

Arresting Neointimal Hyperplasia : Pharmacological and Non-Pharmacological Approach

이화여자대학교 의과대학 신장내과

김 승 정

혈액투석의 vascular access dysfunction은 투석 환자에서 가장 중요한 이환율의 원인이다. 미국의 경우를 예로 들면 미국에서 230,000명 이상의 투석 환자들이 이로 인해 고통 받고 있고 매년 5%의 비율로 이환율이 증가한다고 하며¹⁾, ESRD 환자들의 전체 입원의 20%를 차지하고 이로 인해 드는 비용이 1년에 1,700만 달러가 넘는다고 조사되었다²⁾.

Vascular access의 대부분이 우리나라에서는 AV fistula이지만 (88%), 미국에서는 65%의 환자들이 PTFE graft를 가지고 있다. 그러나 그 생존율은 그리 만족스럽지 못한데, 1997년도에 발표된 한국의 신대체요법의 현황을 보면 혈관통로의 생존율이 1년에 59.3%, 2년에 42.3%, 5년에 19.0% 정도이다³⁾. 미국의 경우 PTFE graft의 생존율은 더욱 그 결과가 좋지 않아 1년과 2년 개통률이 각각 50%와 25%로 보고되었다⁴⁾. AV fistula나 PTFE AV graft 모두에서 venous neointimal hyperplasia (VNH)의 결과로 협착이 주로 graft와 정맥의 문합부나 정맥부위에서 발생하는 것으로 알려져 있다^{5, 6)}.

가장 중요한 병리적 소견은 smooth muscle cell (SMC)의 증식, extracellular matrix의 형성, 그리고 angiogenesis (microvessel formation)을 특징으로 하는 VNH의 생성이다⁷⁻⁹⁾. 이외에도 최근의 연구에서 더욱 자세한 조직학적 그리고 면역조직화학적 분석으로 VNH내의 macrophage층, basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), platelet-derived growth factor (PDGF) 등의 cytokine의 강력한 발현이 확인되었고¹⁰⁾, 다른 연구에서는 insulin-like growth factor I과 TGF-β가 협착이 생긴 AV fistula의 media와 neointima에 존재함을 보고하였다¹¹⁾.

투석환자에서의 VNH는 동맥 질환에서 볼 수 있는 arterial neointimal hyperplasia (ANH)보다 임상적

인 결과가 좋지 않다. PTFE dialysis graft는 1년 개통률이 50%인데 비해, 동맥질환에서의 graft의 경우 aorto-iliac graft는 5년 개통률이 88%¹²⁾, femoro-popliteal graft의 경우는 1년 개통률이 70-80%로 보고되었다¹³⁾. 혈관 확장술을 시행한 후의 결과도 마찬가지로 정맥 협착에서 더 불량한 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. 이와 같은 임상적인 차이는 ANH와 VNH의 구조적, 그리고 생리적 차이에 기인할 것으로 생각된다. 정맥은 internal elastic lamina가 잘 발달되어 있지 않아서 SMC와 myofibroblast가 media로부터 intima로 이동이 쉽다. 또한 정맥이 동맥에 비해 nitric oxide와 prostacyclin의 형성이 적고 vasoconstrictor에 대한 반응이 증가되어 있고 bFGF receptor의 수가 많다¹⁵⁾.

Pathogenesis of venous stenosis

1. Initiating (upstream) events

1) Hemodynamic stress

혈액투석 환자의 정맥협착의 기전 중 가장 중요한 것이 hemodynamic stress이다. 이 부위에서는 shear stress가 낮고 turbulence가 증가되어 있어 협착이 잘 발생하게 된다¹⁵⁾. 마찬가지로 arteriosclerosis의 경우에도 혈류속도가 낮고 shear stress가 낮은 부위에 주로 발생한다고 알려져 있다¹⁶⁾.

2) PTFE graft

PTFE graft가 foreign body의 역할을 하므로 graft 주변의 macrophage의 반응을 촉진시킬 수 있다. 이들 macrophage는 다양한 종류의 cytokine들을 생성하므로 그 결과로 SMC와 endothelial cell (EC)를 활성화 시키게 된다¹⁰⁾.

