: Balon travmasıyla aterosklerotik plak kırılır; trombosit adezyonu ve aktivasyonu uyarılır. Aktifleşen trombositlerden trom-

Geliş tarihi: 13.10.2004 Kabul tarihi: 10.02.2005

Yazışma adresi: Dr. Abdullah Doğan, Yayla Mah., İsmet Paşa Cad., No: 1/10, 32100 Isparta.
Tel: 0246 - 223 86 16 Faks: 0246 - 232 45 10 e-posta: adogan35@hotmail.com

boksan A2, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi mitojenler salınır. Bu mitojenler düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve intimaya göçünü uyarır.^[1-3,7] Düz kas hücrelerinde, c-fos, fos B, jun-B ve jun-D gibi mitojenik proto-onkogen düzeyleri artar ve hücreler kontraktıl fonksiyonu yerine sentez işlevi görürler.^[1,2] Normalde G₀ fazında olan düz kas hücrelerinin %20 ile %40'ı üç gün içinde hücre siklusüne girer. Bu hücreler, ayrıca, CD-44, ürokinaz-plazminojen aktivatör reseptör, alfa integrin, değiştirici büyüme faktörü, MDC-9 gibi promigratuvar proteinleri salarlar.^[1-3] Sonuç olarak, aktifleşen düz kas hücreleri hem çoğalır hem de intimaya göç ederler. Ayrıca, hücre-dışı matriks ve kollajen sentezini de artırmak suretiyle neointima gelişmesine neden olurlar.^[1-3] Adventisyadaki miyofibroblastlar da intimaya göç edebilirler.^[2] Endotel disfonksiyonu da düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna katkıda bulunur; çünkü, sağlam endotelden salınan nitroz oksit düz kas hücre büyümesini önler.^[1,2]

Düz kas hücresi ve matriksten oluşan neointimal oluşum/hiperplazi SİR'nin başlıca nedenidir.^[1-3] Neointima gelişim hızı altıncı aya kadar yüksektir; sonrasında ise altı ay ile üç yıl arasında yavaşlar. Anjiyoplasti restenozu ile karşılaştırıldığında, SİR lezyon örneklerinde hücre sayısı çok olmasına karşın genelde hiposellülerdir.^[8] Stent sonrası neointimal oluşum, mediyal yırtıkla yakından ilişkilidir. Çoğalan hücreler, derinde ve stent stratlarına yakın yerleşim gösterirler.^[9] Dolayısıyla, proliferasyonun stente karşı gelişen düşük dereceli bir reaksiyon olması da muhtemeldir.^[3] Primer plaklara kıyasla, restenotik lezyonların hücre içeriği daha az, fakat kollajen ve proteoglikan matriks içeriği daha fazladır.^[3] Bundan dolayı, SİR'nin önlenmesinde, hem hücre çoğalmasını hem de matriks sentezini önleyecek bir yöntem daha yararlı gibi görünmektedir. Stentleme sırasında, plağın



Şekil 1. Restenoz fizyopatolojisi. Neointimal proliferasyon ve restenozla ilişkisi.^[2]

lezyona yakın segmentlere aksiyal hareketi de neointimal oluşuma katkıda bulunabilir.

Elastik büzüşme: Koroner arterlerin iç ve dış elastik membranlarında bol miktarda elastik lif vardır. Balonun şişirilmesiyle gerilen bu lifler, balonun söndürülmesini izleyen saniyeler veya dakikalar içinde büzüşür ve lümen alanında %40'a varan kayba yol açarlar. Ancak, stentler aşırı gerilmeye bağlı gelişen bu fenomeni önemli oranda azaltır.^[1-3]

Trombüs organizasyonu: Perkütan koroner girişim endotelde bozulmaya ve mediyal diseksiyona yol açar. Kollajen, von Willebrand faktör, fibronektin ve laminin gibi subintimal içeriğin açığa çıkması trombosit adezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanır. Fibrin ve trombositler stent stratları üzerinde birikir. Stent-içi restenoz yerinde fibrin ve trombositlerin, neointimal oluşum ve aşırı neovaskularizasyonla ilişkisi, mural trombüs organizasyonunun restenozda katkıda bulunabileceğini gösterir.^[3] Özellikle diyabetik olgularda trombüs gelişimi daha belirgindir.^[1]

İnflamasyonun rezolüsyonu: Hayvan modellerinde, zedelenmeye yanıt olarak, lümenin trombüse doğru mononükleer hücre açısından zengin bir inflamasyon izlenmiştir. Bu hücrelerden, trombüs erimesine veya remodelinge yol açan birçok fibrinolitik enzim salınır. Stentleme sırasında mediyal zedelenme olması durumlarında, SİR ile inflamasyon ve lipid içeriğin penetrasyonu arasında yakın ilişki bildirilmiştir.^[3,9] Bazı inflamatuvar hücreler (sıklıkla makrofajlar) SİR'nin bütün evrelerinde bulduklarından,^[3] inflamasyonun rezolüsyonu restenozda önemli bir rol oynar.

