

# Suboptimální apozice stentu – korigovat, nebo ponechat?

Tomáš Kovárník<sup>1</sup>, Karel Kopřiva<sup>2</sup>, Štěpán Jeřábek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Kardiologické oddělení nemocnice Na Homolce, Praha

Autoři přinášejí přehled aktuálních znalostí ohledně nedostatečné apozice ve stentu, jejich příčinách, diagnostice a možných důsledcích. Hlavní pozornost je věnována diagnostice této komplikace a jejím možným důsledkům. Rovněž jsou doplněna doporučení jak výskyt nedostatečné apozice ve stentu snížit.

**Klíčová slova:** optická koherentní tomografie, apozice stentu, trombóza ve stentu.

## Suboptimal stent apposition – treat or leave it?

Authors bring an overview of actual knowledge concerning inadequate stent apposition, its causes, possibilities of diagnosis and potential consequences. Main attention is dedicated to techniques of stent malapposition diagnosis. Recommendations are given how to decrease the occurrence of this complication.

**Key words:** optical coherence tomography, stent apposition, in stent thrombosis.

## Úvod

Nedostatečná apozice stentu patří mezi nálezy, které nejsou tak často zmiňovány v souvislosti se suboptimálním výsledkem po implantaci koronárních stentů. Mnohem častěji jsou zmiňovány nálezy, jako je nedostatečná expanze stentu, problémy při okrajích stentu, jakými jsou ponechání nepokrytého plátu při okrajích stentu, nebo disekce. Jedním z důvodů je fakt, že nedostatečná apozice stentu je dosti obtížně hodnotitelná angiograficky. Při tomto vyšetření na ni můžeme usuzovat jen z pronikání kontrastu za konturu stentu, což může být snadno přehlédnuto. Menší apozici stentu nelze angiograficky odhalit vůbec. Pro správnou diagnostiku nedostatečné apozice a jejího rozsahu je nutno použít detailnější zobrazovací metody, jakými jsou intravaskulární ultrazvuk (IVUS) nebo zejména optická koherentní tomografie (OCT).

Druhým důvodem, proč není nedostatečná apozice často zmiňována, je fakt, že dosud není jasné, zda má vůbec klinický význam. Tj. zda je spojena s častějším výskytem kardiálních příhod, a to zejména s výskytem trombózy ve stentu (IST – „in stent thrombosis“). Tento souhrn si klade za cíl některé z těchto otázek zodpovědět.

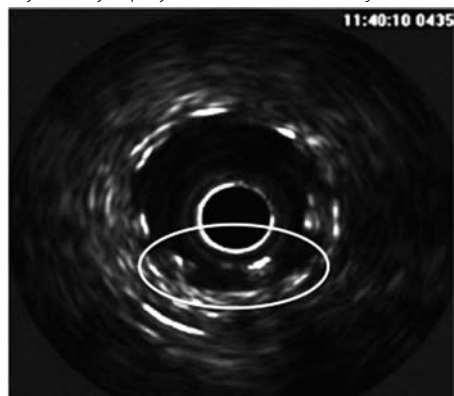
## Definice nedostatečné apozice stentu

Na tomto místě je třeba zdůraznit rozdíl mezi pojmy expanze a apozice stentu, které jsou někdy zaměňovány. Expanzí rozumíme plochu ve stentu srovnávanou s referenčním lumenem. Termín apozice vyjadřuje kontakt stentu s cévní stěnou. Nedostatečná apozice (ISA – „incomplete stent apposition“) je definována jako nálezy alespoň jedné vzpěry stentu bez kontaktu s intimou (v místě bez přítomnosti odstupu postranní větve) s patrným průtokem krve za stentem (1).

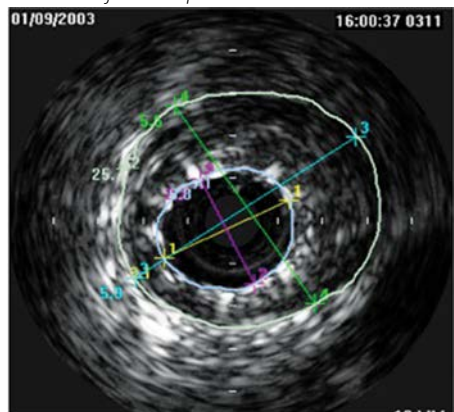
V případě, že není dosaženo požadované plochy ve stentu, je třeba stent postdilatovat vysokotlakým balonem do požadovaného rozměru. Výsledný rozměr stentu je vždy dán poměrem mezi silou, kterou je stent dilatován, a odporem plátu a cévní stěny. Výrobci stentů udávají rozměr stentu pro různé tlaky použité při dilataci. Tyto údaje však pocházejí z in vitro testování ve vodě a nemohou tak korelovat s reálnou velikostí stentu, neboť při různém odporu cévní stěny je při stejném implantačním tlaku dosaženo různé finální velikosti stentu. Neexistence korelace mezi deklarovanou a skutečnou velikostí stentu při různých implantačních tlacích byla opakovaně prokázána (2, 3).

