

Biyoberiyebilen Stentler

Bioabsorbable Scaffolds

Mehmet Bülent Vatan, Mustafa Tarık Ağaç,
Ersan Tatlı, Muhammed Necati Murat Aksoy

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD

Özet

Perkütan koroner girişim yöntemleri son dekada oldukça hızlı bir gelişim göstermiştir. Bu gelişimin en son aşaması ise biyoberiyebilen stent teknolojisidir. Biyoberiyebilen stentlerin metalik yabancı iskeleti olmaması nedeniyle vasküler inflamasyon, restenoz, stent trombozu ve neoateroskleroza azaltma gibi potansiyel avantajları olabileceği düşünülse de yapılan prospektif çalışmaların orta dönem sonuçları büyük hayal kırıklığı yaratmıştır. Günümüzde bu teknolojinin klinik kullanıma yaygın olarak sunulması için geliştirme faaliyetleri sürmektedir. Bu derlemede biyoberiyebilen stent teknolojisi ile ilgili pre-klinik ve klinik değerlendirmelere yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoberiyebilen iskelet, perkütan koroner girişim, stent

Abstract

Percutaneous coronary intervention strategies have been gradually evolved over a period of last decade. Bioresorbable stent technology is the peak stage of current era. It was expected that vascular inflammation, restenosis, stent thrombosis, and neoatherosclerosis might be reduced because of complete bioeliminated foreign body remnant of bioresorbable stent scaffolds. However, the potential advantages of the bioresorbable stents have not been showed in current mid-term prospective clinical studies. Nowadays, many clinical research are running to product clinically useful bioresorbable stents. In this paper, we overview a preclinical and clinical evaluation of the bioresorbable stents.

Keywords: Bioabsorbable scaffold, percutaneous coronary intervention, stent

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) kardiyovasküler hastalıklar içinde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olup tüm dünyada her beş ölümden birinden sorumludur¹. Bu nedenle KAH ilişkili mortalite ve morbiditenin önlenmesi kritik önem arz etmektedir. Perkütan koroner girişimsel tedavi yöntemleri günümüzde medikal tedavi yanında oldukça yoğun şekilde kullanılmaktadır. Perkütan koroner girişimler ilk olarak 1977 yılında Andreas Roland Grüntzig tarafından perkütan transluminal koroner balon anjioplasti (PTKA) adı altında uygulanmıştır¹. Ancak ilk vakalardan itibaren PTKA sırasında ve sonrasında görülen akut damar tıkanıklığı, elastik geri çekilme 'recoil', restriktif yeniden şekillenme ve neointimal hiperplaziye bağlı restenoz gelişimi ciddi sorunlar olarak karşımıza çıkmıştır²⁻⁴.

Balon anjioplastiye ait sorunların çözümünde o dönemde çığır açan bir ilerleme olarak kabul edilen çıplak metal stent (ÇMS) teknolojisi geliştirilmiştir. Belgian-Netherlands Stent Study (BENESTENT) ve Stent Restenosis Study (STRESS) çalışmaları ile ÇMS teknolojisinin balon anjioplastiye üstünlüğü kanıtlanmıştır^{5,6}. Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen zaman içerisinde neointimal hiperplaziye bağlı gelişen stent restenozu birçok hastada tekrarlayan girişim ihtiyacını doğurmuştur. Bu sorunun çözümünde yoğun uğraşlar sonucunda 2000'li yıllardan itibaren ilaç salınımlı stentler (İSS) geliştirilmiş ve restenoz oranlarında ciddi düşüşler sağlanmıştır^{7,8}. Bu gelişme ile metalik İSS'ler girişimsel kardiyoloji alanında üçüncü devrim olarak kayıtlara geçmiştir. İSS'lerin içerdiği antiproliferatif ilaçlar, neointimal hiperplaziyi azaltarak tekrarlayan girişim ihtiyacını düşürmekle beraber kalıcı polimere karşı aşırı duyarlılık yanıtı, damar duvarının iyileşme sürecinin uzaması ve geç neointimal hiperplazi yeni sorunlar olarak karşımıza çıkmıştır⁹.

