

Impacto dos Balões de Eluição de Paclitaxel Comparados a Stents Farmacológicos de Segunda Geração para Reestenose Intra-Stent em uma População com Síndrome Coronária Aguda Primária

Impact of Paclitaxel-Eluting Balloons Compared to Second-Generation Drug-Eluting Stents for of In-Stent Restenosis in a Primarily Acute Coronary Syndrome Population

Guillaume Marquis-Gravel, Alexis Matteau, Brian J Potter, François Gobeil, Nicolas Noiseux, Louis-Mathieu Stevens, Samer Mansour

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Resumo

Fundamento: O papel de balões farmacológicos (BFs) no tratamento de reestenose intra-stent (RIS) não está bem definido, particularmente em na síndrome coronária aguda (SCA).

Objetivo: Comparar desfechos clínicos do uso de BF com stents farmacológicos (SFs) de segunda geração no tratamento de RIS em uma população real com alta prevalência de SCA.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes consecutivos com RIS tratados com um BF comparados a pacientes tratados com SF de segunda geração. O desfecho primário incluiu eventos cardiovasculares adversos importantes (morte por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal, e revascularização da lesão alvo). As comparações foram realizadas pelo modelo proporcional de riscos de Cox ajustado e análise de Kaplan-Meier com log-rank.

Resultados: A coorte incluiu 91 pacientes tratados com BF e 89 pacientes tratados com um SF (75% com SCA). O tempo mediano de acompanhamento foi de 26 meses. Eventos cardiovasculares adversos importantes ocorreram em 33 pacientes (36%) no grupo BF, e em 17 (19%) no grupo SF (p log-rank = 0,02). Após ajuste multivariado, não houve diferença significativa entre os grupos (HR para BF = 1,45 [IC95%: 0,75-2,83]; p = 0,27). As taxas de mortalidade de 1 ano foram 11% com BF, e 3% com SF (p = 0,04; HR ajustado = 2,85 [IC95%: 0,98-8,32; p = 0,06).

Conclusão: Em uma população com alta prevalência de SCA, observou-se um aumento não significativo nas taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes com o uso de BF comparado ao uso de SF de segunda geração para o tratamento de RIS, principalmente pelo aumento na taxa de mortalidade. É necessário um ensaio clínico controlado, randomizado, com poder estatístico adequado para confirmar esses achados. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):277-283)

Palavras-chave: Angioplastia com Balão; Stents Farmacológicos; Paclitaxel; Reestenose Coronária; Síndrome Coronariana Aguda.

Abstract

Background: The place of drug-eluting balloons (DEB) in the treatment of in-stent restenosis (ISR) is not well-defined, particularly in a population of all-comers with acute coronary syndromes (ACS).

Objective: Compare the clinical outcomes of DEB with second-generation drug-eluting stents (DES) for the treatment of ISR in a real-world population with a high proportion of ACS.

Methods: A retrospective analysis of consecutive patients with ISR treated with a DEB compared to patients treated with a second-generation DES was performed. The primary endpoint was a composite of major adverse cardiovascular events (MACE: all-cause death, non-fatal myocardial infarction, and target lesion revascularization). Comparisons were performed using Cox proportional hazards multivariate adjustment and Kaplan-Meier analysis with log-rank.

Results: The cohort included 91 patients treated with a DEB and 89 patients treated with a DES (74% ACS). Median follow-up was 26 months. MACE occurred in 33 patients (36%) in the DEB group, compared to 17 patients (19%) in the DES group (p log-rank = 0.02). After multivariate adjustment, there was no significant difference between the groups (HR for DEB = 1.45 [95%CI: 0.75-2.83]; p = 0.27). Mortality rates at 1 year were 11% with DEB, and 3% with DES (p = 0.04; adjusted HR = 2.85 [95%CI: 0.98-8.32]; p = 0.06).

