

Stents Coronariens Actifs

Etat des Lieux 2011

Les stents actifs (DES) sont constitués d'une plateforme généralement métallique (stent) et d'un enrobage de polymère libérant des substances antiprolifératives. L'introduction des DES de 1ère génération à élution de sirolimus (SES) et de paclitaxel (PES) ont conduit à une diminution significative des taux de resténose et de revascularisation secondaire comparé aux stents „nus“. Néanmoins, cette évolution a été marquée par la survenue d'une complication rare, mais hasardeuse: la thrombose de stent tardive. Depuis lors, plusieurs stents ont vu le jour. Cet article vise à faire le point sur la situation en 2011.

Die aktiven Stents (DES) bestehen aus einem Metallteil und einer Polymer-Beschichtung, welche antiproliferative Substanzen freisetzt. Die Einführung der Erstgeneration DES mit Sirolimus und Paclitaxel führten zu einem erheblichen Rückgang von Restenose-Rate und sekundärer Revaskularisierung im Vergleich zu „nackten“ Stents. Allerdings ist diese Entwicklung gekennzeichnet durch das Auftreten einer seltenen, aber riskanten Komplikation: Die späte Stentthrombose. Seitdem sind mehrere Stents auf den Markt gekommen. Dieser Artikel beschreibt die Lage im Jahr 2011.

Les stents coronariens sont généralement des endoprothèses métalliques faites en acier inoxydable, en cobalt chrome ou en platine chrome. La majorité des stents sont non-érodable et expansible par un ballon, mais certains stents de nouvelle génération sont bioérodables (faits dans une plateforme biorésorbable comme l'acide poly-DL- lactique, des polycarbonates dérivés de la tyrosine ou en magnésium). D'autres sont autoexpandables. Les stents « nus » (BMS, bare metal stent) sont généralement recouverts d'une couche fine polymérique alors que les stents dits-„actifs“ (DES, drug eluting stents) sont couverts par une ou plusieurs couches de polymère (durable ou biorésorbable) permettant une élution progressive d'un médicament antiprolifératif. Cet article fait un rapide rappel de l'histoire des stents actifs et introduit les nouveautés.

L'histoire (brève et intense) des stents actifs

L'idée de pouvoir effectuer un traitement local en utilisant le stent comme plateforme était dans l'air depuis le début des années 90' et a conduit à une recherche intense. Plusieurs molécules ont été testées dans des modèles précliniques. La majorité d'entre elles sont mort-nées comme la forskoline1, l'héparine (2-4), l'hirudine (5) (avec ou sans iloprost (6) ou la dexaméthasone (7). Cette quête - jusqu'alors vaine - a ensuite conduit à la découverte de stents à élution de paclitaxel (8) et de sirolimus. Le premier succès clinique a été l'introduction des stents actifs à élution de sirolimus (SES; Cypher® et Cypher Select®; Cordis, J & J) qui ont reçu le marquage CE en Europe en 2002 et l'équivalent (FDA) aux Etats-Unis en 2003. L'introduction du stent



Prof. Dr méd
Stéphane Cook,
Fribourg



Dr méd
Serban Puricel,
Fribourg

à élution de paclitaxel (PES, Taxus® et Taxus Liberté®; Boston Scientific) a suivi en Europe en 2003 et aux Etats-Unis en 2004. Ces deux stents pionniers furent intitulés de la « première génération ». Ces stents ont une plateforme relativement épaisse (Cypher® 140 µm, Taxus® 132 µm) et des polymères durables.

L'introduction des stents actifs de 1ère génération a résulté à une réduction drastique de l'hyperplasie néointimale, et des procédures de revascularisation secondaire. Depuis lors, plusieurs stents ont été proposés sur le marché avec ou sans succès (comme par exemple Janus® de Sorin ou le CoStar® de Biotronik).

Le terme stent actif de 2^{ème} génération est considéré pour les stents à élution d'éverolimus (Xcience V®, Xcience Prime® de Abbott Vascular; Promus® et Promus Element® de Boston Scientific) et les stents à élution de zotarolimus (Endeavor Sprint®, Endeavor Resolute® et Resolute Integrity®, Medtronic). Les stents de 2^{ème} génération font une élution lente de plus petite dose de médicaments analogues du sirolimus par une plateforme cobalte-chrome ayant des mailles fines (81-91 µm). Par la suite, le terme stent actif de 3^{ème} génération a été utilisé pour les stents utilisant des polymères biorésorbables (Biomatrix®, Biomatrix-Flex®, Biosensors; Nobori®, Terumo et NeVo®, Cordis). Ces derniers stents utilisent des plateformes plus épaisses (100-112 µm) et ont des caractéristiques d'enrobage variable (Biomatrix® et Nobori®-abluminal, NeVo®-réservoirs).