Bunların yanında stent kırılması, malappozisyon ve metal yüküne bağlı damar duvarının vazomotor fonksiyonlarında bozulma metalik yapıdaki stentlerin önemli diğer güvenlik sorunlarıdır. Özellikle ilk nesil İSS'lerde bu kısıtlılıklara bağlı geç advers olaylar İSS'lerin uzun dönem güvenliği ile ilgili ciddi soru işaretleri oluşturmuştur^{9,10}. Her ne kadar daha ince stratlı ve biyoeriyebilen polimerlerden oluşan yeni nesil İSS'ler günümüzde geliştirilmiş ise de geç advers olaylardaki artış tam olarak ortadan kaldırılamamıştır.

Metal yüküne bağlı potansiyel neoateroskleroz riski ve by-pass gibi diğer revaskülarizasyon seçeneklerinin gerektiği durumlarda

greftin stentli segmente uygulanamaması metal stentlerin diğer sorunlarıdır. Üzerinde durulması gereken bir diğer problem ise balon anjioplastinin aksine metalik stentlerin geç lüminal genişleme ve olumlu vasküler yeniden şekillenmeye izin vermemesidir^{10,11}.

Biyoeriyebilen stentler (BES), İSS'de görülen sorunları çözme amaçlı olarak son yıllarda üretilmiş ve halen geliştirme faaliyetleri devam etmektedir. Bu stentlerin geçici iskeleti akut damar tıkanmasını ve elastik geri çekilmeyi önlemekte; aynı zamanda antiproliferatif ilaç salınımı sayesinde restriktif yeniden şekillenme ve neointimal hiperplazi engellenmektedir. Stent iskeletin zamanla eriyerek kaybolması damarın vazomotor fonksiyonlarının devamına da izin vermektedir. BES'ler girişimsel kardiyoloji alanında dördüncü devrim olarak kabul görmektedir. Gelecek 5-10 yılda bu teknolojinin daha da gelişeceği öngörülmektedir. Bu derlemede farklı BES ürünlerinin özellikleri, avantajları, dezavantajları ve bu teknolojinin geleceği tartışılmıştır.

BES'lerin potansiyel avantajları ve dezavantajları

Erken dönem çalışmalarında BES ile koroner arter darlıklarının akut revaskülarizasyonunda beklenen başarıları sağlanmıştır. Bunun yanında kısa dönem advers olaylar ve tekrarlayan damar revaskülarizasyonu da oldukça düşük bulunmuştur¹². BES teknolojisinin mevcut İSS teknolojisine göre potansiyel birçok avantajı mevcuttur. Bilindiği üzere geç ve çok geç stent trombozu gelişiminde stentin metal iskeletinin yetersiz endotelizasyonu patofizyolojide en önemli faktördür. BES'lerde iskelet yapısının tam olarak erimesi sonucunda damar duvarında hiçbir yabancı cisim kalıntısının olmaması perkütan koroner girişim (PKG) sonrası geç ve çok geç stent trombozunu İSS'lere göre yüksek oranda azaltacağı düşünülmektedir. İSS'lerde polimer ve metal iskelete bağlı damar cidarında düşük dereceli inflamatuvar yanıt gelişmekte; bu durum ise geç neointimal hiperplaziyi tetiklemektedir. BES'lerde polimer ve stentin tam olarak rezorbe olması nedeniyle geç neointimal hiperplazi ve buna bağlı geç stent restenozu ihtimalinin azaltılabileceği öngörülmektedir. Bunların yanında konvansiyonel stentlerden farklı olarak iskeletin tam olarak erimesi damarın geç lüminal genişlemesine ve geç ekspansif yeniden şekillenmesine de izin vermektedir. BES'lerin damar duvarına üstün uyumu ve esnek yapısı doku miyomekanizmasının değişken dağılımını azaltmakta ve damar geometrisinin korumaktadır. Bunun sonucunda damarın fizyolojik vazomotor fonksiyonu korunmuş olmaktadır¹³.

BES'lerin metal stentlerin aksine herhangi bir artefakta neden olmaması bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile noninvasiv değerlendirmeye imkan tanımaktadır. BES takılan hastalarda ikili antiplatelet tedavinin kısa tutulabilmesi de kanama komplikasyonları açısından bir avantaj oluşturabilir¹⁴. Son olarak stent iskeletinin eriyebilmesi nedeniyle yan dalın stratlarca hapsi engellenmekte, restenoz durumunda ikinci stentin getireceği metal yükünden kaçınılmış olmaktadır¹³.