3) Dialysis needles

투석시에 사용한 바늘을 제거 후 그 부위에 plate-

let thrombi가 형성될 수 있고 이로 인해 PDGF나 다른 cytokine들이 활성화될 수 있다.

4) Uremia

요독증 자체가 endothelial dysfunction을 일으키며 이것이 neointimal hyperplasia의 한 유발인자가 될 수 있다.

2. Downstream (Cellular event)

위에 언급한 모든 initiating event들이 혈관의 intima와 media에 있는 EC와 SMC를 활성화시키고 media로부터 intima로 SMC 및 myofibroblasts의 이동과 증식을 촉진시켜 neointima를 형성하게 된다. 동시에 활성화된 EC는 macrophage나 neutrophil 등의 염증세포들을 neointimal hyperplasia의 부위로 부착시켜 여기에서 염증매개 물질에 의한 반응이 일어나게 된다. 이런 물질들로 알려진 것은 수많은 signal transduction molecules (p27, p16 retinoblastoma protein, p38 map kinase), cytokines (PDGF, bFGF, TNF- α), chemokines (MCP-1, RANTES), vasoactive molecules (nitric oxide, endothelin), adhesion molecules (ICAM-1, P-selectin), 그리고 이외에도 osteopontin, apolipoprotein E, matrix metalloproteinase-2, human hepatocyte growth factor 등이 있다.

최근에는 또한 genetic polymorphism이 neointimal hyperplasia를 유발할 수 있다는 연구들이 있었는데, matrix metalloproteinase의 5A6A genotype에서 coronary angioplasty후 restenosis가 높다고 하며¹⁷⁾, 또 다른 연구에서는 dialysis AV graft에서 ACE gene의 ID polymorphism인 경우 thrombosis의 빈도가 높다고 보고하였다¹⁸⁾.

3. Adventitial remodeling

최근 최종적인 혈관 내강의 협착은 neointimal hyperplasia 뿐 아니라 adventitial remodeling도 영향을 준다는 주장이 제기되었다^{19, 20)}. 즉, neointimal hyperplasia가 혈관 내부에 발생하더라도 혈관 전체가 확장한다면 혈관내강은 실제 좁아지지 않을 것이며, 실제의 혈류량은 neointimal hyperplasia 자체의 정도보다는 혈관내강의 단면적에 비례하여 결정되므로 adventitial remodeling은 중요하리라 생각된다. 한 실험적 coronary angioplasty model에서는 adventitial

remodeling이 최종 혈관내강 협착에 50% 정도의 역할을 한다고 주장하였다²¹⁾.

4. Circulating stem cells의 역할

Circulating bone marrow stem cell들이 neointimal hyperplasia의 형성에 관여한다는 연구가 있다^{22, 23)}. 이와 같은 연구들은 neointimal hyperplasia의 pathogenesis에 있어서 새로운 개념이며, 향후 혈관 손상 부위에 circulating stem cell의 부착을 억제하는 방법을 개발하여 vascular access stenosis를 예방하는 한 방법으로 이용할 가능성이 있을 것이다.

Therapies for neointimal hyperplasia

1. Clinical trials of currently available drugs

SMC와 EC의 활성화를 억제하기 위해 여러 가지 약물을 사용한 실험적 연구들이 있었다. 시도된 약물로는 ACE inhibitor²⁴⁾, angiotensin receptor blocker²⁵⁾, calcium channel blocker²⁶⁾, HMG coenzyme reductase inhibitor^{27, 28)} 및 mycophenolate mofetil²⁹⁾, sirolimus³⁰⁾ 등이 있다. 최근의 연구로 Masaki 등은 세포 배양실험을 통해 SMC의 증식을 억제한다고 알려진 여러 약물들의 효과를 관찰하였다. 그 결과 aspirin, enalaprilat, heparin, hydroxyurea, indomethacin 및 tirofiban 등은 SMC 증식을 억제하는데 효과가 없었고, verapamil은 매우 높은 농도에서만 효과를 보였다. 반면 paclitaxel, tranilast, dipyridamole은 약물의 용량과 비례하여 SMC의 증식을 억제하는 효과를 보였다³¹⁾. 투석환자들의 혈관동로 협착은 대개 정맥부위의 협착이므로 연자 등은 Masaki 등의 결과를 바탕으로 SMC의 증식 억제에 효과를 보였던 세 가지 약물을 각각 동맥과 정맥의 SMC에 동시에 투여하여 그 억제 정도를 비교해 보았다. 그 결과 정맥의 SMC가 훨씬 더 이들 약물에 잘 반응하는 것을 관찰할 수 있었다³²⁾. 실제 투석 환자들을 대상으로 시행한 연구로는 후향적 연구이기는 하나 환자들에게 ACE inhibitor를 사용한 경우 vascular access의 생존율이 높았다는 연구가 있어 주목할 만하다³³⁾. 한편 이런 항증식성 약물들을 전신적이 아닌 국소적으로 투여하고자 하는 연구가 있다. Masaki 등은 canine PTFE graft 모델에서 ReGel이라는 biodegradable