Finalement plusieurs stents actifs sont actuellement à l'étude afin de pouvoir se passer de polymère ou en se basant sur des plateformes complètement biorésorbables, comme c'est le cas du Absorb/BVS® (Abbott).

Classification des stents selon les médicaments utilisés

Famille des Limus: La famille des Limus est composée du sirolimus, du tacrolimus, de zotarolimus, d'éverolimus, de biolimus, de myolimus, de novolimus et pimecrolimus. Les dérivés du sirolimus sont des lactones macrocycliques. La plupart s'attache aux récepteurs intracellulaires FK BP-12 et inhibe mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Cet effet bloque la croissance cellulaire en phase G1 du cycle cellulaire (9).

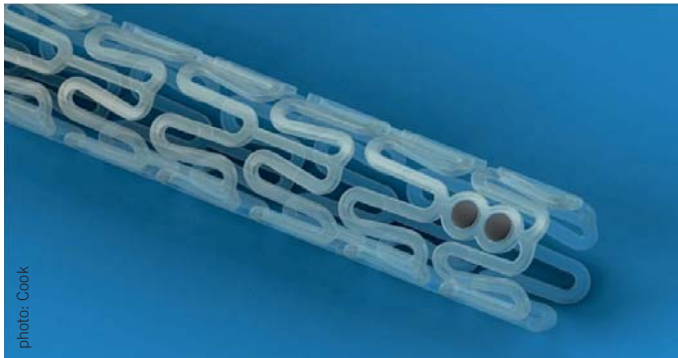


Fig. 1: Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS). La plateforme est composée d'acide poly-L-lactique, et est enduite d'un polymère fait d'acide poly-D-lactique et d'éverolimus. (image obtenue avec le soutien de Abbott Vascular).

Sirolimus (Compound ID 5284616)

Le sirolimus est une substance très lipophile. Actuellement 8 stents actifs ont été développés avec enrobage de sirolimus: Cypher® et Cypher Select® (Cordis J & J), Firebird® (Micropore), Yukon DES® 1 et 2 (Translumina), NeVo® (Cordis J & J), Excel® (JW Medical Systems), Supralimus® (Sahajanand Medical Technology) et le stent Combo® (OrbusNeich).

De ces stents, les 5 les plus récents utilisent des polymères biorésorbables. C'est le cas du:

- ▶ stent Yukon SES® (Translumina) qui utilise un support microporeux fait en acier inoxydable et enduit d'un polymère biorésorbable (poly-lactacide-co-glycolide dégradant 180mg/cm² de sirolimus en deux mois). Le profil pharmacodynamique de ce stent est très similaire au Cypher® et est cliniquement „non-inférieur“ à ce dernier dans une comparaison angiographique à 8 mois (ISAR-TEST 3) (10), ainsi que par rapport aux événements cardiovasculaires délétères majeurs par rapport au Cypher® et au Xience V® à une année (ISAR-TEST 4) (11).
- ▶ Le stent NeVo® (Cordis, J & J) qui utilise une armature de cobalt chrome. Le sirolimus est contenu dans un polymère biorésorbable. La pharmacocinétique est similaire au stent Cypher®. Le stent a été étudié et a démontré une supériorité angiographique par rapport au Taxus Liberté® à 6 mois (étude RES-Elution I) avec un „In-stent Late Lumen Loss“ (LLL, critère angiographique de resténose) de 0.13±0.31mm vs. 0.36±0.46mm respectivement (p < 0.001), sans différence clinique à une année (12).
- ▶ Le stent Excel® (JW Medical Systems) utilise une plateforme d'acier inoxydable de 119 µm avec un design de cellule ouverte. Le sirolimus est immobilisé dans un polymère biorésorbable (acide polylactique) et est uniquement apposé du côté abluminal. Les résultats préliminaires concernant ce stent sont bons (13).
- ▶ Le stent Supralimus® (Sahajanand Medical Technology) est un stent utilisant plusieurs couches de polymères biorésorbables en sandwich (acide poly-L-lactique, acide poly-D-lactide-co-glycolide et pyrrolidone-polyvinyl). Ce design multicouche a pour but une administration très précise du médicament. En effet, la couche externe de pyrrolidone-polyvinyl protège les couches plus profondes lors de l'implantation et est dégradée après deux heures. S'en suit une libération rapide de 50 % du médicament pen-

dant la première semaine qui est suivie par une administration plus lente du sirolimus pendant 40 à 50 jours. L'étude SERIES I a démontré la faisabilité et la sécurité de ce stent chez 100 patients avec un taux de MACE de 7% après un suivi de 30 mois (14).