BES'lerin potansiyel dezavantajları ise avantajlarına göre oldukça az görülmektedir. Biyoeriyebilen iskeletin zaman içerisinde radial gücünü kaybetmesi, implantasyon sırasında iskeletin radyoopasitesinin az olması, stentin ilerletilebilirliğinin az olması potansiyel dezavantajlarından bazılarıdır. Bunun yanında uzun dönem takipli randomize çalışmalarla bu stentlerin etkinlik ve güvenilirliklerinin tam olarak ortaya konulması gerekmektedir.

BES'lerin yapısal bileşimi ve özellikleri

BES yapı içerikleri genel olarak iki farklı materyalden oluşabilmektedir: metalik ya da polimer bazlı. Polimer bazlı iskeletler için, farklı kimyasal içerikte ve farklı eriyebilme sürelerinde birçok polimer kullanılabilmektedir. Poli-L-laktik asid (PLLA), mevcut BES yapılarında en sık tercih edilen polimerdir. PLLA depolimerizasyon ve hidroliz yoluyla eriyebilmektedir. Erime sonucu ortaya çıkan pirüvat ise Krebs siklüsüne katılarak karbondioksit ve suya metabolize olmaktadır¹².

Metalik materyal içerikli BES'ler ise konvansiyonel metalik stentlere yakın profile ve radial güce sahiptir. Günümüzde iki tipte metalik materyal BES yapısında kullanılmaktadır: demir ve magnezyum alaşımı. Magnezyum alaşımı yüksek biyo-uyumluluk nedeniyle çok daha fazla tercih edilmektedir. Radial gücünün yüksek olması nedeniyle magnezyum alaşımli BES'ler polimerik yapıda olanlara göre daha ince stratlara sahiptir. Yapılan çalışmalarda magnezyumun erimesi sonucu ortaya çıkan ürünlerin yan etkilere neden olmadığı gösterilmiştir¹⁵.

BES'lerle yapılan çalışmalar ve sonuçları

Teorik olarak BES teknolojisinin konvansiyonel metalik stentlere göre birçok üstünlüğü olmasına rağmen bunun yapılan çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir. Yapılan büyük çaplı çalışmaların çoğunluğu Absorb BVS stent sistemi ile yapılmıştır.

2007'deki ilk implantasyondan sonra Absorb BVS'nin performansı ABSORB II ve III çalışmaları ile değerlendirilmiştir^{16,17}. ABSORB II çalışması bu stentle ilgili randomize kontrollü ilk çalışma olup 501 hastada Absorb BVS ile everolimus kaplı krom kobalt stent (Xience EES) karşılaştırılmıştır. 1 yılın sonunda major kardiyak olaylar (ölüm, miyokard infarktüsü, hedef damar revaskülarizasyonu) açısından iki grup açısından fark saptanmamıştır (%5 vs %3, p: 0.35). Yeni başlayan ya da kötüleşen angina açısından BES daha üstün bulunmuştur (%22 vs %30, p: 0.04). Girişim sonrası minimum lümen çap kazanımı Xience stent kolunda daha fazla bulunmuştur (1.46±0.38 mm vs 1.15±0.38 mm, p<0.001). Girişim sonrası insent darlık derecesi BES kolunda daha fazla saptanmıştır (%16±7 vs %10±5, p<0.001). Kesinleşmiş stent trombozu insidansı BES kolunda %0.6 iken Xience stent kolunda %0'dır (p:1.0). 1 yılın sonunda miyokard infarktüsü gelişimi BES grubunda anlamlı olmasa da fazla bulunmuştur. (%4 vs %1, p: 0.06)¹⁶.

Prospektif, randomize, çok merkezli ve tek kör bir diğer çalışma olan ABSORB III çalışmasına ise kararlı ve kararsız angina pektorişi olan 2008 hasta alınmıştır. Hastalar Absorb BVS ile everolimus kaplı krom kobalt stente (Xience EES) randomize edilmiştir. İşlem başarısı Absorb BVS ve Xience EES gruplarında benzer bulunmuştur (%94.6 vs %96.2, p: 0.12). Ek olarak 1 yıllık hedef lezyon yetersizliği oranları (kardiyak ölüm, hedef damar kaynaklı miyokard infarktüsü, iskemi ilişkili hedef damar revaskülarizasyonu) açısından Absorb BVS Xience EES'den daha aşağı bulunmamıştır (%7.8 vs %6.1, p: 0.007) (10.) 1 yıllık muhtemel/kesin stent trombozu açısından da iki grup benzer bulunmuştur (%1.5 vs %0.7, p: 0.13)¹⁷. Her ne kadar ABSORB III çalışması çoğunluğu stabil ve basit lezyonları içeren hastalarda alınmış ise de gerçek yaşam verilerine dayanan GHOST-EU kayıt çalışmasında küçük damar çapı, uzun lezyonu olan ya da ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü (STEMI) hastalarının olduğu 1189 kişide Absorb BVS performansı değerlendirilmiştir. Absorb BVS ile işlem başarısı %99.7 olarak bulunurken lezyon uzunluğu ve kompleksliği arttıkça işlem süresi ve floroskopi süresi uzamıştır¹⁸.