Restenoz belirteçleri

Restenozu öngörmek için pek çok faktör ileri sürülmüştür. Bunlardan kabul görenler Tablo 1'de özetlenmiştir.^[1-3,10,11] Bu faktörler, hasta, lezyon ve prosedür ile ilişkili olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir. Hastaya ait faktörlerin en önemlisi diyabet varlığıdır;^[1-4,10-12] çünkü, diyabetik hastalarda aşırı neointimal hiperplazi gelişmektedir.^[12] Anjiyotensin dönüştürücü enzim reseptöründe DD polimorfizmi, glikoprotein IIIa PIA1/PIA2, plazminojen aktivatör-inhibitör-1, haptogloblin 2/2, ürokinaz-plazminojen aktivatör ve doku faktörü gibi genetik faktörler de restenozda rol oynamaktadır.^[1,2]

Stent-içi restenoz sınıflaması

Günümüzde, SİR sınıflamasında en çok kullanılan, Mehran ve ark.^[13] tarafından önerilen ve restenotik lezyon uzunluğuna ve morfolojisine dayanan sınıflamadır. Dört tip SİR tanımlanmaktadır: Fokal

Tablo 1. Stent-içi restenoz (SİR) göstergeleri^[1-3,10,11]

Hastayla ilgili	İşlemlle ilgili	Lezyona ilişkin
Diyabetes mellitus*	Stent uzunluğu*	Önceki SİR*
Kararsız angina	Stent overlap'i	Yüksek dereceli restenoz
Hipertansiyon	Stent sayısı	Küçük damar çapı*
DD-genotipi (ACE geni)	Son minimal lümen çapı	Uzun lezyon
	Son kesitsel alan	Safen ven grefti
	Yüksek balon:arter oranı	Sol ön inen arter lezyonu*
	Stent tipi	Osteal lezyon*
		Kalsifikasyon

*: ilaç kaplı stent restenozu için bağımsız belirteçleri gösterir.

(uzunluk <10 mm); diffüz (uzunluk >10 mm); proliferatif (stent dışına taşmış ve uzunluk >10 mm); tıkaçıcı (Şekil 2). Ayrıca, fokal SİR, stentle lezyon ilişkisine göre A'dan D'ye doğru dört altgruba ayrılır. Hedef lezyon revaskülarizasyonu (HLR), SİR'nin tipiyle yakından ilişkili olduğundan, bu sınıflama prognostik önem taşır. İlaç kaplı stentlerin kullanıma girmesiyle diffüz SİR'den ziyade fokal SİR oranı artmaktadır.^[14,15]

Restenozu önlemede farmakolojik tedavi

Restenozu önlemek için, düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eden pek çok ilaç denenmiş, fakat sonuçlar başarılı olmamıştır. Anjiyotensin II inhibisyonu,^[16] silastazol,^[17,18] trapidilin^[19] ve tromboksan A2 blokajı^[20] yararlı bulunmamıştır. Ancak, silastazolun diyabetiklerde etkili olduğu görülmüştür. Yeni olarak, tranilast^[21] ve amlodipin^[22] de plasebodan üstün bulunmamıştır.

Primer ve sekonder korunmada etkili olan statinler restenozu azaltmamıştır.^[23] Omega-3 yağ asitleri de faydasız bulunmuştur.^[24] Bununla birlikte, yeni bir ultrasonografik çalışmada, yüksek doz atorvastatinle plak progresyonunun önlenildiği gösterilmiştir.^[25]

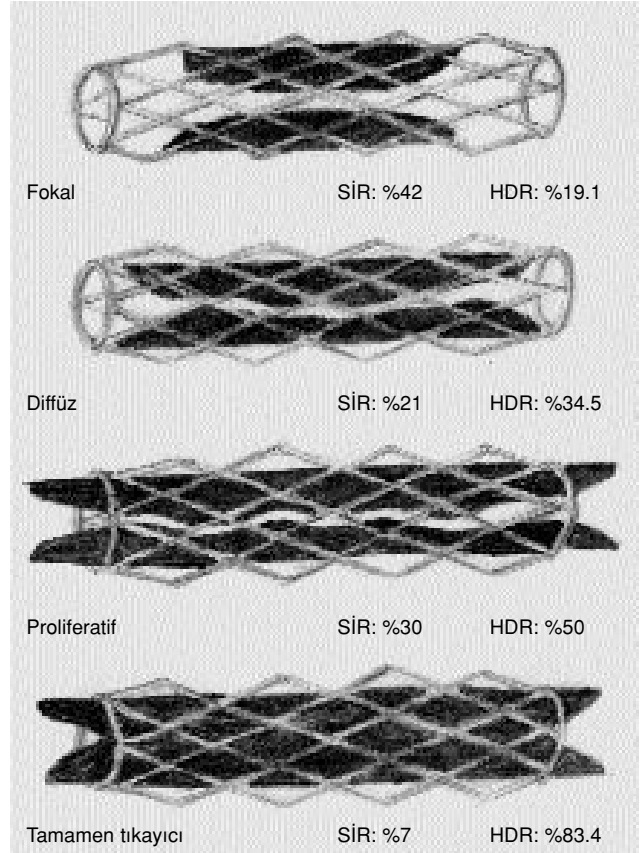
Oksidatif stres de neointimal hiperplazi gelişiminde rol oynayabilir. Bu mantıkla, antioksidan özelliklere sahip karvedilol restenozu önlememiştir.^[26] Yine, vitamin C, E ile beta karotenin olumlu etkisi gösterilememiştir.^[27] Ancak, anjiyoplasti yapılanlarda, SİR oranı açısından probukol plasebodan (%11'e %27, p=0.009) üstün bulunmuştur.^[27] QT aralığında uzama probukol kullanımını önlemiştir. Folik asit, vitamin B₁₂, ve pridoksin kombinasyonu da SİR'yi önlememiştir.^[28]

Akut koroner sendrom tablosunda, düşük molekül ağırlıklı heparin ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut stent trombozu riskini azaltırlar. Ancak, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri^[29] ve uzun süreli heparin kullanımını (3 ay) SİR'yi azaltmamıştır.^[30] Benzer olarak, hirudin de restenozu önlemede yararlı bulunmamıştır.^[31]

Restenozun tedavisi ve önlenmesinde girişimsel tedavi

Stent-içi restenozu tedavi etmek için pek çok perkütan yöntem bulunmaktadır. Bunlar, balon anjiyoplasti, cutting balon anjiyoplasti, rotasyonel veya direksiyonel atarektomi (DCA), tekrar düz stentleme, eksimer lazer kateter ablasyonu, brakiterapi ve ilaç kaplı stent kullanımınıdır.