Na rozdíl od nedostatečné expanze je řešením nedostatečné apozice postdilatace větším balonem za použití nízkého tlaku, neboť není třeba komprimovat plát, jen zlepšit kontakt vzpěr stentu s cévní stěnou.

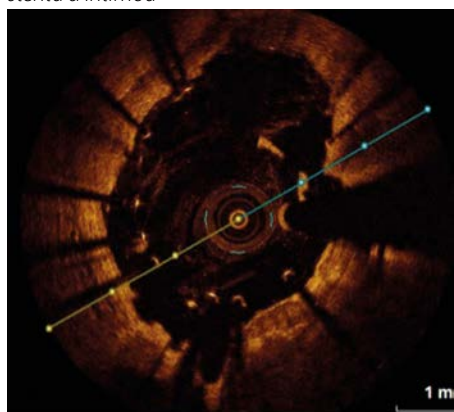
**Obr. 1.** IVUS. Nedostatečná apozice stentu. V lumen je patrný artefakt IVUS sondy. V kroužku jsou zvýrazněny vzpěry stentu, které nedoléhají k intimě



**Obr. 2.** IVUS. Modrou linií je zvýrazněn stent a zelenou linií je naznačena velikost tepny. Je jasně patrný výrazný rozdíl daný nedostatečnou expanzí stentu v objemném plátu



**Obr. 3.** OCT. Nedostatečná apozice stentu. V centru lumen je patrný artefakt OCT sondy, vpravo od něj jsou artefakty intrakoronárních vodičů. Nedostatečná apozice je patrna vlevo od sondy. Je dobře patrný prostor mezi vzpěrami stentu a intimou



Nedostatečná apozice stentu může existovat již od implantace stentu, pak hovoříme o apozici časné. Pokud je ISA zjištěna až při kontrolním vyšetření stentu, hovoříme o pozdní malapozici stentu (LSM – „late stent malapposition“). Může se jednat o malapozici, která přetrvává od implantace (perzistující malapozice), nebo o nově vzniklou malapozici, která původně

nebyla při implantaci přítomna (LASM – „late acquire stent malapposition“) (4).

Při popisu malapozice lze hodnotit:

- délku malapozice: počet příčných řezů („frames“), ve kterých je malapozice patrna
- hloubku malapozice: největší vzdálenost vzpěr stentu od cévní stěny,
- šířku malapozice: maximální počet malapponovaných vzpěr stentu, vyjadřuje se jako úhel, ve kterém je malapozice patrna,
- plochu malapozice: rozdíl mezi lumen a plochou stentu.

Hodnocení rozsahu ISA se nejčastěji provádí podle maximální vzdálenosti mezi vzpěrou stentu a intimou. Malapozice je pak hodnocena jako mírná při vzdálenosti do 100  $\mu$ m, střední při vzdálenosti v rozmezí 100–300  $\mu$ m a velká při vzdálenosti větší než 300  $\mu$ m (5). Při měření plochy se za limit pro významnou malapozici považuje 4 mm<sup>2</sup> (6).

Pro měření hloubky malapozice je však třeba znát tloušťku vzpěr u konkrétního typu stentu. Při OCT vyšetření se totiž infračervené světlo odráží od luminální části stentu a malapozice stentu se zdá opticky větší, než je ve skutečnosti, neboť celá šíře vzpěr stentu není vidět. Od naměřené vzdálenosti mezi viditelnou částí vzpěry stentu a intimou je proto třeba odečíst tloušťku vzpěry. Toto neplatí pro plně vstřebatelné stenty z polylaktonu, kde je patrná celá tloušťka vzpěry stentu, protože světlo polylaktonem prochází.

## Příčiny a možné důsledky nedostatečné apozice

Mezi příčinami vzniku časné malapozice je nesprávné zhodnocení velikosti lumen tepny, které je větší než operátor předpokládá. V důsledku této chyby je zvolen menší rozměr stentu, než by byl pro danou lézi třeba. Ve střední části léze je pak stent často neúplně expandován a při jeho okrajích je přítomna nedostatečná apozice.