- ▶ Le stent Combo® (OrbusNeich) utilise une plateforme en acier inoxydable avec un polymère biorésorbable abluminal (SynBios) contenant du sirolimus ainsi que des anticorps CD34 sur la surface luminale. Le but de cette technologie très avancée est d'améliorer la reendothélisation luminale du stent en plus de diminuer le risque de prolifération néointimale et de resténose (15). Le stent a été étudié dans un modèle préclinique avec de bons résultats (15, 16). Une étude randomisée prospective de phase II (REMEDEE) est actuellement en cours qui compare le Combo® avec le Taxus Liberté® par rapport au „in-stent LLL“ à 9 mois.
- ▶ Finalement un stent à élution de sirolimus sans polymère – le Yukon SES® 2 (Translumina) n'a pas atteint une efficacité suffisante en comparaison au stent Cypher® (ISAR-TEST 3) (10).

Everolimus (Compound ID 6442177)

L'everolimus est un analogue synthétique du sirolimus ayant une capacité in vitro et une activité immunosuppressive in vivo 2 à 5 fois < au sirolimus. Malgré ceci, son activité in vivo sur la resténose est au moins aussi puissante que le sirolimus. Actuellement trois plateformes sont sur le marché suisse: Xience V®, -Prime® (Abbott), Promus® et -Element® (Boston Scientific). Le premier stent à élution d'everolimus (EES) a été commercialisé sous le nom de Xience V® et de Promus®. Ce stent utilise une plateforme de cobalt-chrome ayant des mailles fines (81 µm). Une combinaison d'acryl- et de fluoropolymères permettent l'administration de 1 µg/mm² d'everolimus par surface de stent. 80 % de la dose est administrée après 30 jours d'implantation. Les études principales SPIRIT I, -II et -III17-19 ont établi la supériorité de l'EES par rapport au stent nu quant à la resténose intra-stent et le besoin de revascularisation subséquente. L'EES a aussi été démontré supérieur par rapport au PES dans les études de SPIRIT 4 et COMPARE avec diminution de la resténose et des MACE (20), (21). Depuis lors, deux modifications de cette première plateforme ont été introduites: le Xience Prime® a une modification mineure qui permet le passage facilité du stent; le Promus Element® utilise une plateforme différente en platine-chrome.

Deux nouveaux EES utilisent des polymères biorésorbables et sont actuellement investigués. Il s'agit du:

- ▶ stent Champion® (Abbott) utilisant un polymère de poly-DL-lactide. Les études FUTURE I (EES n=27; BMS n=15 patients) et -II (EES, n=21; BMS n=43 patients) ont prouvé la faisabilité et la sécurité de ces stents dans des lésions simples et focales (22).
- ▶ Le stent Synergy® (Boston Sci.) utilisant de l'acide poly-lactique-co-glycolique comme polymère est actuellement en phase d'investigation (étude EVOLVE ; n= 291 patients).

Finalement, l'everolimus est utilisé dans le stent coronarien biorésorbable de Abbott (BVS/Absorb). Ce nouveau type de stent est composé d'une plateforme d'acide poly-L-lactique, enduite d'un polymère fait d'acide poly-D-lactique et d'Everolimus. Au vu des bons résultats des études Absorb Cohort A23,24, -Cohort B et des résultats préliminaires de Absorb-Extended ce nouveau stent a reçu le marquage CE en janvier 2011. Un exemple de ce stent est démontré à la figure 1.

Zotarolimus (Compound ID 9876378)