Balon anjiyoplasti: Düz balon anjiyoplasti, yaygın olarak kullanılan ve nispeten kolay bir yöntemdir.



Şekil 2. Stent-içi restenoz (SİR) sınıflaması, sıklığı ve hedef damar revaskülarizasyon (HDR) oranı.^[13]

Ancak, bu teknikle, ilk stent yerleştirildiği zaman elde edilen çapa asla ulaşamaz. Lümen genişlemesi, %56 ilave stent genişlemesi ve %44 ise neointimal oluşumun kompresyonu ile sağlanır.^[32] Stent-içi restenoz tedavisinde, %29'unu diffüz lezyonların oluşturduğu anjiyografik bir çalışmada, düz balon anjiyoplasti sonrası anjiyografik tekrar restenoz oranı %22 bulunmuştur.^[33] Ancak, diffüz ve ciddi SİR lezyonu varlığında daha yüksek tekrar daralma gözlenmiştir.

Tekrar stent yerleştirilmesi: Stent-içi restenozun %60'ını diffüz lezyonun oluşturduğu 450 hastalık bir klinik çalışmada stentleme ile balon anjiyoplasti karşılaştırılmış; restenoz oranları (%33 ile %38) ve HLR oranları (%20 ile %24) iki grupta benzer bulunmuştur.^[34] Tekrar stentlemenin balon anjiyoplastiden daha iyi olmadığı görülmektedir.

Cutting balon anjiyoplasti: Bu teknikte, daha düzün plak kesisi veya parçalanması elde edilir. Rotasyonel atektomi, balon anjiyoplasti, stentleme ve cutting balon anjiyoplastinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, cutting balon uygulananlarda, tekrar HLR daha düşük bulunmuştur (p=0.001).^[35] Anılan çalışmada dokuz aylık HLR %16, anjiyografik tekrar restenoz oranı da %20 olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak, cutting balon anjiyoplasti SİR tedavisinde yararlı, önerilebilecek bir yöntemdir.

Rotasyonel atektomi: Bu yöntemde, aterosklerotik plaklar rotablatör ile pulverize edilerek plak yükü azaltılmaktadır. Restenozu önlemede etkinliği balon anjiyoplastiye benzerdir.^[36] Diffüz SİR'li 298 hastalık bir çalışmada (ARTIST), düz balon ile rotablatör karşılaştırılmış, uzun dönemde balon sonuçları daha iyi bulunmuştur.^[37] Altı aylık olaysız yaşam, düz balon ve rotablatör gruplarında sırasıyla, %91 ve %80 olarak bildirilmiştir (p=0.005). Tek merkezli bir çalışmada (ROSTER) ise, diffüz SİR'li 200 hastada, intravasküler ultrasonografi rehberliğinde balon anjiyoplasti (>12 atmosfer) ile rotablasyon karşılaştırılmıştır.^[38] Hedef lezyon revaskülarizasyonu, rotablatör grubunda biraz daha düşük bulunmuştur (%45'e %32, p=0.04). Rotablasyon uygulananlarda rezidüel intimal hiperplazi daha az görülmüştür. Diffüz SİR tedavisinde rotablatör önermek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Direksiyonel koroner atektomi: Randomize olmayan bir çalışmada, SİR'li (%79'u diffüz) 119 hastanın 58'ine DCA, 61'ine de rotablatör uygulanmıştır.^[39] İki gruba da işlem sonrasında balon anjiyoplasti yapılmıştır. Bir yıllık takipte DCA grubunda HLR daha düşük (%21'e %39, p=0.02), olaysız sağkalım

daha iyi (%72'ye %56, p=0.03) bulunmuştur. Bu sonuçlar, diffüz SİR'de DCA'nın rotablasyondan daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak, anılan çalışmada olgu sayısının kısıtlı olduğu ve olguların randomize seçilmediği dikkat çekmektedir.

Eksimer lazer kateter ablasyonu (ELKA): Plak yükünü azaltan bir yöntemdir. Kronik total oklüzyon, uzun veya kalsifiye lezyonlarda etkilidir. Ancak, restenoz oranını düz balon anjiyoplastiye göre daha fazla azalttığı gösterilememiştir.^[40,41] Eksimer lazer kateter ablasyonu ile birlikte balon veya sadece balon anjiyoplastinin karşılaştırıldığı ve SİR'nin %40'ını diffüz darlığın oluşturduğu bir çalışmada HLR oranları anlamlı farklılık göstermemiştir (%21'e %38, p=0.08).^[40] Olgu sayısının küçük olduğu başka bir çalışmada, ELKA ve balon anjiyoplasti ile tedavi edilen diffüz SİR'li hastalarda restenoz oranı %46 olarak bildirilmiştir.^[41]

Brakiterapi: Stent-içi restenozun önlenmesi ve tedavisinde etkin bir yöntemdir. İntrakoronar radyasyon, düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonunu önleyerek ve apoptozu uyararak neointimal proliferasyonu azaltır.^[42] Ayrıca, fibrozisle sonuçlanan zedelenme yanıtını da azaltarak negatif biçimlenmeyi önler. Brakiterapide beta ve gama radyasyon kullanılmaktadır.