Příčiny pozdní získané malapozice ve stentu jsou nejasné. Jako nejpravděpodobnější příčina se uvádí hypersenzitivní reakce pozdního typu – nejspíše na polymer (ale může se jednat i o reakci na jinou složku stentu) – mediovaná eozinofily a lymfocyty vedoucí ke vzniku chronické zánětlivé reakce, která může vyústit až ke vzniku drobných nekrotických v cévní stěně. Důsledkem tohoto procesu je oslabení cévní stěny a rozvoj pozitivní

cévní remodelace s následnou pozdní malapozicí (7). Jedním z důvodů oslabení cévní stěny je i zvýšený obsah kolagenáz detekovatelných v takto postižených segmentech (6).

Tento děj však nemusí být zcela difuzní. Cévní stěna může být v některých segmentech vyklenuta výrazně více než v jiných, což vede ke vzniku tak zvané evaginace. Jedná se o vakovitou expanzi lumen zasahující za vzpěry stentu až hluboko do intimy (8). Její výskyt se výrazně snížil u druhé generace lékových stentů (9).

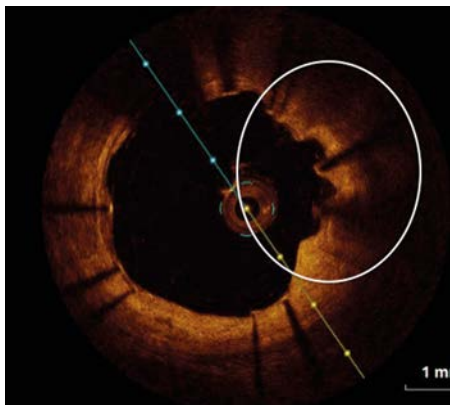
Při hodnocení složení plátů v částech stentu s dobrou apozicí a s nedostatečnou apozicí pomocí virtuální histologie bylo zjištěno, že pozdní získaná malapozice se častěji vyskytuje u plátů s větším množstvím kalcifikací (10). V těchto místech výrazně postižených aterosklerózou je zřejmě zásadně zhoršena možnost reendotelizace z okolní intimy. Další příčinou LASM je trombus, který je překryt stentem. V průběhu času dojde k resoluci trombu a za stentem zůstane volný prostor. Tuto hypotézu podporuje vyšší výskyt LASM u pacientů iniciálně ošetřených pro akutní koronární syndrom (11). V literatuře se jako další příčina LASM udává i chronický recoil ve stentu bez změny rozměru tepny. Tento jev je však spíše hypotetický (4). Další faktorem, který se na vzniku LASM může podílet, je agresivní koronární intervence. Pozdní malapozice je totiž popisována jako výsledek intervence těsnějších lézí, použití atrektomie či intervence chronických uzávěrů (7). Mechanismem je zde zřejmě trauma cévní stěny při agresivní dilataci, kdy efekt implantovaného lékového stentu může být jen aditivní (12).

Pozdní malapozice může vzniknout i v nelékových stentech, pokud je jejich implantace doplněna dilatací lékovými balony s paclitaxelem. A to jak v případech, že je balon dilatován před implantací stentu (13), tak až při léčbě restenózy (14).

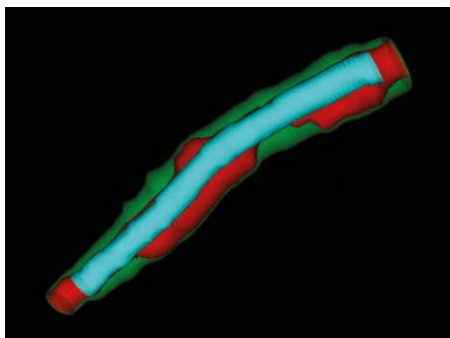
V některých pracích se udává, že LASM je méně častá u diabetiků, kdy vysvětlením je zřejmě vyšší proliferace neointimy u těchto nemocných (která na druhou stranu vede k častější restenóze ve stentu) (15). Tento nález však byl zpochybněn studií autorů Chechi et al., kteří naopak LASM popisují častěji u diabetiků, což vysvětlují větší zánětlivou aktivitou u těchto nemocných (16).

Bylo však již prokázáno, že malapozice ve stentu má i své důsledky. Malapozice sten-

**Obr. 4.** OCT. V kroužku je patrné vakovité rozšíření lumen směrem k medii



**Obr. 5.** Počítačová fúze obrazů z angiografie a intravaskulárního ultrazvuku. Pozdní malapozice v nelékovém stentu po predilataci lékovým balonkem s paclitaxelem. V distální části stentu nebyl paclitaxel aplikován a malapozice zde není patrná. Modrá barva – plocha stentu, červená barva – plocha lumen, zelená barva – plocha tepny



tu způsobuje změny v proudění krve. Dochází ke vzniku turbulentního proudění s vysokou hodnotou smykového tření („shear stress“) kolem nedostatečně aponovaných vzpěr stentu. Důsledkem je zpomalená endotelizace stentu v malaponovaných segmentech (5). Dobrá apozice vzpěr stentu je jednoznačně spojena s rychlou endotelizací. Gomez-Lara et al. ve své studii popisují významný rozdíl ( $p < 0,01$ ) ve výskytu neendotelizovaných vzpěr stentu mezi dobře aponovanými (1 % vzpěr stentu) a neaponovanými částmi stentu (29 % vzpěr stentu) při OCT kontrole za 6 měsíců od implantace (17).