copolymer에 paclitaxel을 섞어 graft 주변으로 국소적으로 주입하였는데 이것을 주입하지 않은 대조군에 비해 neointimal hyperplasia를 효과적으로 억제함을 관찰하였다³⁴⁾.

2. Radiation therapy

Radiation이 neointimal hyperplasia에 효과를 나타내는 기전은 DNA에 손상을 일으켜 SMC, EC, 그리고 macrophage의 증식을 억제하는 것이 알려져 있고^{35, 36)}, radiation에 의해 EC의 apoptosis가 촉진된다는 연구도 있었다³⁷⁾. 임상 연구들을 살펴보면 stent 삽입후 관상동맥내로 1회의 γ -radiation을 조사하고 6개월 뒤 관찰한 결과 stent restenosis를 42% 감소시켰으며³⁸⁾, 관상동맥에 β -radiation을 조사한 일명 PREVENT study에서도 유사한 결과를 발표하여³⁹⁾, 최근에 FDA는 γ 와 β -radiation을 stent restenosis 방지를 위해 사용하도록 공인하였다⁴⁰⁾. 혈액투석 vascular access에 대한 연구를 살펴보면 PTFE graft pig model에 external beam radiation을 조사한 경우 대조군에 비해 graft-vein 문합부의 VNH가 23% 감소됨을 보여주어 radiation의 효과를 증명하였다⁴¹⁾. 그러나 관상동맥에 radiation을 조사한 후 graft-artery 문합부의 neointimal hyperplasia가 47%까지 감소되었다는 연구결과와 비교해 볼 때 효과는 약간 떨어지는 것을 알 수 있는데, 이 차이는 동맥과 정맥의 radiation에 대한 반응의 차이에 기인한다고 생각된다. 연자 등은 세포 배양 연구에서 동맥과 정맥의 SMC에 대한 radiation의 효과를 비교하였는데 radiation이 동맥에 비해 정맥의 SMC의 증식을 덜 억제함을 확인하였다⁴²⁾. 실제로 투석 환자들을 대상으로 radiation 치료를 시행한 경우는 드물며, Cohen 등이 투석환자에게 external beam radiation을 조사한 연구가 있는데 이 연구에서 radiation이 큰 효과를 보지는 못하였다⁴³⁾.

3. Coated stents

최근 몇 년간 neointimal hyperplasia의 예방 및 치료에 있어 가장 큰 발전을 보인 부분이 바로 coated stent이다. 그러나 이에 대한 연구와 실제 임상적인 사용은 주로 관상동맥 질환에 대한 것으로 vascular access에 대한 것은 거의 없다. 약물을 함유하지 않은 단순한 stent를 사용한 경우 시간이 지나면