STEMI ve kararsız angina pektoris hastalarında Absorb BVS etkinliği ABSORB STEMI TROFI II ve ABSORB JAPAN çalışmaları ile değerlendirilmiştir. ABSORB STEMI TROFI II çalışmasına 191 STEMI hastası alınmış ve hastalar Absorb BVS ile Xience stente randomize edilmiştir. BVS grubunda hem cihaz hem de işlem başarısı %95.8, EES grubunda her ikisi de %100 olmuştur (p=0.06). İşlem

Tablo 1. Biyoeriyebilen iskelete sahip stent listesi

İskelet	İskelet yapısı	İlaç salınımı	Strat kalınlığı	Erime süresi (ay)	Güncel durum
POLİMERİK YAPI					
İgaki-Tamai BRS (Kyoto med, Japonya)	PLLA	-	170	24-36	Periferik kullanımda CE belgesi
ABSORB BVS 1.0 (Abbott vasc, ABD)	PLLA	Everolimus	156	18-24	Sonlandırıldı
ABSORB BVS 1.1 (Abbott vasc, ABD)	PLLA	Everolimus	156	24-48	CE ve FDA belgesi
ABSORB BVS yeni (Abbott vasc, ABD)	PLLA	Everolimus	< 100	-	-
DESolve (Elixir med, ABD)	PLLA	Miyolimus	150	12-24	CE belgesi
DESolve 100 (Elixir med, ABD)	PLLA	Novolimus	100	24	CE belgesi
REVA (REVA med, ABD)	PTD-PC	-	200	24	Sonlandırıldı
ReZolve (REVA med, ABD)	PTD-PC	Sirolimus	100	48	Çalışma aşamasında
Fantom (REVA med, ABD)	PTD-PC	Sirolimus	125	36	Çalışma aşamasında
İdeal Biostent (Xenogenetic, ABD)	Salisilat	Sirolimus	175	>12	Çalışma aşamasında
ART 16Z BRS (ART med, Fransa)	PDLLA	-	170	3-6	Çalışma aşamasında
AMARANTH (Amaranth, ABD)	Polilaktid	-	90-150	3-6	Çalışma aşamasında
Xinsorb BRS (Shandong, Çin)	PLLA	Sirolimus	160	24-36	Çalışma aşamasında
MeRes (Meril Life, Hindistan)	PLLA	Merilimus	100	24	Çalışma aşamasında
FADES (Zorion med, ABD)	PLGA +Mg	-	-	6	-
Mirage BRMS (Manli, Singapur)	PLLA	Sirolimus	125-150	14	Çalışma aşamasında
METALİK YAPI					
AMS-1 (Biotronik, Almanya)	Mg	-	165	<4	Sonlandırıldı
DREAMS 1.0 (Biotronik, Almanya)	Mg	Paklitaksel	125	9	Çalışma aşamasında
DREAMS 2.0 (Biotronik, Almanya)	Mg	Sirolimus	100	9	Çalışma aşamasında

öncesi/sonrası minimal lümen çapı ve akut kazanç iki grupta benzer bulunmuştur. Kümülatif iyileşme skoru BES grubunda Xience grubundan aşağı kalır bulunmamıştır (1.74±2.39 karşı 2.80±4.44, non-inferiyörite p <0.001, süperiyörite p=0.053). Malapozze/örtülmemiş strut sıklığı BES kolunda daha düşüktür. Altıncı ayda geç lümen kaybı BES grubunda 0.17±0.24 mm, Xience grubunda 0.08±0.28 mm bulunmuş (p=0.024), ancak restenoz oranları benzer saptanmıştır (BVS'de %0, EES'de %1.1)¹⁹. Kararsız veya sessiz iskemisi olan hastaların alındığı ABSORB JAPAN çalışmasında BES koluna 266 hasta 275 lezyon, Xience stent koluna 134 hasta 137 lezyon randomize edilmiştir. Primer klinik sonlanım 12 aylık takipte kardiyak ölüm, hedef damara bağlı Mİ, iskemi nedeni hedef lezyon revaskülarizasyonudur. Primer sonlanım BVS kolunda %4.2, EES kolunda %3.8 olmuştur (non-inferiyörite p <0.001). Kesin/muhtemel stent trombozu her iki kolda %1.5 olarak saptanmıştır. Sekonder sonlanım olan 13. aydaki segment içi geç lümen kaybı BVS kolunda 0.13±0.30 mm, EES kolunda 0.12±0.32 olmuştur