Neendotelizované části stentu jsou většinou pokryty fibrinem a následně na ně adherují destičky. Tyto vzpěry se tak stávají rizikovým faktorem pro vznik ložisek trombózy, které mohou spustit kaskádovou koagulaci vedoucí k obstrukci stentu (18, 19).

Specifickou částí stentu jsou vzpěry orientované směrem k ostii postranní větve (NASB vzpěry – „non-aposed side branch“), které logicky nikdy nemohou mít kontakt s cévní stěnou. Tato problematika je nejasná

a řada studií raději do svého hodnocení tyto části stentu vůbec nezahrnuje. Nicméně ve studii na zvířatech Lee et al. prokázali, že jen cca 65 % těchto NASB vzpěr je po jednom měsíci endotelizováno, na rozdíl od rychlé endotelizace vzpěr přiléhajících k intimě (20). Jaký mají NASB vzpěry vliv na možný rozvoj trombózy ve stentu u lidí je zcela nejasné.

## Vývoj malapozice

Přirozený průběh malapozice stentu není zcela jasný. Ze zvířecího experimentu je popisováno, že většina vzniklých malapozic (způsobených nedostatečnou expanzí stentu) je kompenzována reakcí cévní stěny, která vede k rychlému (do jednoho týdne) vymizení malapozice (21). Lee et al. (20) ve své studii se zvířaty rovněž popisují rychlé (do 4 týdnů) vymizení malapozice, které vysvětlují rychlou proliferací intimy. Z OCT studií u lidí je ovšem známo, že části stentu s malapozicí endotelizují podstatně pomaleji. Je to zřejmě dáno tím, že experimenty na zvířatech jsou prováděny na koronárních tepnách bez přítomné aterosklerózy, do kterých je implantován stent tak, aby nebyl dostatečně aponován. Cévní stěna i intima těchto zvířat jsou schopny reagovat fyziologicky a kompenzovat malapozici reakcí jak cévní stěny, tak proliferací neointimy. Ovšem části koronárních tepen, kam jsou u lidí implantovány stenty, jsou již významně změněny aterosklerózou a jsou těchto reparativních pochodů schopny již jen omezeně. Je ovšem známo, že neointimální proliferace může časnou inkompletní apozici kompletně zhojit i u lidí (22).

Z hodnocení velikosti smykového tření u nedostatečně aponovaných částí stentu vyplývá, že existuje významný rozdíl mezi abluminální a luminální stranou vzpěr stentu. Na abluminální straně je přítomno významně nižší smykové tření, což podporuje proliferaci neointimy, zatímco na luminální straně je úroveň smykového tření vysoká (23).

Endotelizace stentu je krom kontaktu s cévní stěnou rovněž ovlivněna typem implantovaného stentu. V již zmíněné studii na zvířatech autorů Lee et al. byla srovnávána úroveň endotelizace mezi DES druhé generace: Orsiro (výrobce Biotronik, šíře vzpěr 60–80  $\mu\text{m}$ , látka biolius v polymeru), Promus Element (výrobce Boston Scientific, šíře vzpěr 81  $\mu\text{m}$ , látka everolimus v polymeru), DES první generace: Cypher (vý-

robce Cordis, Johnson & Johnson, šíře vzpěr 140  $\mu\text{m}$ , látka sirolimus v polymeru) a plně degradabilní lékový stent z polylaktonu Absorb (výrobce Abbott Vascular, šíře vzpěr 156  $\mu\text{m}$ , everolimus v polymeru). Při kontrole za jeden týden po implantaci bylo procento nepokrytých vzpěr u jednotlivých stentů následující: Orsiro 1,3 %, Promus Element 6,6 %, Cypher 48,4 % a Absorb 16,2 %. Tyto nálezy částečně potvrzuje i metaanalýza dvanácti studií hodnotících úroveň hojení pomocí OCT u různých stentů v době od 6 do 12 měsíců od implantace. Výskyt neendotelizovaných vzpěr stentu byl nejvyšší u DES první generace se sirolimem (8,8 %), poté u stentů druhé generace s biolimem (7,7 %), následovaných stenty s paclitaxelem (3,12 %), everolimem (2,8 %), plně degradabilními stenty (1,6 %), stenty se zotarolimem (0,4 %) a nejnižší výskyt byl u nelékových stentů (0,3 %) (24). Limitací této metaanalýzy je různá dlouhá doba kontroly od implantace stentu a taktéž různé definice pro nedostatečnou apozici a endotelizaci. Navíc se nejednalo o randomizované, ale observační studie.

