

Resultados Angiográficos e do Seguimento Clínico de 5 Anos Após Implante de Stents Farmacológicos com Revestimento Biodegradável em Pacientes com Alto Risco de Reestenose. Análise de Subgrupo do Estudo Randomizado PAINT

Wilton Francisco Gomes¹, Julio F. Marchini¹, Bruno Moulin², Marco A. Perin³, Ludmilla A.R.R. Oliveira⁴, J. Airton Arruda⁵, Valter C. Lima⁶, Antonio A.G. Lima⁷, Paulo R.A. Caramori⁸, Cesar R. Medeiros⁹, Mauricio R. Barbosa¹⁰, Fabio S. Brito Jr.¹¹, Expedito E. Ribeiro¹, Pedro A. Lemos¹

RESUMO

Introdução: Polímeros biodegradáveis foram desenvolvidos para reduzir a reação de hipersensibilidade associada aos polímeros duráveis dos stents farmacológicos de primeira geração, mantendo sua eficácia antiproliferativa e aumentando sua segurança. Avaliamos os resultados angiográficos de 9 meses e os resultados clínicos de longo prazo dos stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis em pacientes com alto risco de reestenose. **Métodos:** Pacientes com diâmetro de referência $\leq 2,5$ mm, extensão da lesão ≥ 15 mm, diabetes, ou uma combinação dessas características foram selecionados da população do estudo PAINT. Esses pacientes foram previamente randomizados e alocados para intervenção coronária percutânea recebendo os stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis com sirolimus ou com paclitaxel ou stents metálicos, na razão 2:2:1. **Resultados:** Cento e setenta e oito pacientes foram tratados com stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis (n = 142) ou stents metálicos (n = 36). No acompanhamento angiográfico de 9 meses, os primeiros mostraram menor perda tardia ($0,40 \pm 0,42$ mm vs. $0,90 \pm 0,47$ mm; $p < 0,01$) e reestenose binária (7,4% vs. 25%; $p < 0,01$). No acompanhamento clínico de 5 anos, o grupo com stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis mostrou menores taxas do desfecho combinado de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo (16,2% vs. 38,0%; $p = 0,03$), principalmente devido à redução da revascularização do vaso-alvo (9,9% vs. 36,1%; $p < 0,01$). Morte total, morte cardíaca e infarto do miocárdio não foram diferentes entre os grupos. A trombose do stent, provável ou

ABSTRACT

Angiographic and 5-Year Clinical Follow-Up After Implantation of Drug-Eluting Stents with Biodegradable Coating in Patients at High Risk of Restenosis. The PAINT Randomized Trial

Background: Biodegradable polymers were developed to reduce the hypersensitivity reaction associated to durable polymers found with the first generation drug-eluting stents, while keeping their antiproliferative efficacy and increasing their safety. We evaluated the 9-month angiographic follow-up and long-term clinical outcomes of biodegradable polymer-coated drug-eluting stents compared with identical platform metallic stents in patients with high-risk for restenosis. **Methods:** Patients with a reference diameter ≤ 2.5 mm, lesion length ≥ 15 mm, diabetes or a combination of these characteristics were selected from the population of the PAINT trial. These patients were previously randomized and allocated for percutaneous coronary intervention with either a sirolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent, or a paclitaxel-eluting biodegradable polymer-coated stent, or an identical metallic platform stent at a ratio of 2:2:1. **Results:** One hundred and seventy-eight patients were treated with biodegradable polymer-coated drug-eluting stents (n = 142) or bare metal stents (n = 36). At the 9-month angiographic follow-up, biodegradable polymer-coated drug-eluting stents had lower rates of late loss (0.40 ± 0.42 mm vs. 0.90 ± 0.47 mm; $p < 0.01$) and binary restenosis (7.4% vs. 25%; $p < 0.01$). In the 5-year clinical follow-up, the group with biodegradable polymer-coated drug-

¹ Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, Vitória, ES, Brasil.

³ Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Natal Hospital Center, Natal, RN, Brasil.

⁵ Hospital Meridional, Vitória, ES, Brasil.

⁶ Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil.

⁸ Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁹ Rede D'Or de Hospitais, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

¹⁰ Hospital Biocor, Belo Horizonte, MG, Brasil.