Conclusion: In a population with a high proportion of ACS, a non-significant numerical signal towards increased rates of MACE with DEB compared to second-generation DES for the treatment of ISR was observed, mainly driven by a higher mortality rate. An adequately-powered randomized controlled trial is necessary to confirm these findings. (Arq Bras Cardiol. 2017; 109(4):277-283)

Keywords: Angioplasty, Balloon; Drug-Eluting Stents; Paclitaxel; Coronary Restenosis; Acute Coronary Syndrome.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Guillaume Marquis-Gravel •

5000, Bélanger. H1T1C8, Montreal

E-mail: guillaume.marquis.gravel@umontreal.ca

Artigo recebido em 12/12/2016, revisado em 30/05/2017, aceito em 30/05/2017

DOI: 10.5935/abc.20170142

Introdução

Stents farmacológicos (SFs) são considerados padrões na intervenção coronária percutânea para o tratamento de lesões de diferentes complexidades,^{1,2} indicações de revascularização,³⁻⁶ e categorias de pacientes.⁷ O tratamento com reestenose intra-stent (RIS) utilizando SFs tem melhor resultado em comparação aos stents metálicos (SMs) e angioplastia com balão.⁸⁻¹⁰ No entanto, não se sabe ao certo o impacto em longo prazo de se utilizar várias camadas de metal nas artérias coronárias.¹¹ Além disso, o uso de SFs requer terapia antiplaquetária dupla (TAPD), o que aumenta significativamente o risco de sangramento, especialmente em pacientes que requerem anticoagulação oral concomitante.¹² Finalmente, apesar de baixas taxas atuais, a trombose de stent consiste ainda em um evento adverso potencial desastroso após a implantação do SF.^{13,14}

Balões farmacológicos (BFs) são uma alternativa para a revascularização que evita o risco de trombose associado com a implantação de stent, e reduz o risco de reestenose associada com a angioplastia convencional com balão e SMs. O uso de um BF para o tratamento da RIS tem um forte padrão de custo-efetividade de um ano quando comparado ao SF, principalmente devido à redução nos custos associados à TAPD.¹⁵ Estudos anteriores sugeriram que não é necessária a liberação de medicamentos por meio de um stent para se prevenir RIS recorrente.^{16,17} Ainda, ensaios randomizados comparando balões de eluição de paclitaxel com SFs para o tratamento de RIS apresentaram resultados conflitantes em relação aos resultados angiográficos.¹⁸⁻²³ Tais estudos avaliaram resultados clínicos após o uso de SFs após RIS como um desfecho secundário, principalmente em pacientes com doença arterial coronariana estável, e utilizando principalmente SFs de primeira geração como terapia padrão para comparação. O objetivo deste estudo foi, assim, comparar o BF com o SF em termos de desfechos clínicos para o tratamento de RIS em uma população constituída majoritariamente de pacientes com síndrome coronária aguda (SCA).

Métodos

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, comparando pacientes consecutivos que se submeteram ao tratamento de RIS usando um balão de eluição de paclitaxel (Pantera Lux™, Biotronik, Berlim, Alemanha) a uma amostra randomizada de pacientes tratados com SF de segunda geração, que constituiu o grupo controle (1:1) entre dezembro de 2009 e novembro de 2012 no Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), um hospital escola terciário no Canadá. A escolha de se utilizar BF ou SF foi feita a critério do cirurgião. A duração da TAPD baseou-se nas recomendações atuais para a indicação específica de revascularização. A TAPD foi prescrita por um mínimo de 3 meses após angioplastia com BF eletiva. O seguimento da angioplastia coronária foi realizado clinicamente. Os dados foram obtidos de registros médicos eletrônicos e impressos, complementados por entrevista por telefone. As angiografias coronárias foram revisadas por um único pesquisador.

O desfecho primário foi composto por uma combinação de eventos cardiovasculares adversos importantes, incluindo morte por qualquer causa, infarto do miocárdio não fatal, e

revascularização da lesão alvo no último dia de acompanhamento. Desfechos secundários incluíram trombose no dispositivo, e os componentes individuais do desfecho primário.