## Klinický význam malapozice ve stentu

Úvahy o tom, že nedostatečná apozice stentu je rizikovým faktorem vzniku trombózy ve stentu, se objevují již od prvního popisu malapozice. V řadě studií, které byly prováděny s intravaskulárním ultrazvukem, nebyla malapozice ve stentu prediktorem kardiálních příhod (7, 25). Nověji bylo totéž prokázáno ve studii ADAPT-DES, kde v IVUS pod studií zahrnující 2 072 pacientů byla časná malapozice zachycena u 12,6 % lézí. Nález časné malapozice nebyl spojen s nežádoucími kardiálními příhodami ani ve dvouletém sledování (26). Ovšem Cook a spolupracovníci (27) srovnávali IVUS nálezy u 13 pacientů, u kterých se vyskytla IST po roce od implantace (tzv. VLST – „very late in stent thrombosis“) se 144 IVUS nálezy od pacientů po implantaci lékových stentů a bez anamnézy IST (více než dva roky od implantace). Výskyt nedostatečné apozice (77 % vs. 12 %,  $p < 0,001$ ) i její maximální velikost ( $8,3 \pm 7,5$  vs.  $4,0 \pm 3,8$   $\text{mm}^2$ ,  $p = 0,03$ ) byly signifikantně větší u nemocných s IST. Dále při srovnání pěti studií hodnotících pacienty s LSM a bez LSM byla LSM jednoznačně rizikovým faktorem vzniku trombózy ve stentu (OR 6,51,  $p = 0,02$ ) (28).



Studie s OCT potvrzují tyto varovné nálezy. Souteyrand et al. (29) publikovali studii hodnotící příčiny trombózy ve stentu pomocí OCT u 120 pacientů pocházejících z 29 francouzských kardiocenter. Ve většině případů (75 %) se jednalo o VLST. Jako hlavní příčinu IST autoři uvádějí malapozici stentu (u 34 % pacientů), následovanou neoaterosklerózou (23 %) a nedostatečnou expanzí stentu (11 %). Zajímavým nálezem v této studii rovněž je, že malapozice stentu byla také hlavním rizikovým faktorem subakutních trombóz ve stentu, což je v rozporu s dříve publikovanými pracemi. Ty uvádějí jako hlavní rizikovým faktor subakutní IST nedostatečnou expanzi stentu (30). Možným vysvětlením diskrepance mezi IVUS a OCT studiemi může být fakt, že při IVUS hodnocení je řada vzpěr hodnocena jako nedostatečně aponovaná, i když při OCT vyšetření je patrna dobrá apozice, což bylo prokázáno i ve studii autorů Ozakiho et al. (31).

V současné době se pro hodnocení malapozice stentu jednoznačně preferuje použití OCT před IVUS. IVUS má jednak nižší rozlišovací schopnost, a dále je zatížen horším hodnocením artefaktů kolem vzpěr stentů, tyto faktory mohou vést k podhodnocení přítomnosti neointimy. Ozaki et al. publikovali pionýrskou studii hodnotící osud malapozice stentu pomocí kombinace IVUS a OCT u 32 nemocných po implantaci stentu se sirolimem, kteří měli kontrolní vyšetření v průměru po deseti měsících od implantace. Vstupně bylo nalezeno 7,15 % vzpěr stentu s malapozicí, a to častěji u pacientů s akutním koronárním syndromem. Při kontrolním vyšetření bylo nalezeno 5,05 % vzpěr stentu s malapozicí, což je dáno tím, že nově vzniklá malapozice byla nalezena jen u 0,37 % vzpěr. Hlavním mechanismem pozdní (v této studii desetiměsíční) malapozice ve stentu je tedy nezhojená časná malapozice. Tato studie rovněž přinesla další argument pro hypotézu o rizikovosti malapozice stentu pro rozvoj in stent trombózy. V částech s dobrou apozicí se vyskytoval trombus ve 2 % dobře aponovaných segmentech stentu (při hodnocení 616 jednomilimetrových cévních segmentů) a ve 20,6 % segmentů s malapozicí. Tento rozdíl byl statisticky vysoce významný ( $p < 0,001$ ).

## Terapeutický přístup k nedostatečné apozici ve stentu

V současné době nejsou jasné základní otázky stran přístupu k ISA. Není stále jasné, jaké riziko do budoucna (zejména vzhledem ke vzniku trombózy ve stentu) malapozice ve stentu skutečně představuje. Dále není jasné, zda má být nalezená malapozice korigována.