Zotarolimus est un analogue équipotent du sirolimus in vitro et in vivo. Trois stents font une élution de zotarolimus (ZES) et sont sur le marché Suisse: l'Endeavor Sprint®, -Resolute®, et le Resolute Integrity® (Medtronic). Les deux premiers stents sont basés sur la plateforme de cobalt chrome Driver ayant une épaisseur de 91 µm. La version Endeavor Sprint® offre une administration de médicament trois fois plus rapide que le Cypher® et a été testée dans le programme Endeavor. L'étude Endeavor I a évalué la faisabilité et l'étude Endeavor II25 a comparé le Endeavor® avec un stent nu (N=1'197 patients). Les études Endeavor III26 et l'Endeavor IV27 (N=1548 patients) ont comparé ce stent avec le Cypher® et le Taxus® respectivement. Au vu du taux de resténose plus importante dans le stent Endeavor® qu'avec les stents actifs de 1ère génération, la plateforme a été modifiée pour permettre une élution plus lente du médicament (270 jours vs 10 jours). Cette modification a eu pour effet de diminuer la prolifération néointimale, le taux de resténose et le taux de revascularisation. Le stent Endeavor-Resolute® a été étudié dans le RESOLUTE First-In-Man (FIM)28 (N=139 patients). L'étude multicentrique RESOLUTE III29 (2 292 patients, tout-venant) a prouvé sa „non-infériorité“ clinique par rapport au stent Cypher jusqu'à 12 mois. Dernièrement, la plateforme a été améliorée pour faciliter l'implantation du stent (Resolute Integrity®).

Biolimus A9 (Numéro CAS 851536-75-9)

Le Biolimus A9 est un dérivé semi-synthétique du sirolimus (et 10 fois plus lipophile). Les quatre types de stent éluants du Biolimus A9 utilisent une plateforme en acier inoxydable de 112 µm enduite d'un polymère biorésorbable (acide poly-lactique) contenant le biolimus sur la face abluminale des mailles. Ces stents sont le Biomatrix®, -Flex® (Biosensors), le Nobori® (Terumo) et le Biofreedom® (Biosensors). L'étude initiale du stent Biomatrix® a démontré sa sécurité (STEALTH PK, N=27 patients) et sa supériorité en termes de instent LLL (0.09 mm vs. 0.48 mm, p <0.001) à 6 mois par rapport à un stent nu (STEALTH I, (30). L'étude LEADERS (31) a démontré que ce stent était initialement similaire au Cypher® chez les 1 707 patients tout-venants. De plus et à 3 ans, les patients ayant reçu le stent Biomatrix-Flex® avaient légèrement moins d'événements majeurs délétères cardiaques combinés (MACE 15.7% vs. 19%, p=0.009) dans la population générale et était même supérieur au Cypher certains sous-groupes de patients à haut risque [infarctus STEMI (MACE 2.9.6 % vs 20.7 % P=001), lésions complexes (Score de Syntax >16; mort cardiaque: 4.6% vs 10.4%, p=0.002)]. Le stent Nobori® est le même que le Biomatrix III® à l'exception du ballon. Le stent Nobori® (Terumo) a été comparé au Taxus® dans l'étude NOBORI I phase 1 et phase 2. Ces deux études ont démontré une supériorité face au Taxus® selon les critères angiographiques: LLL, volume néointimal et resténose binaire. En comparaison au Cypher®, le stent Nobori® (N=54 patients) a prouvé des résultats similaires angiographiques à 9 mois et cliniques à 12 mois (32).

Le Biofreedom® (Biosensors) est le plus récent et se distingue par l'absence de polymère. L'absence de polymère a pour but de promouvoir la cicatrisation artérielle. Il libère le Biolimus A9 du côté abluminale à partir de vallécules créées dans la maille du stent (Figure 2). Les résultats préliminaires de la première étude clinique sur ce stent (BIOFREEDOM FIM, n=75) ont démontré la sécurité et l'efficacité du Biofreedom®.

Myolimus

Le Myolimus est un inhibiteur plus spécifique du mTOR que le sirolimus. Le stent Elixir® utilise une plateforme en cobalt chrome à maille fine (80 µm) et un polymère biorésorbable (acide polylactique). L'étude ELIXIR MYOLIMUS FIM (n=30 patients) a démontré sa faisabilité et sa sécurité à 6 mois (33).

Novolimus

Le novolimus est un métabolite actif du sirolimus ayant une efficacité similaire au sirolimus à dose réduite. Le stent Elixir DESyne® utilise la même plateforme que le stent à élution de myolimus avec un polymère durable (PBMA). Sa faisabilité a été investiguée chez 15 patients dans l'étude EXCELLA I FIM34. L'étude EXCELLA II comparait ce stent avec l'Endeavor Sprint® (randomisation 2 pour 1) et a démontré sa supériorité angiographique à 9 mois (instent LLL: 0.11 ± 0.32mm vs. 0.63 ± 0.42 mm, p <0.001) avec un suivi clinique comparable (35).