(non inferiyörite p<0.0001)²⁰.

Yakın zamanda BES çalışmaları ilgili uzun dönem sonuçlar açıklanmış ve beklenenin aksine büyük hayal kırıklığı oluşturmuştur. ABSORB II çalışmasının 3 yıllık sonuçlarında primer sonlanım olan 3. yıldaki vazomotor reaktivite, BES ve Xience stent gruplarında benzer bulunmuştur (0.047±0.109 mm'ye karşı 0.056±0.117 mm, p=0.49). Diğer primer sonlanım olan anjiyografik geç lümen kaybı BES grubunda 0.37±0.45 mm, metalik DES grubunda 0.25±0.25 mm'dir ve Absorb BVS metalik stente göre aşağı kalır olmama (non-inferior) kriterini sağlayamamıştır. Geç lümen kaybındaki farkı IVUS bulguları da desteklemektedir ve IVUS'ta minimum lümen alanı BES grubunda 4.32±.48 mm², Xience stent grubunda 5.38±1.51 mm²'dir (p<0.0001). İkincil sonlanımlar olan hasta oriyente klinik olaylar (tüm ölümler, herhangi Mİ, tüm revaskülarizasyonlar), Seattle Angina Questionnaire'e göre angina durumu ve efor testi sonuçları iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Buna kar-

şın kompozit sonlanım noktası (kardiyak ölüm, hedef damarla ilgili miyokard infarktüsü, klinik endikasyonla hedef lezyon revaskülarizasyonu) BES grubunda daha yüksek saptanmıştır (%10'a karşı %5, HR 2.17, %95 CI 1.01-4.70, $p=0.0425$). Bu farkın esas nedeni Absorb BVS grubunda hedef damarla ilgili miyokard infarktüsünün yüksek olmasıdır (Mi %6'ya karşı %1, $p=0.0108$). BES grubunda 8 kesin, bir muhtemel stent trombozu olurken metal stent grubunda stent trombozu saptanmamıştır ($p=0.0331$)²¹.

ABSORB III çalışmasının 2 yıllık sonuçları ise bu yıl açıklanmış ve BES'lerin sorgulanmasına yol açmıştır. 2 yıl sonunda hedef damar yetersizliği BES'de %11, Xience stentte %7.9 ($p=0.03$), kardiyak ölüm %1.1'e karşı %0.6 ($p>0.05$), hedef damarla ilişkili miyokard infarktüsü %7.3'karşı %4.9 ($p=0.04$), iskemi nedenli hedef lezyon revaskülarizasyonu %5.3'e karşı %4.3, ($p>0.05$), stent trombozu %1.9'a karşı %0.8 ($p>0.05$) bulunmuştur. Stent trombozunun özellikle damar çapı < 2.25 mm olan lezyonlara uygulanan BES implantasyonunda çok yüksek olduğu tespit edilmiştir²².

Sonuç olarak FDA tarafından ABSORB BVS kullanımının implantasyon önerilerine uygun şekilde yapılması; küçük damar çaplı lezyonlara uygulanması sonrası advers olayların arttığı ile ilgili uyarı yapılmıştır. Sonrasında ise tüm Absorb BVS stentlerin toplatılmasına ve sadece araştırma amaçlı kullanılmasına karar verilmiştir.