Akutní ISA se považuje za bezpečnější než LASM, protože vzniká spíše suboptimální implantací stentu. Jako prevence je proto doporučována pečlivá volba velikosti stentu a v nejasných případech použití zobrazovacích metod, jakými jsou IVUS nebo OCT. Pokud je při kontrole výsledku implantace stentu některá z těchto technik použita, je vhodné analyzovat i apozici stentu a případnou malapozici korigovat postdilatací. U pacientů s akutním koronárním syndromem je někdy akcent kladen na kvalitní tromboaspiraci, aby se předešlo nedostatečné apozici stentu pro trombus komprimovaný mezi stent a cévní stěnu. Tromboaspirace je však spojena s vyšším rizikem embolických komplikací, a proto je od jejího rutinního používání spíše odklon (32).

Přístup k prevenci a terapii LASM je ještě méně jasný. Lékové stenty druhé generace jsou jednoznačně spojeny s nižším výskytem tohoto fenoménu. Vzhledem k možné roli periprocedurálního traumatu cévní stěny při agresivní intervenci v rozvoji LASM je opět zdůrazňována nutnost správné volby velikosti koronárních stentů s doporučením použití dalších zobrazovacích metod v případě nejasného angiografického nálezu (12). Terapie LASM je spojena s mnoha otázkami a jednoznačná doporučení neexistují. Jak zmiňujeme výše, základním patofyziologickým mechanismem vzniku LASM je zřejmě chronické zánětlivé poškození vyvolané hypersenzitivní reakcí na některou ze složek stentu. Expanze tepny je proto výsledkem zánětlivého působení. Postdilatace stentu může vést k nové fázi tohoto procesu s dalším zvětšením tepny a akcentací LASM. Bouki et al. (33) publikovali kazuistiku úspěšného řešení trombózy v lékovém stentu první generace (Cypher) nasedající na významnou malapozici

implantací nelékového stentu, kdy příznivý efekt přetrvával i po jednom roce. Nicméně sami autoři popisují, že střední část nelékového stentu, implantovaného do předchozího lékového stentu, nebyla endotelizována, což bylo hodnoceno jako přetrvávání toxického efektu původního stentu. Toto řešení proto zřejmě nebude ideálním postupem v terapii LASM. Logickým doporučením se zdá být prodloužení doby duální antiagregace na dlouhodobé podávání. Tento přístup je ovšem limitován zvýšením rizika krvácení za cenu ne zcela jasného snížení rizika vzniku trombózy ve stentu.

Doporučení pro léčbu LASM proto stále zůstávají na úrovni individuálního přístupu ke konkrétnímu pacientovi s nutností zvážení rizika prodloužení protidestičkové léčby (možná i antikoagulační léčby) versus rizika krvácení, přičemž intervenční léčba zatím není spíše doporučována.

## Závěr

Malapozice ve stentu představuje problematiku, která dosud stála mimo hlavní pozornost. Nejedná se však o marginální problém a zejména varianta jejího pozdního vzniku nejspíše představuje zatím obtížně vyjádřitelné zvýšení rizika vzniku trombózy ve stentu. Prevencí malapozice je pečlivý výběr typu a rozměrů stentu podpořený detailní znalostí konkrétní anatomie pomocí intravaskulárního ultrazvuku či optické koherentní tomografie. V případě, kdy je již malapozice vyvinuta, spočívá její léčba spíše v akcentaci profylaxe vzniku trombózy ve stentu než v intervenčním řešení.

Novinkou, která může výrazně pomoci s detekcí a kvantifikací malapozice, je software, který využívá koregistraci angiografického zobrazení s OCT a umožňuje automatickou detekci nedostatečně aponovaných vzpěr stentu (34). Tento typ analýzy umožní rychlou detekci stentů s nedostatečnou apozicí, což může operátora upozornit na vhodnost optimalizace stentu, a tato technika může rovněž přispět k lepšímu pochopení vývoje malapozice v rámci výzkumných projektů.

*Tato práce byla podpořena grantem 191415 grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK).*

## LITERATURA

1. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement

and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1478–1492.