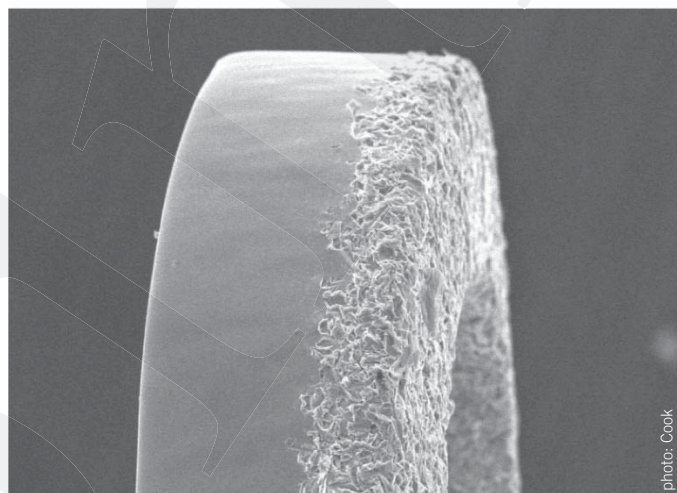


Fig. 2: Microstructure du Biofreedom® permettant un enrobage médicamenteux du côté abluminale (image obtenue avec le soutien de Biosensor).

Tacrolimus (Compound ID 656830)

Contrairement aux autres dérivés du limus, le tacrolimus n'inhibe pas directement le cycle cellulaire. Le stent Janus® (Sorin) qui élut du tacrolimus n'a pas réussi à démontrer sa supériorité par rapport à la plateforme nue dans le cadre de l'étude JUPITER II (n=332 patients) (36).

Paclitaxel

Le paclitaxel stabilise la polymérisation des microtubules et inhibe ainsi la réplication cellulaire. C'est une substance très lipophile qui présente une longue durée d'action.

Le deuxième stent de première génération qui a été approuvé par la FDA en 2004 est le Taxus® (Boston Scientific). Sa plateforme épaisse de 132µm est formée par de l'acier inoxydable. La nouvelle version –le Taxus Liberté®– utilise une plateforme qui est plus fine (97µm). Le paclitaxel est liée à une matrice de polymère durable. Celle-ci libère une dose importante pendant les premiers deux jours post l'implantation. Les 10 jours suivant beaucoup moins de paclitaxel est libère. 90% de la quantité initiale du médicament qui s'élève à 1 µg/mm² par surface de stent reste indéfiniment séquestré dans le polymère. Beaucoup d'études cliniques ont été entrepris au sujet du Taxus®. Elles ont

TAB. 1 Stent actif de 2ème génération– thrombose de stent			
Comparaison des événements cardiaques délétères majeur (MACE) entre les DES de 1^{ère} et de 2^{ème} génération dans 3 études multicentriques présentées en 2010.			
A) LESSON 1 @ 3Y (Windecker S. ESC, Stockholm 2010)			
Critère de jugement	Everolimus (n=1342),%	Sirolimus (n=1342), %	p
Mort, IM, revascularisation	14.9	18	0.056
IM	3.3	5	0.017
Revascularisation	7	9.6	0.039
Thrombose de stent définie	0.5	1.6	0.01
B) SPIRIT 1 @ 2Y (Kerelakes D. TCT; Washington, DC 2010)			
Critère de jugement	Xience V (n=2458), %	Taxus (n=1229), %	p
TLF	6.9	9.9	0.003
Revascularisation segment cible du à ischémie	4.5	6.9	0.004
Mort cardiaque	0.9	1.3	0.34
IM	2.3	3.5	0.04
Thrombose de stent probable ou définitive	0.42	1.23	0.008
C) COMPARE 1 @ 2Y (Smits P. TCT; Washington, DC 2010)			
Point de terminaison	Xience V (%)	Taxus (%)	p
MACE	9.0	13.7	0.002
Mort cardiaque, IM non fatal et revascularisation	7.4	11.4	0.004
MI non fatal	3.9	7.6	0.0009
Thrombose de stent probable ou définitive	0.9	3.9	<0.0001
Thrombose de stent précoce (<30j)	0.2	1.7	0.002
Thrombose de stent tardive (30j-1an)	0.3	0.9	0.13
Thrombose de stent très tardive (2ans)	0.3	1.5	0.013

pu démontrer son efficacité dans la réduction des resténose de approximativement 75% et du risque de revascularisation de lésion cible de approximativement 60% compare aux stents nus (37).