서 stent내로 재협착이 잘 발생하는데 항 증식성 약물을 함유한 stent의 경우 이러한 약물이 국소적으로 배출되면서 SMC와 EC의 증식을 억제하여 재협착을 방지할 수 있다. 동물연구에서 paclitaxel^{44, 45)}이나 sirolimus^{46, 47)}를 함유한 stent의 사용으로 neointimal hyperplasia를 효과적으로 억제함이 확인되었다. 임상 연구인 RAVEL study에서 sirolimus를 함유한 stent를 사용한 경우 7개월 후에 임상적인 문제가 생겼던 경우가 3%였던 반면, 일반 stent를 사용한 군에서는 27%로 확실한 효과를 입증하였으며⁴⁸⁾ 다른 연구에서도 일반 stent를 사용한 군보다 재협착을 94% 감소시켰다고 보고하였다⁴⁹⁾. 특히 주목할 만한 연구는 sirolimus stent 삽입 후 2년 동안 추적 관찰한 연구가 있는데 2년 후 까지도 neointimal hyperplasia가 훨씬 적음이 관찰되었다⁵⁰⁾. Sirolimus 외에도 paclitaxel이나 tacrolimus-coated stent가 임상연구 중이다.

투석환자에 대한 연구로는 vascular access에 angioplasty 후 일반 stent를 삽입하였으나 효과가 없었으며^{51, 52)}, 항 증식성 약제를 함유한 stent의 사용에 대해서는 아직 연구가 없는 상태이다.

4. Gene therapy

유전자의 delivery technique이 안전하고 효과적임이 입증된다면 이 분야에 대한 연구도 더 발전할 것으로 생각된다. 현재까지는 experimental angioplasty model에서 nitric oxide synthase, cyclin-dependent kinase inhibitor, retinoblastoma protein, hepatocyte growth factor 등의 gene transfer에 대한 연구들이 있다.

Conclusion

지난 몇 년간 혈액투석 vascular access dysfunction에 대한 많은 연구가 있었다. VNH의 생성을 효과적으로 억제시킬 수 있다면 환자들의 이환율과 이로 인한 막대한 비용을 절감할 수 있으므로 이 문제가 임상적으로 얼마나 중요한지에 대한 인식이 꼭 필요하다. 최근의 많은 연구로 현재 VNH의 pathology와 pathogenesis에 대해서는 꽤 밝혀진 상태이고, 이의 연구를 위한 여러 동물 모델도 확립된 상태이다. 현재까지 VNH의 생성을 억제하는 가장 효과적인 단일 치료법은 개발되지 못하였으나 최근의 연구의 방