2. de Ribamar Costa J Jr1, Mintz GS, Carlier SG, Costa RA, Fujii K, Sano K, Kimura M, Lui J, Weisz G, Moussa I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Kreps EM, Collins M, Stone GW, Moses JW, Leon MB. Intravascular ultrasonic assessment of stent dia-

- meters derived from manufacturer's compliance charts. *Am J Cardiol* 2005; 96: 74–78.
3. Bermejo J, Botas J, García E, Elizaga J, Osende J, Soriano J, Abeytua M, Delcán JL. Mechanism of residual lumen stenosis after high-pressure stent implantation. A quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound study. *Circulation* 1998; 98: 112–118.
  4. Mintz GS. What to do about late incomplete stent apposition? *Circulation* 2007; 115: 2379–2381.
  5. Foin N, Gutierrez-Chico JL, Nakatani S, Torii R, Bourantas CV, Sen S, Nijjer S, Petraco R, Kousera C, Ghione M, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Francis PD, Wong P, Di Mario C, Davies JE, and Serruys PW. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 180–189.
  6. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Nussmeier G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stents: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109: 701–705.
  7. Hong MK, Mintz GS, Lee ChW, Park DW, Park KM, Lere BK, Kim YH, Song JM, Han KH, Kang DH, Cheong SS, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Late stent malapposition after drug-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound analysis with long-term follow-up. *Circulation* 2006; 113: 414–419.
  8. Tada T, Kadota K, Hosogi S, Kubo S, Ozaki M, Yoshino M, Miyake K, Eguchi H, Ohashi N, Hayakawa Y, Saito N, Otsuru S, Hasegawa D, Shigemoto Y, Habara S, Imai M, Tanaka H, Fuku Y, Oka N, Kato H, Yamamoto H, Fujii S, Goto T, Mitsudo K. Optical coherence tomography findings in lesions after sirolimus-eluting stent implantation with peri-stent contrast staining. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 649–656.
  9. Radu MD, Raber L, Kalesan B, Muramatsu T, Kelbæk H, Heo J, Jørgensen E, Helqvist S, Farooq V, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Juni P, Saunamäki K, Windecker S, Serruys PW. Coronary evaginations are associated with positive vessel remodelling and are nearly absent following implantation of newer-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *Eur Heart J* 2014; 35: 795–807.
  10. Hong SJ, Kim BK, Shin DH, Kim JS, KO YG, Choid D, Jan Y, Hong MK. Impact of coronary plaque characteristics on late stent malapposition after drug-eluting stent implantation. *Yonsei Med J* 2015; 56: 1538–1544.
  11. van der Hoeven BL, Liem SS, Dijkstra J, Bergheanu SC, Putter H, Antoni ML, Atsma DE, Bootsma M, Zeppenfeld K, Jukema JW, Schalij MJ. Stent malapposition after sirolimus-eluting and bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: acute and 9-month intravascular ultrasound results of the MISSION! intervention study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 192–201.
  12. Karalis I, Ahmed T, Jukema JW. Late acquired stent malapposition: why, when and how to handle? *Heart* 2012; 98: 1529–1536.
  13. Kovarnik T, Mintz GS, Sonka M. The late stent malapposition develops also after paclitaxel balloon predilatation before bare-metal stent implantation: case description. *Eur Heart J* 2011; 2: 1432.
  14. Yumoto K, Watanabe T, Fukuzawa T, Hanaki Y, Aoki H, Kato K. Development of Late Stent Malapposition After Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for In-Stent Neoatherosclerosis. *JACC CVI* 2015; 8: e167–e169.
  15. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Diletti R, Garg S, Onuma Y, Gogas BD, van Geuns RJ, Dorange C, Veldhof S, Rapoza R, Whitbourn R, Windecker S, Garcia-Garcia HM, Regar E, Serruys PW. A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *Eur Heart J*. 2011; 32: 294–304.
  16. Chechi T, Vecchio S, Lilli A, Giuliani G, Spaziani G, Baldereschi G, Monterecci A, Rubboli A, Margheri M. Mechanisms of late stent malapposition after primary stenting in ST-elevation myocardial infarction: a subanalysis of the selection trial. *J Interv Cardiol*. 2009; 22: 201–206.
  17. Gomez-Lara J, Radu M, Brugaletta S, Farooq V, Diletti R, Onuma Y, Windecker S, Thuesen L, McClean D, Koolen J, Whitbourn R, Dudek D, Smits PC, Regar E, Veldhof S, Rapoza R, Ormiston JA, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Serial analysis of the malapposed and uncovered struts of the new generation of everolimus-eluting bioresorbable scaffold with optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 992–1001.
  18. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, Eshtehardi P, Neidhart M, Vogel R, Togni M, Wenaweser P, Billinger M, Seiler C, Gay S, Meier B, Pichler WJ, Juni P, Virmani R, Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation*. 2009; 120: 391–399.