Le Costar® (Biotronik) incorpore le paclitaxel dans une matrice de polyacide-co-glycolide (PGLA). Ce stent a été compare au Taxus® dans l'étude COSTAR II (n=1700 patients). Il a présenté un instent LLL (p <0.0001) et un taux de resténose du même segment plus important que le Taxus® (p= 0.0002). Il a été retiré du marché suite aux résultats clinique après 8 mois qui indiquaient son infériorité comparé au Taxus® en termes de MACE (11% vs. 6.9%) et de revascularisation de lésion cible (8.1% vs. 4.3%) (38).

La pharmacocinétique est composé d'une phase initiale de libération rapide d'une quantité de 1µg de paclitaxel suivi d'une phase lente de 60 jours pendant laquelle de nouveau 1µg est libéré. La plus grande quantité de la substance est éluee seulement après. Comme raison

de son échec a postulé l'élution en trop faible quantité dans la période initiale, donc la phase dans laquelle le taux de réplication des leimycytes atteint un maximum. Ceci souligne l'importance du dosage et du timing de l'élution médicamenteuse pour réduire les resténose.

Le Jactax HD® (PES) qui a été investigué dans le JACTAX HD trial est composé de la plateforme d'acier inoxydable du Taxus Liberté®. Le paclitaxel est incorporé dans un polymère de acide polyacétique (mélange 1/1) et libéré sur le côté abluminal. L'étude a pu démontrer la non-infériorité de ce stent comparé au Taxus Liberté® à 9 mois avec des taux comparable de MACE, de instent LLL, de resténose et de volume net d'obstruction (39). Le stent V-Flex® qui libéré du paclitaxel en étant dépourvu d'une couche polymérique n'a pas pu se montrer supérieur aux stents nus (40). L'entreprise Stentys a récemment développé des plateformes autoexpandables composées de nitinol. Leur model DES incorpore du paclitaxel dans une matrice de polymère durable de polysulfoné et du polyvinylpyrrolidone.

Autres DES et modification de surface de stent

Une autre substance au nom d'Actinomycine a été testée pour le traitement de la maladie coronaire. Des études précliniques ont montré comme effets indésirables une nécrose de la media et une fibrose de l'adventice. L'étude ACTION qui a investigué l'efficacité de l'actinomycine chez l'humain a du être précocement arrêté due aux taux très élevées de revascularisation (41).

La modification de surface de stent représente une alternative au traitement avec les DES. Elle est sensée de faciliter la croissance cellulaire tout en limitant la prolifération néointimale. Les plateformes en cours de développement sont le Genous Bioengineered stent, IrOx, Orbus-EPC Capture ou les surfaces nanotexturés pour en nommer quelques- unes.

CONCLUSION EN 2011

L'efficacité des DES a pu être démontrée ces dernières années et a étendu les indications des interventions coronariennes percutanées (PCI). Par leur plateforme plus fine et leur médicament antiprolifératif plus sélectif, les nouveaux DES-en particulier la 2^{ème} génération - ont considérablement diminué le taux de prolifération néointimale. Par ailleurs, les thromboses de stents tardives-un problème rare et spécifique aux DES de 1ère génération-ont quasiment disparues depuis l'introduction des DES de 2ème ou 3ème génération (figure 3). Néanmoins et malgré cette formidable évolution, le choix du type de revascularisation et celui du stent doit être individualisé pour chaque patient. L'avantage des DES par rapport aux BMS est basé essentiellement sur la réduction plus efficace de l'hyperplasie néointimale, ce qui est surtout pertinent dans les artères de petit diamètre. Ainsi, les études BASKET42 et BASKET PROVE (43) ont démontré que les stents nus-tout comme l'angioplastie simple au ballon-restent une alternative judicieuse aux DES lors de lésions simples dans de grosses artères.

Prof. Dr. méd Stéphane Cook

Dr. méd Serban Puricel

Chaire de Cardiologie, Université de Fribourg

1708 Fribourg

stephane.cook@unifr.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

References:

1. Lambert TL, Dev V, Rechavia E, Forrester JS, Litvack F, Eigler NL. Localized arterial wall drug delivery from a polymer-coated removable metallic stent. Kinetics, distribution, and bioactivity of forskolin. *Circulation* 1994;90:1003-1011.
2. Ahn YK, Jeong MH, Kim JW, Kim SH, Cho JH, Cho JG, Park CS, Juhng SW, Park JC, Kang JC. Preventive effects of the heparin-coated stent on stenosis in the porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:324-330.
3. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemenij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet* 1998;352:673-681.
4. Lev EI, Assali AR, Teplisky I, Rechavia E, Hasdai D, Sela O, Shor N, Battler A, Kornowski R. Comparison of outcomes up to six months of Heparin-Coated with noncoated stents after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:741-743.
5. Alt E, Seliger C. Antithrombotic stent coatings: hirudin/iloprost combination. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:177-183.
6. Muller DW, Gordon D, Topol EJ, Levy RJ, Golomb G. Sustained-release local hirulog therapy decreases early thrombosis but not neointimal thickening after arterial stenting. *Am Heart J* 1996;131:211-218.
7. Park SH, Lincoff AM. Anti-inflammatory stent coatings: dexamethasone and related compounds. *Semin Interv Cardiol* 1998;3:191-195.
8. Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, Groothuis AR, Bornstein DA, Kamath KR, Palasis M, Yang D, Nott SH, Rogers C. Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2325-2332.
9. Marx SO, Marks AR. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 2001;104:852-855.
10. Mehilli J, Byrne RA, Wieczorek A, Iijima R, Schulz S, Bruskina O, Pache J, Wessely R, Schomig A, Kastrati A. Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1975-1982.
11. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Seyfarth M, Schomig A, Mehilli J. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2441-2449.
12. Ormiston JA, Abizaid A, Spertus J, Fajadet J, Mauri L, Schofer J, Verheye S, Dens J, Thuesen L, Dubois C, Hoffmann R, Wijns W, Fitzgerald PJ, Popma JJ, Macours N, Cebrían A, Stoll HP, Rogers C, Spaulding C. Six-month results of the NEVO Res-Elution I (NEVO RES-I) trial: a randomized, multicenter comparison of the NEVO sirolimus-eluting coronary stent with the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:556-564.
13. Ge J, Qian J, Wang X, Wang Q, Yan W, Yan Y, Fan B, Ge L, Liu X. Effectiveness and safety of the sirolimus-eluting stents coated with bioabsorbable polymer coating in human coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:198-202.
14. Dani S, Kukreja N, Parikh P, Joshi H, Prajapati J, Jain S, Thanvi S, Shah B, Dutta JP. Biodegradable-polymer-based, sirolimus-eluting Supralimus stent: 6-month angiographic and 30-month clinical follow-up results from the series I prospective study. *EuroIntervention* 2008;4:59-63.
15. Nakazawa G, Granada JF, Alvir CL, Tellez A, Kaluza GL, Guilhemier MY, Parker S, Rowland SM, Koldogje FD, Leon MB, Virmani R. Anti-CD34 antibodies immobilized on the surface of sirolimus-eluting stents enhance stent endothelialization. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:68-75.
16. Granada JF, Inami S, Aboodi MS, Tellez A, Milewski K, Wallace-Bradley D, Parker S, Rowland S, Nakazawa G, Vorpahl M, Koldogje FD, Kaluza GL, Leon MB, Virmani R. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:257-266.
17. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, Zeiher A, Grube E, Haase J, Thuesen L, Hamm C, Otto-Terlouw PC. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005;1:58-65.
18. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Caputo R, Xenopoulos N, Applegate R, Gordon P, White RM, Sudhir K, Cutlip DE, Petersen JL. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation* 2009;119:680-686.
19. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, Farhat N, Mahafey KW, Cutlip DE, Fitzgerald PJ, Sood P, Su X, Lansky AJ. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:1903-1913.
20. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-1674.
21. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomized trial. *Lancet* 2010;375:201-209.
22. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS, Mehran R, Tsuchiya Y, Negoita M, Gilutz Y, Nikolsky E, Fahy M, Pop R, Cristea E, Carlier S, Dangas G, Stone GW, Leon MB, Muller R, Techen G, Grube E. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). *Am J Cardiol* 2005;95:113-116.
23. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000;102:399-404.
24. Onuma Y, Serruys PW, Ormiston JA, Regar E, Webster M, Thuesen L, Dudek D, Veldhof S, Rapoza R. Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention* 2010;6:447-453.
25. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798-806.
26. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, O'Shaughnessy C, Ball MW, Turco M, Applegate RJ, Gurbel PA, Midei MG, Badre SS, Mauri L, Thompson KP, LeNarz LA, Kuntz RE. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2440-2447.
27. Leon MB, Nikolsky E, Cutlip DE, Mauri L, Liberman H, Wilson H, Patterson J, Moses J, Kandzari DE. 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;3:1043-1050.
28. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters D, Popma J, Cutlip D, Fitzgerald P. The next-generation Endeavor Resolute stent: 4-month clinical and angiographic results from the Endeavor Resolute first-in-man trial. *EuroIntervention* 2007;3:50-53.
29. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Rondin J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-146.
30. Costa RA, Lansky AJ, Abizaid A, Mueller R, Tsuchiya Y, Mori K, Cristea E, Leon MB, Sousa JE, Schmidt T, Hauptmann KE, Grube E. Angiographic results of the first human experience with the Biolimus A9 drug-eluting stent for de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2006;98:443-446.
31. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, Lenk K, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, Davies S, van Geuns RJ, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Juni P. 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.
32. Udipi K, Melder RJ, Chen M, Cheng P, Hezi-Yamit A, Sullivan C, Wong J, Wilcox J. The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx Polymer System. *EuroIntervention* 2007;3:137-139.
33. Somech R, Izraeli S, A JS. Histone deacetylase inhibitors—a new tool to treat cancer. *Cancer Treat Rev* 2004;30:461-472.
34. Costa JR, Jr., Abizaid A, Feres F, Costa R, Seixas AC, Maia F, Tanajura LF, Staico R, Siqueira D, Meredith L, Bhat V, Yan J, Ormiston J, Sousa AG, Fitzgerald P, Sousa JE. EXCELLA First-in-Man (FIM) study: safety and efficacy of novolimus-eluting stent in de novo coronary lesions. *EuroIntervention* 2008;4:53-58.
35. Serruys PW, Garg S, Abizaid A, Ormiston J, Windecker S, Verheye S, Dubois C, Stewart J, Hauptmann KE, Schofer J, Stangl K, Witzembichler B, Wiemer M, Barbato E, de Vries T, den Driever AM, Otake H, Meredith L, Toyloy S, Fitzgerald P. A randomised comparison of novolimus-eluting and zotarolimus-eluting coronary stents: 9-month follow-up results of the EXCELLA II study. *EuroIntervention* 2010;6:195-205.
36. Morice MC, Bestehorn HP, Carrie D, Macaya C, Aengevaeren W, Wijns W, Dubois C, de Winter R, Verheye S, Hoffmann S, Pachinger O, Di Mario C. Direct stenting of de novo coronary stenoses with tacrolimus-eluting versus carbon-coated carbostents. The randomized JUPITER II trial. *EuroIntervention* 2006;2:45-52.
37. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
38. Krucoff MW, Kereiakes DJ, Petersen JL, Mehran R, Hasselblad V, Lansky AJ, Fitzgerald PJ, Garg J, Turco MA, Simonton CA, 3rd, Verheye S, Dubois CL, Gammon R, Batchelor WB, O'Shaughnessy CD, Hermiller JB, Jr., Schofer J, Buchbinder M, Wijns W. A novel bioresorbable polymer paclitaxel-eluting stent for the treatment of single and multivessel coronary disease: primary results of the COSTAR (Cobalt Chromium Stent With Antiproliferative for Restenosis) II study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1543-1552.
39. Grube E, Schofer J, Hauptmann KE, Nickenig G, Curzen N, Alocco DJ, Dawkins KD. A novel paclitaxel-eluting stent with an ultrathin abluminal biodegradable polymer 9-month outcomes with the JACTAX HD stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:431-438.
40. Iofina E, Langenberg R, Blindt R, Kuhl H, Kelm M, Hoffmann R. Polymer-based paclitaxel-eluting stents are superior to nonpolymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of de novo coronary lesions. *Am J Cardiol* 2006;98:1022-1027.
41. Serruys PW, Ormiston JA, Sianos G, Sousa JE, Grube E, den Heijer P, de Feyter P, Buszman P, Schomig A, Marco J, Polonski L, Thuesen L, Zeiher AM, Bett JH, Suttorp MJ, Glogar HD, Pitney M, Wilkins GT, Whitbourn R, Veldhof S, Miquel K, Johnson R, Coleman L, Virmani R. Actinomycin-eluting stent for coronary revascularization: a randomized feasibility and safety study: the ACTION trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1363-1367.
42. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Pfisterer M. Targeted stent use in clinical practice based on evidence from the Basel Stent Cost Effectiveness Trial (BASKET). *Eur Heart J* 2007;28:719-725.
43. Pfisterer M, Bertel O, Bonetti PO, Brunner-La Rocca HP, Eberli FR, Erne P, Galati S, Hornig B, Kiowski W, Pachinger O, Pedrazzini G, Rickli H, De Servi S, Kaiser C. Drug-eluting or bare-metal stents for large coronary vessel stenting? The BASKET-PROVE (PROspective Validation Examination) trial: study protocol and design. *Am Heart J* 2008;155:609-614.