Brakiterapi uygulanan SİR'li hastaların altı aylık takibinde, daha düşük HLR, restenoz oranı ve daha geniş minimal lümen çapı bildirilmiştir (Tablo 2).^[43-50] Ayrıca, önemli kardiyak olaylarda (ÖKO) anlamlı azalma saptanmıştır. Ancak, bu olumlu sonuçların üç yıl sürmediği görülmüştür. Brakiterapi mediya ve adventisyada hücre çoğalmasını önleyerek neointimal hiperplaziyi önler; pozitif biçimlenme gelişir ve lümen çapı genişler. Bununla birlikte, geç tromboz (12 aya kadar),^[51] mediyal diseksiyon iyileşmesinde yetersizlik,^[52] stent uçlarında veya dışında paradoksal darlık gelişmesi, doza veya kronik tedaviye bağlı neointimal kalınlaşmada hızlanma ve endotel yenilenmesinde gecikme veya yetersizlik^[53] gibi bazı olumsuz etkiler bildirilmiştir. Geç tromboz ve miyokard infarktüsü, antitrombotik ajanlar erken kesildiğinde veya brakiterapiyi takiben stent kullanıldığında daha sık gözlenir. Radyasyonun iyileşmeyi geciktirici veya önleyici etkisi nedeniyle için dokuz aydan sonraki dönemde de geç infarktüs riski ve restenoz riski devam etmektedir.

Brakiterapi öncesi cutting balon ile düz balonun karşılaştırıldığı SCRIPSS III çalışmasının bir alt grubunda, 76 hastaya cutting balonu takiben, 407 hastaya ise düz balon sonrası brakiterapi uygulanmıştır.^[54] Hedef lezyon revaskülarizasyonu iki grupta benzer

Tablo 2. Stent-içi restenoz tedavisinde vasküler brakiterapi çalışmaları

Çalışmalar	Olgu	Uzunluk (mm)	Restenoz oranı (%)			Önemli kardiyak olay oranı		
			Tedavi	Plasebo	p	Tedavi	Plasebo	p
SCRIPPS ^[43]	55	<30	17	54	0.01	15	48	0.01
SCRIPPS-3 ^[44]	55	<30	33	64	<0.05	23	55	0.01
PREVENT ^[45]	105	<15	8	39	0.012	16	24	>0.05
BETA WRIST ^[46]	50	<47	34	71	0.001	34	76	0.001
GAMA WRIST ^[47]	130	<47	22	60	0.0001	35	68	<0.001
GAMMA-1 ^[48]	252	<45	32	55	0.01	28	44	0.02
START ^[49]	476	<20	29	45	0.001	19	29	0.024
INHIBIT ^[50]	332	<22	26	52	0.0001	15	31	0.006

*: Önemli kardiyak olay, çalışma akronimleri ile ilgili kaynaklarda bulunmaktadır.

bulunmuş (%35'e %30, p=0.4); ancak, cutting balon yapılan grupta yeni stent kullanımının daha az (%11'e %22, p=0.02) olduğu görülmüştür.

Brakiterapi pahalı, lojistik destek ve ek deneyim gerektiren bir yöntemdir. Dolayısıyla, yaygın kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca, iyileşmeyi geciktirdiği veya önlediği için spesifik bir yöntem olmaktan uzaktır. İlaç kaplı stentler ise, brakiterapinin olumsuzlukları olmaksızın restenozu önlemede önemli avantajlar sunmaktadır.

İlaç kaplı stentler

Restenozu azaltmada en olumlu sonuçlar İKS'lerle alınmıştır. Birçok ilaç bu amaçla araştırılmış ve halen de araştırılmaktadır. Bunların başlıcaları, en yaygın olarak kullanılan sirolimus (rapamycin) ve taksohimus (paclitaxel) olmak üzere, deksametazon, tirozin kinaz inhibitörü, nitrik oksit ve estradioldür.^[3,4] De novo darlıklarda alınan başarılı sonuçlar, SİR tedavisi için dayanak oluşturmaktadır.

Sirolimus kaplı stentler (SKS): Sirolimus, güçlü bir immünespresif ajandır. Hücrede, kendine ait sitozolik FKBP12 reseptörüne bağlanır. Sirolimus/FKBP12 kompleksi ise hücre çoğalma siklusünü düzenleyen "mammalian target of rapamycine" (mTOR) kinazı inhibe eder ve hücre siklusunu geç G1 fazında bloke eder.^[3,55] Böylece, düz kas hücre çoğalması inhibe edilir ve zedelenmeye karşı gelişen intima kalınlığı azalır; ayrıca, vasküler düz kas hücre

göçü önlenir, T lenfosit aktivasyonu ve matriks sentezi de inhibe olur.^[3] Stent-içi restenozda lezyonun önemli bir kısmı matriksten oluştuğu için, bu etki antiproliferatif etki kadar önemlidir. Sirolimusun bu yararlı etkileri, kliniğe SKS ile neointimal oluşumun önlenmesi olarak yansımaktadır (Tablo 3).^[3,56-58] Neointimal proliferasyonun baskılanması ve düşük restenoz oranı iki yıl kadar sürmektedir.^[57]

De novo lezyonlarda, SKS'ye ait altı aylık restenoz oranı ilk çalışmalarda %0 bulunmuştur.^[58] Çıplak stent grubunda bu oranın %26 olduğu görülmüştür. Sirolimus kaplı stent uygulanan diyabetiklerde SİR gözlenmezken, çıplak stentlerin %42'sinde daralma saptanmıştır (p=0.002). Çok merkezli randomize bir çalışmada (SIRIUS), SKS grubunda yıllık restenoz oranı %9 olarak bildirilirken, bu oran çıplak stent grubunda %36 bulunmuştur (p<0.001).^[6] Stent trombozu, stentlenen bölgede anevrizma gelişimi iki grupta benzer bulunmuştur. Sirolimusun küçük damar lezyonlarında da yararı gösterilmiştir.^[59] "RESEARCH Registry" de de randomize çalışmaları destekleyen sonuçlar alınmıştır.^[60]

Stent-içi restenoz olgularında İKS kullanımı ilgili çalışmalar Tablo 4'de gösterilmiştir. Rotterdam FIM çalışmasında, ciddi reküren SİR'li 16 hastada en az bir adet 18 mm'lik SKS kullanılmıştır. Dört aylık anjiyografik takipte, bir hasta ölmüş, kalanların %20'sinde reküren SİR saptanmıştır.^[61] Sao Paulo