Os desfechos foram definidos seguindo-se as definições estabelecidas pelo *Academic Research Consortium*.²⁴ O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição, em acordo com a Declaração de Helsinki, e foi obtida a dispensa do consentimento. O estudo foi realizado de acordo com as recomendações do STROBE.²⁵

Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (25-75%). As variáveis categóricas foram expressas em proporções. As comparações das características basais entre os grupos foram realizadas pelo teste chi-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, e o teste de Kruskal-Wallis foi usado para as variáveis contínuas. Uma comparação não ajustada entre os grupos SF e BF foi realizada pelo teste de log-rank.

Um ano sem eventos cardiovasculares adversos importantes ou mortalidade foi comparado entre os grupos pelo teste do chi-quadrado de Pearson. A ausência de eventos cardiovasculares adversos importantes foi ilustrada por curvas de Kaplan-Meier. O modelo de regressão de Cox foi usado para avaliar o impacto do BF sobre os desfechos primários e secundários. As covariáveis incluídas no modelo multivariado basearam-se em uma combinação da seleção *stepwise backward* para identificar fatores de risco independentes para os eventos cardiovasculares adversos na coorte, e um conhecimento prévio dos preditores desses eventos (com inclusão dessas variáveis sendo ao modelo). A fim de se limitar o sobreajuste, a razão entre eventos e covariáveis foi mantida em um mínimo de 10. A partir das características basais e do procedimento, o processo de seleção *stepwise* foi usado com um critério de entrada e de permanência de 0,20 e 0,05, respectivamente. As análises de interação foram realizadas adicionando-se um termo de interação no mesmo modelo multivariado de Cox para avaliar a relação entre BF e eventos cardiovasculares adversos importantes nos seguintes subgrupos: comprimento (≥ 20 mm ou < 20 mm) e diâmetro (≥ 3 mm ou < 3 mm) de BF/SF, e indicação de revascularização (SCA ou angina estável). No grupo BF, as taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes após tratamento de reestenose intra-SF e intra-SM foram comparadas usando o mesmo modelo multivariado como uma análise exploratória. Ao longo do estudo, um $p < 0,05$ bicaudal foi adotado como estatisticamente significativo. Análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS® Statistics 20.0 (IBM®, Armonk, NY).

Resultados

De dezembro de 2009 a novembro de 2012, os BFs foram usados em 100 pacientes, dos quais 91 (91%) possuíam dados de acompanhamento e foram incluídos nas análises. O grupo SF incluiu 89 pacientes tratados com 6 stents de liberação de zotarolimus (5 Endeavor® e 1 Resolute Integrity®, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, EUA) e 94 stents de everolimus (93 Xience V™, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EUA; 1 Promus Element™, Boston Scientific, Natick, MA, EUA).

O tempo mediano de seguimento foi de 24 meses (intervalo interquartil: 15-32 meses) no grupo BF e 27 meses (intervalo interquartil: 20-33 meses) no grupo SF. As características basais de ambos os grupos estão apresentadas na Tabela 1. A SCA foi indicação de revascularização em 65 pacientes (71%) no grupo BF e em 69 pacientes (78%) no grupo SF ($p = 0,35$) (coorte total: 134 pacientes, 74%). Os dados do procedimento estão descritos na Tabela 2. Houve mais lesões focais e menos lesões oclusivas no grupo BF em comparação ao grupo SF ($p = 0,05$). Revascularização intra-SF (em comparação à revascularização intra-SM) foi mais frequente no grupo BF ($p = 0,01$). O preparo da lesão usando um balão com lâminas (*cutting balloon*) foi mais frequente no grupo BF (19% versus 2%; $p < 0,001$), e a pressão de inflação máxima foi mais alta no grupo BF (mediana: 16 atm versus 14 atm; $p = 0,03$).