향은 전신적인 영향이 없는 국소적인 치료 쪽으로 연구들이 진행되고 있으며 향후 효과적인 방법들의 개발이 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) USRDS : United States Renal Data System Annual Report. Minneapolis, United States Renal Data System, 2000
- 2) Feldman HI, Wasswestein A : Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* **7** : 523-535, 1996
- 3) 대한신장학회 : 우리나라 신대체요법의 현황-인산기념동록사업 1996-. *대한신장학회지* **16**(suppl 2) : S1-S15, 1997
- 4) Schwab SJ, Harrington JT, Singh A, Roher R, Shohaib SA, Perrone RD, et al. : Vascular access for hemodialysis. *Kidney Int* **55**:2078-2090, 1999
- 5) Beathard GA, Arnold P, Jackson J, Litchfield T, and physician operators forum of RMS lifeline : *Kidney Int* **64**:1487-1494, 2003
- 6) Beathard GA : The treatment of vascular access dysfunction : A nephrologist's view and experience. *Adv Ren Replace Ther* **1**:131-147, 1994
- 7) Chen C, Ku DN, Kikeri D, Lumsden AB : Tenascin : A potential role in human arteriovenous PTFE graft failure. *J Seug Res* **60**:409-416, 1996
- 8) Rekhter M, Nicholls S, Ferguson M, Gordon D : Cell proliferation in human arteriovenous fistulae used for hemodialysis. *Arterioscler Thromb* **13** : 609-617, 1993
- 9) Swedberg SH, Brown BG, Sigley R, Wight TN, Gordon D, Nicholls SC : Intimal fibromuscular hyperplasia at the venous anastomosis of PTFE grafts in hemodialysis patients. Clinical, immunocytochemical, light and electron microscopic assessment. *Circulation* **80**:1726-1736, 1989
- 10) Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, Nanayakkara N, Heffelfinger SC : Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int* **59** : 2325-2334, 2001
- 11) Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation* **102**:1697-1702, 2000
- 12) Abbott WM : Aortofemoral bypass for atherosclerotic aortoiliac occlusive disease; in Ernst CB (ed) : Current Therapy in Vascular Surgery. St Louis, Mosby Year Book, 1995, p355
- 13) Dalman RL : Infringuinal revascularization procedures; in Porter JM (ed) : Basic Data Underlying Clinical Decision-making in Vascular Surgery. St Louis, Quality Medical Publishing, 1994, p141
- 14) Beathard GA : Mechanical versus pharmacomechanical thrombolysis for the treatment of thrombosed dialysis access grafts. *Kidney Int* **45** : 1401-1406, 1994
- 15) Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, Narayana A, Desai P, Melhem M, Duncan H, Heffelfinger SC : Hemodialysis vascular access dysfunction : from pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* **21**:99-110, 2003
- 16) Gnasso A, Irace C, Carallo C, De Franceschi MS, Motti C, Mattioli PL, et al. : In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. *Stroke* **28**:993-998, 1997
- 17) Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A, Luong L, Bertrand M, Amouyel P : The 5A6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP3) gene as a risk factor for restenosis. *Eur Heart J* **23**:692-694, 2002
- 18) Isbir CS, Akgun S, Yilmaz H, Civelek A, Ak K, Tekeli A, Agachan B, Cobanoglu A : Is there a role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in the failure of arteriovenous femoral shunts for hemodialysis. *An Vasc Surg* **15**:443-446, 2001
- 19) Nakamura Y, Zhao H, Yutani C, Imakita M, Ishibashi-Ueda H : Morphometric and histologic assessment of remodeling associated with restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cardiology* **90**:115-121, 1998
- 20) Keren G : Compensatory enlargement, remodeling, and restenosis. *Adv Exp Med Biol* **430**:187-196, 1997
- 21) Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, Sangiorgi G, Holmes DR Jr : Artery size, neointima and remodeling : Time for some standards. *J Am Coll Cardiol* **32**:2087-2094, 1998
- 22) Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhiya T, et al. : Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* **8** : 403-409, 2002
- 23) Bayes-Genis A, Campbell JH, Carlson PJ, Holmes DR Jr, Schwartz RS : Macrophages, myofibroblasts and neointimal hyperplasia after coronary artery injury and repair. *Artherosclerosis* **163** : 89-98, 2002
- 24) Fingerle J, Muller RM, Kuhn H, Pech M, Baumgartner HR : Mechanism of inhibition of neointi-