Tablo 3. İlaç kaplı stentle (İKS) yapılan çalışmalarda bildirilen restenoz oranları

İlaç	Dizayn	İlaç kaplı stent hastası	Süre (ay)	İzlem	Restenoz (%)	HLR (%)	ÖKO (%)	
TAXUS IV ^[5]	Taksolimus	Randomize	662	9	Anjiyografi ve klinik	7.9	3.0	7.6
TAXUS VI ^[76]	Taksolimus	Randomize	219	9	Anjiyografi ve klinik	9.1	18.9	22.5
SIRIUS ^[6]	Sirolimus	Randomize	533	9	Anjiyografi ve klinik	8.9	4.1	8.6
E-SIRIUS ^[59]	Sirolimus	Randomize	175	9	Anjiyografi ve klinik	5.9	4.0	8.0
RAVEL ^[58]	Sirolimus	Randomize	120	12	Anjiyografi ve klinik	0.0*	0.0	5.8
RESEARCH ^[60]	Sirolimus	Kayıt	508	12	Klinik	-	3.7	9.7

*: 6 aylık anjiyografik restenoz.; HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; ÖKO: Önemli kardiyak olay.

Tablo 4. Çıplak stent restenozunun tedavisinde ilaç kaplı stentin (İKS) kullanıldığı çalışmalar

	İlaç	Olgu sayısı	Diffüz hastalık (%)	İzlem (ay)	Yeni restenoz (Sayı, %)	HLR (%)	ÖKO (%)
Rotterdam FIM ^[61]	Sirolimus	16	81	9	3/15 - 20	8.3	18.7
Sao Paulo FIM ^[62]	Sirolimus	25	68	12	1/25 - 4	—	—
RESEARCH ISR ^[60]	Sirolimus	44	58	9	—	16.3	18.5
TAXUS III ^[74]	Taksolimus	28	64	12	4/25 - 16	21.4	29.0
Brakiterapi sonrası İKS ^[64]	Sirolimus	12	75	8.5	4/10 - 40	25.0	41.6

HLR: Hedef lezyon revaskülarizasyonu; ÖKO: Önemli kardiyak olay.

FIM çalışmasında ise, SİR'li ardışık 25 hastaya en az bir adet 18 mm'lik SKS uygulanmış ve yıllık anjiyografik reküren SİR oranı %4 bulunmuştur.^[62]

Brakiterapi ile SKS'nin karşılaştırılması: Brakiterapi ile SKS'yi karşılaştıran randomize olmayan bir çalışmada, SİR'li 77 hastanın 44'ü SKS, 43'ü brakiterapi ile tedavi edilmiştir.^[63] Takipte, brakiterapi grubunda üç hastada (%7) ölüm görülürken, SKS grubunda ölüm gözlenmemiştir. İki grupta, miyokard infarktüsü sıklığı %2.3 bulunmuş; HLR oranı SKS grubunda %16, brakiterapi grubunda ise %12 olarak bildirilmiştir (p>0.05). Dokuz aylık olaysız yaşam da benzer bulunmuştur (%81'e %79, p=0.8). Araştırmacılar, SİR tedavisinde, SKS ile tekrar stentlemenin brakiterapi kadar etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Başarısız brakiterapiyi takiben SKS: Brakiterapi sonrası restenoz gelişmesi durumunda, yapılacak girişim sonrasında tekrar restenoz riskinin yüksek olduğu düşünülür. Brakiterapi sonrası tekrar ISR gelişen 12 hastaya SKS uygulanmış ve yedi aylık anjiyografik takipte hastaların %40'ında tekrar restenoz saptanmış; olaysız yaşam oranı %58 olarak bildirilmiştir.^[64] Brakiterapi sonrası restenoz gelişen ve tekrar brakiterapi uygulanan 51 hastalık bir çalışmanın dokuz aylık takibinde olaysız yaşam oranı %71 bulunmuştur.^[65] Başarısız brakiterapi sonrasında, SKS ile tekrar brakiterapiyi birebir karşılaştıran bir çalışma yoktur.

Stent-içi restenozda SKS kullanılan kayıt çalışmaları: Sirolimusun etkinliğini değerlendiren uluslararası "e-CYPHER Registry" çalışmasında, 13 binden fazla hastaya SKS takılmıştır.^[66] Bu hastaların yaklaşık %14'ünü SİR olguları oluşturmuştur. Toplam altı aylık ÖKO ve HLR oranları sırasıyla %4.6 ve %1.7 bulunmuştur. Fransız Registry'sinde^[67] ise 436 SİR lezyonuna SKS uygulanmıştır. Olguların %41'i diyabetiktir. Altı aylık HLR %3, ÖKO %4 oranında bildirilmiştir. Bir yıl sonunda bu oranlar sırasıyla %11.3 ve %13.4'e yükselmiştir. Alman Registry'sinde^[68] SİR'li 790 olguda altıncı aydaki ölüm, miyokard infarktüsü, koroner bypass cerrahisi ve tekrar PKG

oranları sırasıyla %0.6, %0.6, %0.3 ve %4.5 olarak bildirilmiştir. SECURE Registry'de^[69] SİR'li 202 olgunun beş aylık takibinde ÖKO ve tekrar HLR oranları sırasıyla %12.3 ve %11.6'dır. Ancak, hastaların %72'sinde başarısız brakiterapi sonrası SKS kullanılmıştır. Brakiterapi öyküsü olmayanlarda bu oranlar sırasıyla %8.9 ve %5.4'dür.