O desfecho primário ocorreu em 33 pacientes (36%) no grupo BF, comparado a 17 pacientes no grupo SF (p log-rank não ajustado = 0,02). No período de um ano, eventos cardiovasculares adversos importantes ocorreram em 18 (23%) e 10 (12%) pacientes nos grupos BF e SF, respectivamente ($p = 0,06$, teste do chi-quadrado de Pearson). Ausência de eventos cardiovasculares adversos no seguimento está ilustrada na Figura 1. As covariáveis incluídas no modelo multivariado final foram idade, índice de massa corporal, diabetes, doença renal crônica grau $\geq 3^{\text{a}}$ (definida como *clearance* de creatinina < 60 mL/min de acordo com a fórmula Cockcroft-Gault), e SCA (versus angina estável) como indicação de revascularização. Após ajuste multivariado, não foi observada diferença nas taxas de eventos cardíacos adversos importantes entre os grupos [HR ajustado para BF = 1,45 (IC95%: 0,75-2,83); $p = 0,27$] (Figura 2). Os desfechos secundários são apresentados na Tabela 3. Dois óbitos intra-hospitalares ocorreram em cada grupo. As taxas de mortalidade em um ano foram de 11% (10 pacientes) e 3% (3 pacientes), nos grupos BF e SF, respectivamente

($p = 0,04$ chi-quadrado de Pearson). Apesar de numericamente mais alta no grupo BF, a mortalidade por todas as causas no acompanhamento (23% versus 7%) não foi significativamente diferente após o ajuste multivariado (HR ajustado = 2,85/ $p = 0,06$). Taxas de revascularização da lesão alvo de um ano foram 6% (5 pacientes) e 5% (4 pacientes), respectivamente ($p=0,75$, chi quadrado de Pearson). No grupo BF, não houve diferença significativa entre RIS-SM e RIS-SF [HR ajustado = 0,90 (IC95%: 0.37-2.20, $p = 0,82$), em termos de eventos cardiovasculares adversos importantes.

Não houve mudança do efeito do BF sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos importantes para diâmetro BF/SF (< 3 mm versus ≥ 3 mm) ($p = 0,92$ para interação), comprimento BF/SF (< 20 mm versus ≥ 20 mm) ($p = 0,77$ para interação) ou SCA como indicação para revascularização ($p = 0,45$ para interação).

Discussão

No presente estudo, na avaliação de desfechos clínicos em uma população com SCA, observamos que a RIS tratada com balão de eluição de paclitaxel, comparada com SF de segunda geração, além de não mostrar uma diferença significativa na taxa global de eventos cardiovasculares adversos após ajuste, pode estar associada com taxa de mortalidade por todas as causas mais elevada. Este estudo foi delineado como uma análise exploratória de uma população real, e não é capaz de provar a superioridade clínica ou a não inferioridade do BF comparado ao SF para RIS. Dada a escassez de dados sobre desfechos clínicos do BF em comparação à prática atual padrão para essa indicação, nós procuramos contribuir à literatura atual fornecendo dados clínicos comparativos sobre o uso de BF e SF de segunda geração em uma situação real. Pontos fortes da análise incluem uma ampla coorte, a

Tabela 1 – Características basais

	Balão de eluição de medicamento (n = 91)	Stent de eluição de medicamento (n = 89)	Valor de p
Idade (anos)	66 (59-71)	66 (56-74)	0,89
Mulheres	21 (23%)	24 (27%)	0,55
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28 (26-34)	27 (24-30)	0,01
Diabetes	43 (47%)	33 (39%)	0,29
Hipertensão	80 (89%)	72 (84%)	0,32
Dislipidemia	86 (97%)	81 (93%)	0,29
Infarto prévio /AIT	11 (13%)	11 (13%)	0,95
Doença renal crônica	22 (28%)	26 (33%)	0,46
CABG prévio	26 (29%)	17 (20%)	0,14
Indicação			0,37
Angina estável	26 (29%)	20 (23%)	
Angina instável	36 (40%)	37 (42%)	
NSTEMI	26 (29%)	24 (27%)	
STEMI	3 (3%)	8 (9%)	

AIT: ataque isquêmico transitório; CABG: cirurgia de bypass da artéria coronária; NSTEMI: infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; STEMI: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