- mal formation by the angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril. A study in balloon catheter-injured rat carotid arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **15**:1945-1950, 1995
- 25) Varty K, Allen KE, Jones L, Sayers RD, Bell PR, London NJ: Influence of losartan, an angiotensin receptor antagonist, on neointimal proliferation in cultured human saphenous vein. *Br J Surg* **81**:819-822, 1994
- 26) Huang P, Hawthorne WJ, Peng A, Angeli GL, Medbury HJ, Fletcher JP: Calcium channel antagonist verapamil inhibits neointimal formation and enhances apoptosis in a vascular graft model. *Am J Surg* **181**:492-498, 2001
- 27) Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM: Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* **85**:962-968, 2000
- 28) Komukai M, Wajima YS, Tashiro J, Shinomiya M, Saito Y, Morisaki N: Carvastatin suppresses intimal thickening of rabbit carotid artery after balloon catheter injury probably through the inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Scand J Clin Lab Invest* **59**:159-166, 1999
- 29) Gregory CR, Huang X, Pratt RE, Dzau VJ, Shorthouse R, Billingham ME, et al.: Treatment with rapamycin and mycophenolic acid reduces arterial intimal thickening produced by mechanical injury and allows endothelial replacement. *Transplantation* **59**:655-661, 1995
- 30) Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al.: Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* **99**:2164-2170, 1999
- 31) Masaki T, Kamerath CD, Kim SJ, Leypoldt JK, Mohammad SF, Cheung AK: In vitro pharmacological inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation for the prevention of hemodialysis vascular access stenosis. *Blood Purif* **22**:307-312, 2004
- 32) Kim SJ, Masaki T, Leypoldt JK, Kamerath CD, Mohammad SF, Cheung AK: Arterial and venous smooth-muscle cells differ in their responses to antiproliferative drugs. *J Lab Clin Med* 2004; In press
- 33) Gradzki R, Dhingra RK, Port FK, Roys E, Weitzel WF, Messana JM: Use of ACE inhibitors is associated with prolonged survival of arteriovenous grafts. *Am J Kidney Dis* **38**:1240-1244, 2001
- 34) Masaki T, Rathi R, Zentner G, Leypoldt JK, Mohammad SF, Burns GL, Li L, Zhuplatov S, Chirananthavat T, Kim SJ, Kern S, Holman H, Kim SW, Cheung AK: Inhibition of neointimal hyperplasia in vascular grafts by sustained perivascular delivery of paclitaxel. *Kidney Int* 2004; 66 In Press
- 35) Rubin P, Williams JP, Riggs PN, Bartos S, Sarac T, Pomerantz R, et al.: Cellular and molecular mechanisms of radiation inhibition of restenosis. I. Role of the macrophage and platelet-derived growth factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40**:929-941, 1998
- 36) Fareh J, Martel R, Kermani P, Lecture G: Cellular effects of beta-particle delivery on vascular smooth muscle cells and endothelial cells. A dose-response study. *Circulation* **99**:1477-1484, 1999
- 37) Haimovitz-Friedman A: Signaling in the radiation response of endothelial cells; in Rubin DB (ed): *The Radiation Biology of the Vascular Endothelium*. Boston, CRC Press 1988, pp101-127
- 38) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al.: Localized intracoronary γ -radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Eng J Med* **344**:250-256, 2001
- 39) Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, et al.: Inhibition of restenosis with β -emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT). *Circulation* **102**:951-958, 2000
- 40) Sapirstein W, Zuckerman B, Dillard J: FDA approval of coronary-artery brachytherapy. *N Engl J Med* **344**:297-299, 2001
- 41) Kelly BS, Narayana A, Heffelfinger SC, Denman D, Miller MA, et al.: External beam radiation attenuates venous neointimal hyperplasia in a pig model of arteriovenous polytetrafluoroethylene (PTFE) graft stenosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54**:263-269, 2002
- 42) Kim SJ, Masaki T, Rowley R, Leypoldt JK, Mohammad SF, Cheung AK: Different responses by cultured aortic and venous smooth muscle cells to radiation. *J Lab Clin Med* 2004; submitted
- 43) Cohen GS, Freeman H, Ringold MA, Putnam SG, Ball DS, Silverman C, Schulman G: External beam irradiation as an adjunctive treatment in failing dialysis shunts. *J Vasc Interv Radiol* **11**:321-326, 2000
- 44) Drachman DE, Edelman ER, Seifert P, Groothuis

- AR, Bornstein DA, Kamath KR, et al.: Neointimal thickening after stent delivery of paclitaxel: Change in composition and arrest of growth over six months. *J Am Coll Cardiol* **36**:2325-2332, 2000
- 45) Hong MK, Kornowski R, Bramwell O, Ragheb AO, Leon MB: Paclitaxel-coated Gianturco-Roubin (GR II) stents reduce neointimal hyperplasia in a porcine coronary in-stent restenosis model. *Coron Artery Dis* **12**:513-515, 2001
- 46) Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, Bailey LR, Llanos G, Wilensky R, et al.: Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation* **104**:1188-1193, 2001
- 47) Marx SO, Marks AR: Bench to bedside: The development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* **104**:852-855, 2001
- 48) 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, RAVEL Study Group: A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* **346**:1773-1780, 2002
- 49) Cordis: Preliminary results of a large scale US study support excellent results with Cordis Cypher sirolimus-eluting stent. *Cordis*, 2002
- 50) Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, Tanabe K, Regar E, et al.: Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: Long-term (up to 2 years) clinical, angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* **106**:1610-1613, 2002
- 51) Hoffer EK, Sultan S, Herskowitz MM, Danitels ID, Sclafani SJ: Prospective randomized trial of a metallic intravascular stent in hemodialysis graft maintenance. *J Vasc Interv Radiol* **8**:965-973, 1997
- 52) Beathard GA: Gianturco self-expanding stent in the treatment of stenosis in dialysis access grafts. *Kidney Int* **43**:872-877, 1993