Oral sirolimus tedavisi: Sirolimus kaplı stentlerin restenozu önlemede etkinliği gösterildikten sonra, oral sirolimusun benzer etki gösterip göstermediği araştırılmaya başlanmıştır. Stent-içi restenozlu 300 hastalık yeni bir çalışmada,^[70] PKG öncesi ve sırasında yüksek (24 mg) ve orta (8 mg) doz oral sirolimus plaseboya kıyasla, altı aylık anjiyografik restenozu anlamlı derecede azaltmıştır (sırasıyla %22, %38.6 ve %42.2, p=0.005). Benzer şekilde, HLR de azalma eğilimi göstermiştir (%15, %24 ve %25, p=0.08). Oral sirolimus tedavisi, başarısız stent uygulamaları için alternatif bir yöntem olabilir.

Taksolimus kaplı stentler (TKS): Taksolimus, mikrotübüllere bağlanmak suretiyle antitümöral etki gösterir.^[3,71] Hücreler canlı olmasına karşın, mikrotübül turnoverine bağlı olan mitoz, migrasyon, endositoz ve sekresyon inhibe edilir. Bundan dolayı, taksolimus hücre siklusünün farklı iki fazı üzerinde etki gösterir: G2/M kavşağı ve M/G0 kavşağı. Sonuç olarak, taksolimus vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve göçünü inhibe eder.^[3,71]

De novo lezyonlarda, TKS'lerin etkinliği TAXUS I ve II çalışmalarında gösterilmiştir.^[72,73] Bu çalışmaların sonuçları, TAXUS-IV ana çalışmasıyla desteklenmiştir.^[5] Ortalama lezyon uzunluğu 13.6 mm olan SİR'li 28 hastanın alındığı TAXUS III çalışmasında,^[74] altı aylık tekrar restenoz oranı %16 bulunmuştur. Altı ve 12 aylık HLR oranlarında (%21) değişiklik olmamıştır.^[74] Benzer şekilde, ÖKO oranı (%29) da altıncı ve 12. aylarda değişmemiştir.

TAXUS-IV'de, TKS ve çıplak stent gruplarına randomize edilen 1333 hastada dokuz aylık restenoz oranı TKS grubunda %7.9 bulunmuş; HLR ve ÖKO oranları sırasıyla %3 ve %7.6 olarak bildirilmiştir.^[5]

Benzer şekilde, "ELUTES" çalışmasında da taksolimusla altı aylık anjiyografik restenoz oranı %21'den %3'e düşmüştür.^[75] Altı ve 12 aylık olaysız sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %86'dır. Kompleks ve uzun lezyonların stentlendiği TAXUS VI çalışmasında da dokuz aylık restenoz oranı %9.1 olarak bildirilmiştir.^[76] Diyabetikler dahil tüm altgruplarda taksolimusun yararı gösterilmiştir.

Sonuçları beklenen randomize SİR çalışmaları: Sirolimus kaplı stentler ile brakiterapiyi karşılaştırmak amacıyla iki randomize çalışma (SISR ve TAXUS V-ISR) planlanmıştır. Stent-içi restenozlu yaklaşık 900 olgunun alınacağı iki çalışmada da primer sonlanma noktası dokuz aylık hedef damar yetersizliği ve anjiyografik restenozdur. Bu çalışmaların sonuçları merakla beklenmektedir.

İlaç kaplı stentlerde restenoz

Yapılan çalışmalarda, İKS ile %0 ile %9 arasında SİR bildirilmiştir.^[5,6,58] Bu oranlar çıplak stentlere göre oldukça düşük olmasına karşın, ihmal edilecek oranlar değildir. İlaç kaplı stentlerin artan kullanımıyla, bu oranların biraz daha yükselebileceği düşünülebilir. Bu durum e-CYPHER ve RESEARCH Registry çalışmalarıyla açıklığa kavuşacaktır. Bunların ikincisinde, HLR olarak alınan yıllık klinik restenoz oranı %3.7 olarak bildirilmiştir. İlaç kaplı stent restenozunda uygulanacak tedavi yöntemi henüz belirsizdir. Önemli belirsizliklerden biri, İKS'lerin restenoz gelişmesini önleyip önlemedikleri; brakiterapide olduğu gibi, bu olayda yalnızca geciktirici bir etki gösterip göstermedikleridir. Çünkü, İKS'lere ait iki yıl ötesi sonuçları bilmiyoruz. Ancak, çıplak stentler ile karşılaştırıldığında, İKS restenozlarının sıklıkla fokal olduğunu, tedavisinin de diffüz SİR'ye göre daha kolay ve başarılı olduğunu görüyoruz. İlaç kaplı stentlerde gözlenen restenozun %84-100'ünün fokal olduğu bildirilmiştir.^[14,15] Ayrıca, İKS uygulamalarındaki restenoza, stentin proksimalinde balon travmasına maruz kalan bölgede rastlanmaktadır. Stentin distal ucu ise, kan akımı nedeniyle ilaca daha fazla maruz kalmakta, bu bölgede bir miktar dilatasyon bile gelişebilmektedir.^[62]

Elimizdeki bulguların yeterli olmadığını da dikkate almak kaydıyla, İKS restenozunun tedavisinde önerilebilecek seçenekleri şöyle sıralayabiliriz: (i) Aynı İKS'nin yeniden uygulanması; (ii) farklı bir İKS uygulanması (özellikle ilk İKS'ye karşı lokal direncin düşünüldüğü durumlarda); (iii) önceden tanımlanan başka bir yöntem, muhtemelen brakiterapi; (iv) önceki girişimlerin başarısız olması durumunda

cerrahi revaskülarizasyon. Rotterdam çalışmasında, kaplı stent restenozlu hastaların %85'ine yeniden İKS uygulanmaktadır.^[4] İlaç kaplı stent restenozu durumunda İKS'nin tekrar kullanıldığı bir çalışmada restenoz oranı %18 olarak bildirilmiştir.^[77] Hasta sayısının kısıtlı olduğu bu çalışmada alınan sonucun yaygın kullanım için yeterli olmadığı görülmektedir. Bu konunun gelecekte açıklığa kavuşması beklenmektedir.