Tabela 2 – Características do procedimento

	Balão de eluição de medicamento (n = 91)	Stent de eluição de medicamento (n = 89)	Valor de p
Local de acesso			0,64
Radial	55 (60%)	59 (67%)	
Femoral	34 (37%)	28 (32%)	
Radial + femoral	1 (1%)	0 (0%)	
Braquial	1 (1%)	1 (1%)	
Região coronária			0,31
Artéria coronária esquerda	3 (3%)	4 (5%)	
Coronária esquerda descendente	28 (31%)	29 (33%)	
Artéria circunflexa	27 (30%)	16 (18%)	
Artéria coronária direita	33 (36%)	40 (45%)	
RIS-S	55 (66%)	28 (42%)	0,01
RIS Intra-CABG	10 (11%)	8 (9%)	0,66
Padrão da RIS			0,01
Focal	52 (61%)	40 (46%)	
Difusa	26 (31%)	25 (29%)	
Proliferativa	4 (5%)	4 (5%)	
Oclusiva	3 (4%)	18 (21%)	
Procedimentos adjuntos			
Aterectomia rotacional	0 (0%)	1 (1%)	0,33
Trombectomia	3 (3%)	7 (8%)	0,18
Balão com lâminas (<i>cutting balloon</i>)	17 (20%)	2 (2%)	< 0,01
Diâmetro balão/ <i>stent</i> (mm)	3.00 (3.00-3.50)	3.00 (2.75-3.50)	0,61
Comprimento balão/ <i>stent</i> (mm)	20 (20-30)	28 (18-30)	< 0,01
Pressão de inflação máxima (atm)	16 (12-19)	14 (12-16)	0,03

SF: *stent farmacológico*; RIS: *reestenose intra-stent*; CABG: *cirurgia de bypass da artéria coronária*

maioria com SCA, e uso de SF de segunda geração como comparativo, ambos refletindo uma prática clínica atual mais precisa em comparação a estudos prévios.^{18,19,21} Os resultados do presente estudo são relevantes para a otimização no cuidado do paciente, uma vez que ainda existe preocupação sobre o uso de SF para o tratamento de RIS, apesar de sua eficácia comprovada em curto prazo.

A eficácia angiográfica do BF em comparação ao SF de primeira geração foi previamente demonstrada.¹⁸⁻²¹ Contudo, o ensaio clínico randomizado RIBS IV mostrou que *stents* de everolimus estavam associados com melhores resultados angiográficos em comparação ao BF SeQuant® Please para o tratamento de RIS-SF.²² Em estudos sobre RIS-SF, os eventos clínicos foram relatados como desfechos secundários. Além disso, somente uma minoria dos pacientes apresentaram SCA nesses estudos, e nenhum deles incluiu pacientes com infarto agudo do miocárdio. No ensaio ISAR-DESIRE-3, as taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes (23,5%) no grupo BF em um ano foram comparáveis às taxas em nossa coorte (23%).²⁰ No presente estudo, a taxa de mortalidade no grupo BF em um ano

(11%) foi maior que no estudo ensaio ISAR-DESIRE-3 (2,2%), sugerindo a possibilidade de nossa coorte haver representado uma população em maior risco. Tal hipótese é reforçada pelo aumento em quatro vezes nas taxas de SCA em nossa coorte (77%) comparada ao estudo ISAR-DESIRE-3. No estudo PEPCAD-II, diferente de nossos achados, houve uma forte tendência a baixas taxas de eventos cardiovasculares adversos importantes no grupo BF em comparação ao *stent* de paclitaxel (9% versus 22%, respectivamente; $p = 0,08$).²¹ No entanto, nesse estudo, além de o grupo BF ter sido comparado a SF de primeira geração, houve somente 5 mortes, sugerindo, mais uma vez, uma população em menor risco que a população em nosso estudo.²¹ Em estudos prévios (exceto para RIBS IV), foi utilizado SF de primeira geração como comparativo, o que pode explicar ao menos em parte, por que a inferioridade do BF indicada em nossos achados não ter sido observada em estudos anteriores.^{18,19,21,23} Pacientes com SCA podem ainda beneficiarem-se mais de SF de segunda geração que BF para o tratamento de RIS, uma vez que o meio pró-trombótico e inflamatório local e sistêmico da SCA pode não ser adequado para o uso de BF; mas essa hipótese precisa ser confirmada.