Uzun dönem advers olay artışında BES stent implantasyonunda öğrenme eğrisinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Stent iskeletinin tam ekspansiyonu, BES trombozunun temel mekanizması olduğu düşünülen peri-stent evaginasyon ile ilişkili malappozisyonun önlenmesinde oldukça önemlidir. Optimal lezyon hazırlığının (nonkompliyen balon ile predilatasyon) akut sonuçları olumlu etkilemektedir. Sonuç olarak yan etki gelişiminin önlenmesinde aşağıda belirtilen implantasyon tekniklerine uyulması gerekmektedir: Yeterli lezyon hazırlığı tam stent ekspansiyonu için mutlaka gereklidir. Damara BES implantasyonu öncesi nonkompliyen balon ile < %20-40 rezidüel restenoz kalacak şekilde predilatasyon yapılmalıdır. Gereken durumlarda ikinci predilatasyon yapılmalı; yeterli gelmiyorsa cutting balon, rotasyonel atektomi veya lazer cihazları ile tam açıklık sağlanmalıdır. Lezyon tam olarak dilate edildikten sonra özellikle çapı < 2.7 mm olan lezyonlarda IVUS ya da OCT eşliğinde tam damar çapı belirlenmelidir. Damar çapına uyumlu BES iskelet tam açılına kadar yavaşça (5 saniyede 2 atm) açılmalıdır. İndeflatör 30 saniye sonunda indirilmelidir. İşlem sonrası tam strat apozis-

yonu sağlanması amacıyla 0.5 mm fazla çaplı nonkompliyen balon ile postdilatasyon yapılmalıdır. İşlem sonrası IVUS veya OCT ile mutlaka tam strat apozisyonu olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Özet ve sonuç

BES teknolojisi son 10 yılda büyük ilerleme kaydetmiş olup halen etkinlik ve performans açısından araştırmaları devam etmektedir. Yapılan en büyük çalışması olan ABSORB III'ün 1 yıllık sonuçları olumlu bulunsada uzun dönem sonuçların kötü çıkması halen aşılması gereken birçok kısıtlılığın olduğu sonucunu doğurmuştur. Stent trombozu BES'lerin en büyük handikapıdır. BES'lerin radial gücünün yetersiz olması, ilerletilebilirliğin daha düşük olması, polimerik iskelet yapısının kalın strat yapısı gibi kısıtlılıkların çözümü ile stent trombozu vakalarının azalacağı ümit edilmektedir. Ancak son veriler ışığında BES'lerin mevcut şekliyle sadece araştırma amaçlı kullanılması daha uygun görülmektedir.

Kaynaklar

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* (London, England). 1978;1(8058):263
2. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronaryartery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England Journal of Medicine*. 1979;301(2):61–8
3. Sigwart U, Urban P, Golf S, Kaufmann U, Imbert C, Fischer A, Kappenberger L. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation*. 1988;78(5 Pt 1):1121–27.
4. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1992;85(3):916–27
5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):489–95
6. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 1994;331(8):496–501
7. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(3):221–31
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(23):1773–80
9. Tenekecioglu E, Farooq V, Bourantas CV, Silva RC, Onuma Y, Yilmaz M, Serruys PW. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16:38.
10. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: Rationale, current status, challenges, and future. *European Heart Journal*. 2014;35(12):765–76.
11. Zhang Y, Bourantas CV, Farooq V, Muramatsu T, Diletti R, Onuma Y, et al. Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *Medical Devices (Auckland, NZ)*. 2013;6:37–48
12. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: The advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779–97.
13. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: From bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2014;7(1):89–99
14. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *European Heart Journal*. 2007;28(16):1936–45
15. Kitabata H, Waksman R, Warnack B. Bioresorbable metal scaffold for cardiovascular application: current knowledge and future perspectives. *Cardiovasc Revasc Med* 2014;15:109-16
16. Diletti R, Serruys PW, Farooq V, et al. ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *Am Heart J* 2012;164:654-63
17. Kereiakes DJ, Ellis SG, Popma JJ, et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial. *Am Heart J* 2015;170:641-51
18. Biscaglia S, Ugo F, Ielasi A, et al. Bioresorbable Scaffold vs. Second Generation Drug Eluting Stent in Long Coronary Lesions requiring Overlap: A Propensity-Matched Comparison (the UNDERDOGS study). *Int J Cardiol* 2016;208:40-5
19. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016;37(3):229-40
20. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3332-42
21. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3-year, randomized, controlled, single-blind, multicenter trial. *Lancet*. 2016; Epub ahead of print.
22. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger C, et al., on behalf of the ABSORB III Investigators. The 2-year Clinical Outcomes of the ABSORB III Trial. Presented by Dr. Stephen Ellis at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2017), Washington, DC, March 18, 2017