Plak yükünü azaltıcı teknikler (debulking) ve İKS'ler: Kaplı stent restenozunun tedavisinde, plak yükünü azaltıcı teknikler (aterektomi, rotablatör, cutting balon, vb.) tehlikeli olabilir. Bu stentlerin çoğunda, stratlarını kaplayan bir polimer vardır. Bu polimerde debulking tekniklerine bağlı bir zarar oluşması durumunda tahmin edilemeyen sonuçlarla karşılaşılabilir. İlaç deposu görevi gören polimerde, başlangıçta salınmayan ilaç bir anda aşırı miktarda serbestleştiğinde istenmeyen etkiler oluşabilir. Ayrıca, polimerin parçalanması sonucu polimer elementleri sistemik dolaşıma karışır ve inflamatuvar yanıtı neden olabilir.^[4]

İlaç salıcı diğer stentler

Sirolimus ve taksolimustan başka İKS'ler (everolimus, ABT-578, Biolimus, nitrik oksit kaplı stentler, vb.) araştırma aşamasındadır veya klinik çalışmaları sürmektedir. Dekametazon kaplı stentle altı aylık restenoz oranı %13.3 olarak bildirilmiştir.^[78] İlaç kaplı stentlerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca, restenozu moleküler düzeyde önlemeyi amaçlayan genetik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.^[1]

Sonuç olarak, SİR önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir. Günümüzde, brakiterapi ve İKS'ler restenozla mücadelede seçilecek yöntemler olarak görünmektedir. Brakiterapinin ek deneyim ve lojistik destek gerektirmesi, pahalı olması, erken dönemdeki yararlarının geç dönemde azalması gibi olumsuzlukları İKS'leri tercih edilecek yöntem haline getirmektedir. Öte yandan, İKS kullanımının artmasıyla yeni bir SİR tipi gelişmektedir. Bu yeni sorunun en uygun tedavi şekli henüz belirsizdir. Sözü kısası, girişimsel kardiyolojide restenoz *Aşil'in topuğu* olmayı sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol 2002;39:183-93.
2. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. Am J Med 2003;115:547-53.

3. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003;89:218-24.
4. Ong AT, Aoki J, McFadden EP, Serruys PW. Classification and current treatment options of in-stent restenosis. Present status and future perspectives. *Herz* 2004;29:187-94.
5. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
6. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, 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.
7. Pakala R, Willerson JT, Benedict CR. Effect of serotonin, thromboxane A2, and specific receptor antagonists on vascular smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 1997;96:2280-6.
8. Moreno PR, Palacios IF, Leon MN, Rhodes J, Fuster V, Fallon JT. Histopathologic comparison of human coronary in-stent and post-balloon angioplasty restenotic tissue. *Am J Cardiol* 1999;84:462-6.
9. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* 1999;99:44-52.
10. El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I, Mehran R. Update on in-stent restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep* 2001;3:296-305.
11. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-9.
12. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Mehran R, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
13. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-8.
14. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, et al. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation* 2003;108:257-60.
15. Colombo A, Orlic D, Stankovic G, Corvaja N, Spanos V, Montorfano M, et al. Preliminary observations regarding angiographic pattern of restenosis after rapamycin-eluting stent implantation. *Circulation* 2003;107:2178-80.
16. Meurice T, Bauters C, Hermant X, Codron V, VanBelle E, Mc Fadden EP, et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1321-4.
17. Park SW, Lee CW, Kim HS, Lee NH, Nah DY, Hong MK, et al. Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2000;86:499-503.
18. Weintraub WS, Foster J, Culler SD, Becker ER, Parker K, Zhang Z, et al. Cilostazol for RESTenosis trial. Methods for the economic and quality of life supplement to the cilostazol for RESTenosis (CREST) trial. *J Invasive Cardiol* 2004;16:257-9.
19. Serruys PW, Foley DP, Pieper M, Kleijne JA, de Feyter PJ. The TRAPIST study. A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2001;22:1938-47.
20. Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, Mast EG, Wijns W, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2-receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane-Antagonism Study (CARPORT). *Circulation* 1991;84:1568-80.
21. Holmes D, Fitzgerald P, Goldberg S, LaBlanche J, Lincoff AM, Savage M, et al. The PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and Its Outcomes) protocol: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2000;139(1 Pt 1):23-31.
22. Jorgensen B, Simonsen S, Endresen K, Forfang K, Vatne K, Hansen J, et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:592-9.
23. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the Fluvastatin Angiographic Restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58-69.
24. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. Coronary Angioplasty Restenosis Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1619-26.
25. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
26. Serruys PW, Foley DP, Hofling B, Puel J, Glogar HD, Seabra-Gomes R, et al. Carvedilol for prevention of restenosis after directional coronary atherectomy: final