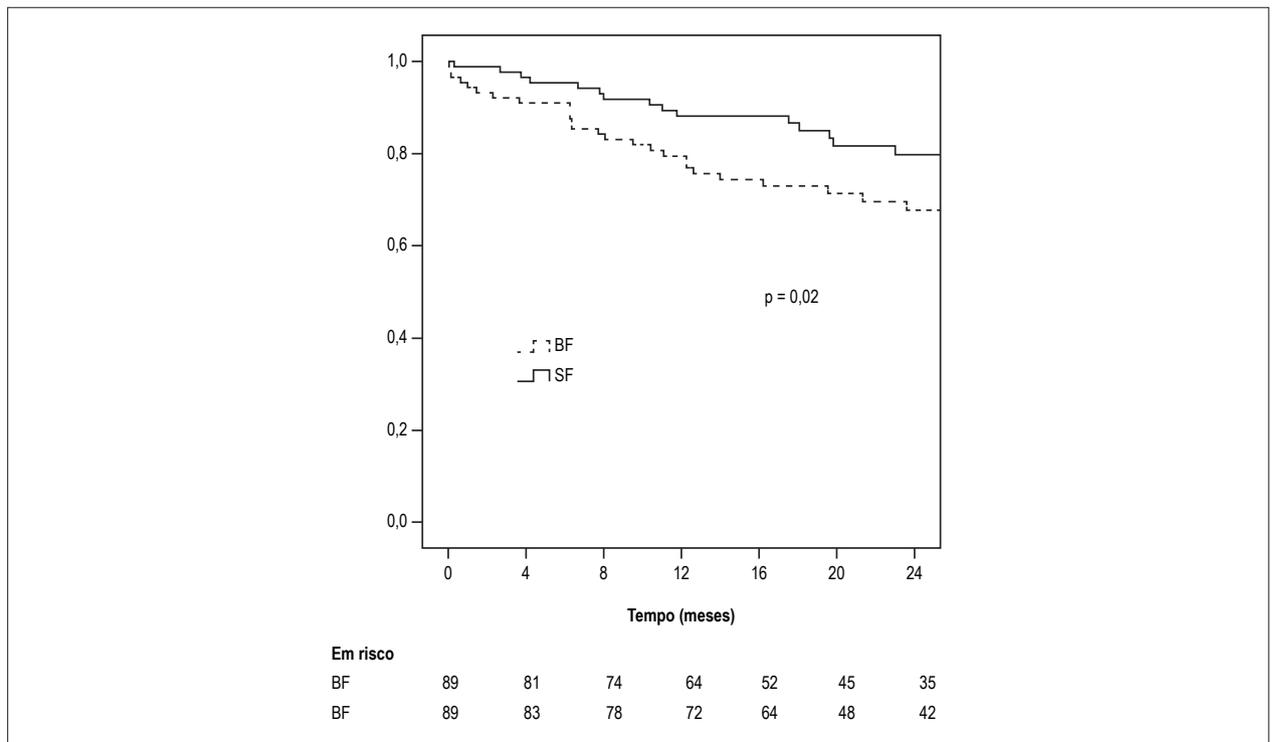


Figura 1 – Tempo livre não ajustado de eventos cardiovasculares adversos importantes. BF: balão farmacológico; SF: stent farmacológico.