  19. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, John MC, Gold HK, Virmani R. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*. 2007; 115: 2435–2441.
  20. Lee R, Foin N, Ng J, Allen J, Soh N, Ang I, Shim W, Torii R, Wong P. Eady coverage of drug-eluting stents analyzed by optical coherence tomography: evidence of the impact of stent apposition and strut characteristics on the neointimal healing process. *Eurointervention* 2016; 12: e605–e614.
  21. O'Brien C, Lopez AC, Kolandaivelu K, Kunio M, Brown J, Kolachalama VB, Conway C, Bailey L, Markham P, Costa M, Ware J, Edelman ER. Vascular response to experimental stent malapposition and under-expansion. *Annals of Biomedical Engineering* 2016; 44: 2251–2260.
  22. Gutierrez-Chico JL, Wykrzykowska JJ, Nüesch E, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Di Mario C, Windecker S, van Es GA, Gobbens P, Jüni P, Regar E, Serruys PW. Vascular tissue reaction to acute malapposition in human coronary arteries: sequential assessment with optical coherence tomography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 20–29.
  23. Gutiérrez-Chico JL, Gijzen F, Regar E, Wentzel J, De Bruyne B, Thuesen L, Ormiston J, McClean DR, Windecker S, Chevalier B, Dudek D, Whitbourn R, Brugaletta S, Serruys PW. Differences in neointimal thickness between the abluminal and the abluminal sides of the malapposed and side-branch struts: evidence in vivo about the abluminal healing process. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 428–435.
  24. Iannaccone M, D'Ascenzo F, Templin Ch, Omede P, Montefusco A, Gaugliumi G, Serruys PW, Di Mario C, Kochman J, Quadri G, Biondi-Zoccai G, Luscher TF, Moretti C, D'amico M, Gaita F, Stone GW. Optical coherence tomography evaluation of intermediate-term healing of different stent types: systemic review and meta-analysis. *EHJ Cardiovasc Imaging* 20016 ahead of print, doi: 10.1093/ehjci/jewD70.
  25. Steinberg DH, Mintz GS, Mandinov L, Yu A, Ellis SG, Grube E. Long-term impact of routinely detected early and late incomplete stents apposition: an integrated intravascular ultrasound analysis of the TAXUS IV, V, and VI and TAXUS ATLAS workhorse, long lesion, and direct stent studies. *JACC CVI* 2010; 3: 486–489.
  26. Sousa C, Mintz GS, Witzensbichler B, Metzger Ch, Rinaldi M, Duffy P, Weisz G, Mazzaferri E, Stuckey T, Berodie B, Xu K, Kirtane A., Stone G, Maehara A. Long-term clinical impact of acute stent malapposition: an ADAPT-DES IVUS substudy. *JACC* 2014; 63: 12\_S, doi: 10.1016/S0735-1097(14)61675-2.
  27. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, Vogel R, Hess O, Meier B, Windecker S. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007; 115: 2426–2436.
  28. Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, van der Hoeven BL, Snoep JD, Plevier JW, Schalij MJ, Wouter Jukema J. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *European Heart Journal* 2010; 31: 1172–1180.
  29. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, Vanzetto G, Barnay P, Trouillet C, Rioufol G, Range G, Teiger E, Delaunay R, Dubreuil O, Lhermusier T, Mulliez A, Levesque S, Belle L, Caussin C, Motreff P. Mechanism of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1208–1216.
  30. Prati F, Kodama T, Romagnoli E, Gatto L, Di Vito L, Ramazzotti V, Chisari A, Marco V, Cremonesi A, Parodi G, Alibertucci M, Alfonso F. Suboptimal stent deployment is associated with subacute stent thrombosis: optical coherence tomography insights from a multicenter matched study. From the CLI Foundation investigators: the CLI-THRO study. *Am Heart J*. 2015; 169: 249–256.
  31. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, Naruse H, Hattori K, Kan S, Ishikawa M, Kawai T, Takagi Y, Ishii J, Prati F, Serruys PW. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur. Heart J*. 2010; 31: 1470–1476.
  32. Bhindi R, Kajander OA, Jolly SS, Kassam S, Lavi S, Niemela K, Fung A, Cheema AN, Meeks B, Alexopoulos D, Kocka V, Cantor WJ, Kaivosoja TP, Shestakovska O, Gao P, Stankovic G, Dzavik v, Sheth T. Culprit lesion thrombus burden after manual thrombectomy or percutaneous coronary intervention-alone in ST-segment elevation myocardial infarction: the optical coherence tomography sub-study of the TOTAL (Thrombectomy versus PCI Alone) trial. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1892–1900.
  33. Bouki KP, Vlad D, Riga M, Stergiouli I, Toutouzias K. Improved vascular healing after the successful treatment of very late sirolimus-eluting stent thrombosis with a bare metal stent implantation – a serial optical coherence tomography study. *Hellenic journal of cardiology* 2016; 57: 129–133.
  34. Sijde JN, Guagliumi G, Sirbu V, Shimamura K, Borghesi M, Karanasos A, Regar E. The OPTIS integrated system: real-time, co-registration of angiography and optical coherence tomography. *Eurointervention* 2016; 12: 855–860.