- results of the European Carvedilol Atherectomy Restenosis (EUROCARE) trial. *Circulation* 2000;101:1512-8.
27. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, et al. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Multivitamins and Probuco Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:365-72.
 28. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.
 29. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
 30. Gimple LW, Herrmann HC, Winniford M, Mammen E. Usefulness of subcutaneous low molecular weight heparin (ardeparin) for reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1999;83:1524-9.
 31. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Laarman GJ, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1995;333:757-63.
 32. Mehran R, Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, et al. Mechanisms and results of balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78:618-22.
 33. Bautiers C, Banos JL, Van Belle E, Mc Fadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. Six-month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Circulation* 1998;97:318-21.
 34. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, et al. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:796-805.
 35. Adamian M, Colombo A, Briguori C, Nishida T, Marsico F, Di Mario C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:672-9.
 36. Dietz U, Rupprecht HJ, Ekinci O, Dill T, Erbel R, Kuck KH, et al. Angiographic analysis of immediate and long-term results of PTCR vs. PTCA in complex lesions (COBRA study). *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:359-67.
 37. vom Dahl J, Dietz U, Haager PK, Silber S, Niccoli L, Buettner HJ, et al. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the Angioplasty versus Rotational Atherectomy for Treatment of Diffuse In-Stent Restenosis Trial (ARTIST). *Circulation* 2002;105:583-8.
 38. Sharma SK, Kini A, Mehran R, Lansky A, Kobayashi Y, Marmur JD. Randomized trial of Rotational Atherectomy versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J* 2004;147:16-22.
 39. Sanchez PL, Rodriguez-Alemparte M, Colon-Hernandez PJ, Pomerantsev E, Inglessis I, Mahdi NA, et al. Directional coronary atherectomy vs. rotational atherectomy for the treatment of in-stent restenosis of native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:155-61.
 40. Mehran R, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Bucher TA, et al. Treatment of in-stent restenosis with excimer laser coronary angioplasty: mechanisms and results compared with PTCA alone. *Circulation* 1997;96:2183-9.
 41. Hamburger JN, Foley DP, de Feyter PJ, Wardeh AJ, Serruys PW. Six-month outcome after excimer laser coronary angioplasty for diffuse in-stent restenosis in native coronary arteries. *Am J Cardiol* 2000;86:390-4.
 42. Scott NA, Crocker IR, Yin Q, Sorescu D, Wilcox JN, Griendling KK. Inhibition of vascular cell growth by X-ray irradiation: comparison with gamma radiation and mechanism of action. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:485-93.
 43. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, et al. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 1997;336:1697-703.
 44. Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, et al. Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2000;101:360-5.
 45. Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, et al. Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* 2000;102:951-8.
 46. Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, et al. Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:1895-8.
 47. Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, et al. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-71.
 48. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-6.
 49. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, Heuser RR, Speiser B, Teirstein PS, et al. Randomized trial of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation* 2002;106:1090-6.
 50. Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ,

- Vandertie L. Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:551-7.
51. Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ, Kay IP, Cervinka P, Ligthart JM, et al. Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy. *Circulation* 1999; 100:789-92.
 52. Kay IP, Sabate M, Van Langenhove G, Costa MA, Wardeh AJ, Gijzel AL, et al. Outcome from balloon induced coronary artery dissection after intracoronary beta radiation. *Heart* 2000;83:332-7.
 53. Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, et al. Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy. *Circulation* 2000;101: 2467-71.
 54. Kobayashi Y, Mehran R, Mintz GS, Dangas G, Moussa I, Collins M, et al. Acute and long-term outcomes of cutting balloon angioplasty followed by gamma brachytherapy for in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2003; 92:1329-31.
 55. Heitman J, Movva NR, Hall MN. Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science* 1991;253:905-9.
 56. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001;104:2007-11.
 57. Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, Vos J, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2002; 106:1610-3.
 58. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, 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.
 59. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, 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;362:1093-9.
 60. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109:190-5.
 61. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, Smits PC, van der Giessen WJ, Carlier SG, et al. Sirolimus-eluting stent for treatment of complex in-stent restenosis: the first clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:184-9.
 62. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Sousa AG, Feres F, Mattos LA, et al. Sirolimus-eluting stent for the treatment of in-stent restenosis: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:24-7.
 63. Saia F, Lemos PA, Hoye A, Sianos G, Arampatzis CA, de Feyter PJ, et al. Clinical outcomes for sirolimus-eluting stent implantation and vascular brachytherapy for the treatment of in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:283-8.
 64. Saia F, Lemos PA, Sianos G, Degertekin M, Lee CH, Arampatzis CA, et al. Effectiveness of sirolimus-eluting stent implantation for recurrent in-stent restenosis after brachytherapy. *Am J Cardiol* 2003;92:200-3.
 65. Waksman R, Lew R, Ajani AE, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, et al. Repeat intracoronary radiation for recurrent in-stent restenosis in patients who failed intracoronary radiation. *Circulation* 2003;108:654-6.
 66. The TCTMD Web site [homepage on the Internet]. Urban P. A 6-month follow-up report from the international e-CYPHER Registry. Available from: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html/>.
 67. Barragan PT, Commeau P, Roguebert PO, Bouvier JL, Comet B, Macaluso G. Treatment of in-stent restenosis using sirolimus-eluting stent in the real world [Abstract]. *Circulation* 2003; 108:Suppl IV:V-408.
 68. Hamm CW, Schneider S, Senges J, for the German Cypher Stent Registry. Initial results of the German drug-eluting stent registry [Abstract]. *Circulation* 2003;108: Suppl IV:V-533.
 69. The TCTMD Web site [homepage on the Internet]. Teirstein PS. Updates from the SECURE. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics. Available from: <http://www.tctmd.com/expert-presentations/multi-slide.html/>.
 70. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, Vogeser M, Zohlnhofer D, Schuhlen H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial. *Circulation* 2004;110:790-5.
 71. Herdeg C, Oberhoff M, Baumbach A, Blattner A, Axel DI, Schroder S, et al. Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1969-76.
 72. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, 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.
 73. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108:788-94.
 74. Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, et al. TAXUS III Trial: in-stent

- restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003;107:559-64.
75. Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004;109:487-93.
76. Dawkins K. Reviewing the TAXUS VI Clinical Trial Results. TAXUS VI: a randomized trial of moderate-rate-release, polymer-based paclitaxel-eluting stent for the treatment of longer lesions. 9-month clinical results. *Cath Lab Digest* 2004;12:1-2.
77. Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, Hoye A, Ong AT, McFadden E, et al. Post-sirolimus-eluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation* 2004;109:2500-2.
78. Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, et al. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicenter pilot trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;60:172-8.