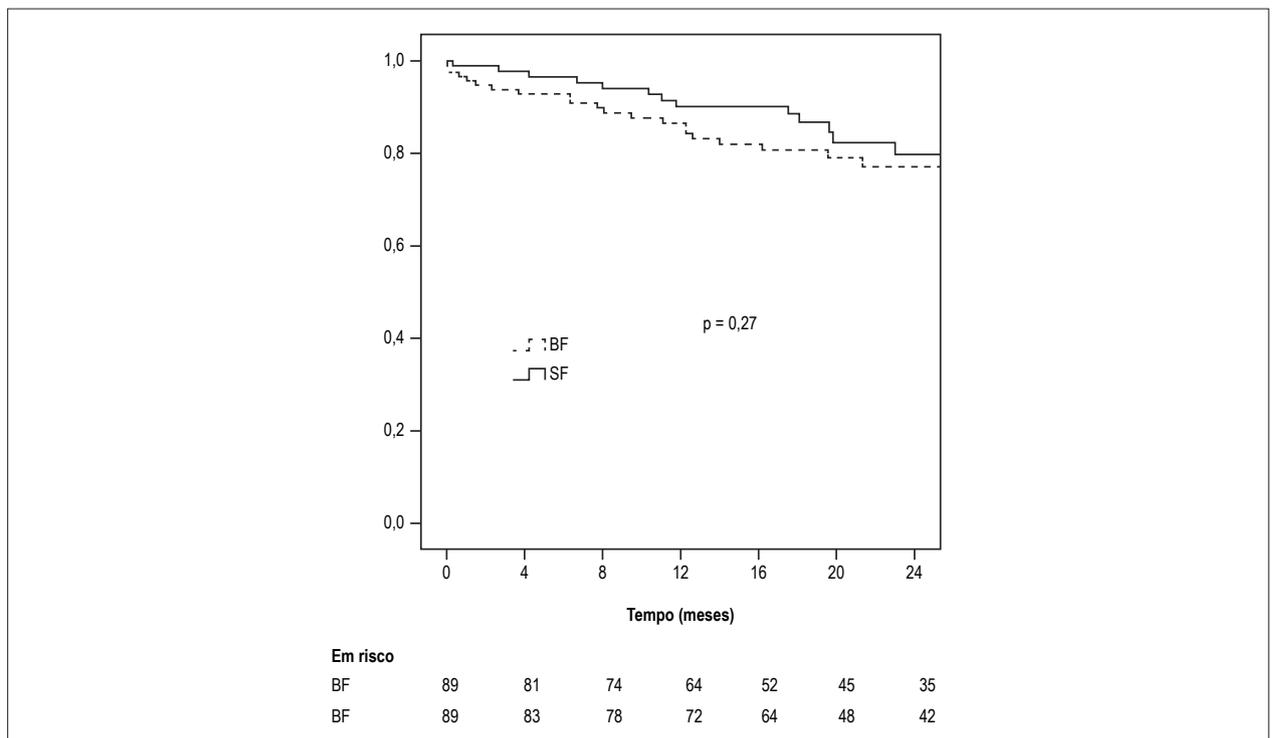


Figura 2 – Análise dos eventos cardiovasculares adversos importantes pelo modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado. BF: balão farmacológico; SF: stent farmacológico.

Tabela 3 – Desfechos primários e secundários após tratamento com reestenose intra-stent

	Balão de eluição de medicamento (n = 91)	Stent de eluição de medicamento (n = 89)	Hazards ratio* ajustado (intervalo de confiança de 95%)	Valor de p
Eventos cardiovasculares adversos importantes [#]	36%	19%	1,45 (0,75-2,83)	0,27
Morte por todas as causas	23%	7%	2,85 (0,98-8,32)	0,06
Infarto do miocárdio não fatal	9%	6%	1,40 (0,43-4,6)	0,58
Revascularização da lesão alvo	10%	8%	1,29 (0,44-3,76)	0,64
Reestenose binária	13%	9%	1,03 (0,37-2,88)	0,95
Trombose na lesão	1%	0%	78,96 (N/A)	0,67
Revascularização por todas as causas	24%	16%	1,23 (0,57-2,63)	0,60

*Modelo de riscos proporcionais de Cox ajustado, incluindo idade, índice de massa corporal, diabetes, doença renal crônica, e síndrome coronária aguda como indicação de revascularização.

Limitações da presente análise incluem a não randomização, a realização do estudo em um único centro, e o delineamento retrospectivo. É provável a ocorrência de vieses e, enquanto que o modelo multivariado parece ter controlado os fatores de confusão conhecidos, ainda podem ter restado fatores de confusão não medidos. Além disso, o poder do modelo ainda não foi adequadamente testado para detectar diferenças em desfechos clínicos raros, como no caso de trombose em dispositivos. No entanto, o tamanho da amostra deste estudo foi similar a de estudos clínicos anteriores sobre BF no tratamento de RIS.^{16-19,21,23} Ainda, nossa análise não incluiu informações sobre a duração da TAPD após a angioplastia com RIS. Estudos futuros devem abordar a eficácia do BF na SCA, e definir a prática clínica em relação à TAPD após BF, uma vez que a duração da TAPD e seus custos e complicações associados podem ser fatores determinantes na equipolência terapêutica entre o uso de BF e SF.

Conclusão

O presente estudo mostrou que, em uma população com alta prevalência de SCA, um aumento numérico não significativo nos eventos cardiovasculares adversos importantes foi observado com o uso de BF no tratamento de RIS em comparação a SB de segunda geração. Tal resultado foi observado mediante uma tendência preocupante de maior

mortalidade com o uso de BF. É fundamental a confirmação desses resultados por meio de um ensaio clínico randomizado em uma população com SCA, com poder estatístico adequado, para esclarecer o papel do BF na cardiologia intervencionista.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Marquis-Gravel G, Matteau A, Potter BJ, Mansour S; Obtenção de dados: Marquis-Gravel G; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marquis-Gravel G, Matteau A, Potter BJ, Gobeil F, Noiseux N, Louis-Mathieu S, Mansour S; Análise estatística: Marquis-Gravel G, Potter BJ, Mansour S; Redação do manuscrito: Marquis-Gravel G, Mansour S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Dawkins K, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al; TAXUS VI Investigators. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation*. 2005;112(21):3306-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552190.
- Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al; C-SIRIUS Investigators. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1110-5. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.024.
- Stone G, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al; TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;350(3):221-31. doi: 10.1056/NEJMoa032441.
- Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Räber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(8):977-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehs036.
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D, et al; TYPHOON Investigators. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1093-104. doi: 10.1056/NEJMoa062006.

6. DeBruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991-1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361.
7. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):643-56. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.045.
8. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, et al; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty on patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2152-60. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.078
9. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Fernandez C, Escaned J, Bañuelos C, et al; Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stent Implantation (RIBS-I) and Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) Investigators. Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with in-stent restenosis: results of a pooled analysis of two randomized studies. *Cath Cardiovasc Interv.* 2008;72(4):459-67. doi: 10.1002/ccd.21694.
10. Kastrati A, Mehili J, vonBeckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, et al; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(2):165-71. doi: 10.1001/jama.293.2.165.
11. Alfonso F, García J, Pérez-Vizcayno MJ, Hernando L, Hernandez R, Escaned J, et al. New stent implantation for recurrences after stenting for in-stent restenosis. Implication of a third metal layer in human coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(11):1036-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.082.
12. Dewilde W, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381(9872):1107-15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
13. Palmerini T, Kirtane AJ, Serruys PW, Smits PC, Kedhi E, Kereiakes D, et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):357-64. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967083.
14. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293(17):2126-30. doi: 10.1001/jama.293.17.2126.
15. Bonaventura K, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Kleber FX, et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(7):573-84. doi: 10.1007/s00392-012-0428-2.
16. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(3):323-30. doi: 10.1016/j.jcin.2012.01.008.
17. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2113-24. doi: 10.1056/NEJMoa061254.
18. Byrne R, Neumann FJ, Mehilli J, Píniek S, Wolff B, Tiroch K, et al; ISAR-DESIRE 3 investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;381(9865):461-7. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61964-3.
19. Xu B, Gao R, Wang J, Yang Y, Chen S, Liu B, et al; PEPCAD China ISR Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of DES in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;7(2):204-11. doi: 10.1016/j.jcin.2013.08.011.
20. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, Neumann FJ, Schulz-Schüpke S, Hoppmann P, et al; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Long-term efficacy and safety of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis: 3-year results of a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(7):877-84. doi: 10.1016/j.jcin.2015.01.031.
21. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009;119(23):2986-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839282
22. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez JR, et al; RIBS IV Study Investigators (under auspices of Interventional Cardiology Working Group of Spanish Society of Cardiology). A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):23-33. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.063.
23. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cardenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, et al; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1378-86. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.006.
24. Cutlip D, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al; Academic Research Consortium. Clinical endpoints in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115(17):2344-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
25. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61602-X.