¹¹ Hospital São Camilo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: Pedro A. Lemos. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco I, 3º andar, Hemodinâmica – Cerqueira César – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: pedro.lemos@incor.usp.br

Recebido em: 8/9/2014 • Aceito em: 15/11/2014

definitiva, ocorreu em 2,8% vs. 0% ($p = 0,30$). **Conclusões:** Os stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis eluidores de paclitaxel ou sirolimus foram eficazes na redução de reestenose angiográfica aos 9 meses e na necessidade de reintervenção por reestenose clínica em 5 anos, sem aumentar o risco de trombose do stent.

Descritores: Stents farmacológicos. Polímeros. Restenose coronária. Trombose coronária.

Os stents farmacológicos (SF) surgiram como estratégia para aumentar a eficácia da intervenção coronária percutânea, reduzindo a reestenose e, conseqüentemente, a necessidade de nova revascularização, em comparação aos stents metálicos (SM).^{1,2} Esse aspecto é especialmente importante no subgrupo de pacientes com maior risco de reestenose, como os diabéticos, pacientes com vasos de fino calibre e lesões longas.³⁻⁶ O maior risco de reestenose, em geral, também vem acompanhado de maior risco de trombose do stent. Polímeros duráveis foram implicados, ao menos em parte, nesse fenômeno, já que evidências sugerem que a presença persistente do polímero estimula uma reação de hipersensibilidade.^{7,8} Os polímeros biodegradáveis foram desenvolvidos para reduzir a resposta inflamatória, acelerando a cicatrização arterial e permitindo uma reendotelização completa das hastes do stent.

Dados do acompanhamento clínico de longo prazo de SF com polímeros biodegradáveis (SF-PB) ainda são limitados. Além disso, as comparações com esses dispositivos são feitas entre diferentes stents, de forma que os resultados não podem ser explicados apenas por polímeros ou fármacos distintos, mas também por diferentes plataformas metálicas.

O estudo PAIN T (*PercutAneous INTervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting versus bare stents for de novo coronary lesions*), que utiliza a mesma plataforma metálica para SF e SM, permite uma comparação específica, avaliando a presença do polímero e os diferentes fármacos. O presente estudo teve como objetivo analisar os resultados angiográficos aos 9 meses e os resultados clínicos aos 5 anos dos SF-PB, em comparação com SM com plataforma idêntica, em pacientes com elevado risco de reestenose.

MÉTODOS

O desfecho primário e os resultados de 3 anos do estudo PAIN T foram publicados anteriormente.⁹⁻¹¹

eluting stents had lower rates of the composite endpoint of cardiac death, myocardial infarction and target vessel revascularization (16.2% vs. 38.0%; $p = 0.03$), especially due to the reduction of target vessel revascularization (9.9% vs. 36.1%; $p < 0.01$). Total death, cardiac death and myocardial infarction were not different among groups. Probable or definitive stent thrombosis occurred in 2.8% vs. 0% ($p = 0.30$). **Conclusions:** Paclitaxel or sirolimus-eluting biodegradable polymer-coated stents were effective in reducing angiographic restenosis at 9 months and the need of reintervention for clinical restenosis in 5 years, without increasing the risk of stent thrombosis.

Descriptors: Drug-eluting stents. Polymers. Coronary restenosis. Coronary thrombosis.

Em resumo, o PAIN T é um estudo randomizado, que alocou pacientes para intervenção coronária em lesões *de novo* para receber: (1) stent Infinium® eluidor de paclitaxel; (2) stent Supralimus® eluidor de sirolimus; ou (3) SM Millennium Matrix® (todos fabricados pela Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd., Surat, Índia) na razão de 2:2:1, respectivamente. Os stents foram construídos com a mesma plataforma metálica de aço inoxidável 316L e o mesmo sistema de liberação. O carreador de fármaco (espessura de 4 a 5 μm) para os dois SF consistiu de uma mistura de polímeros biodegradáveis, incluindo o poli(L-lactídeo), 50/50 poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo), 71/25 poli(L-lactídeo-co-caprolactona) e polivinilpirrolidona. A matriz polimérica é biodegradada na forma de água e de dióxido de carbono. As duas formulações de SF liberam, aproximadamente, 50% do conteúdo do medicamento nos primeiros 9 a 11 dias, 90% em 38 dias, e 100% em 48 dias. Informações detalhadas sobre o protocolo podem ser obtidas em outra fonte.⁹

Este estudo foi uma análise de um subgrupo de pacientes com alto risco de reestenose, definido como pacientes cujos vasos tratados tinham diâmetro de referência $\leq 2,5$ mm, ou lesão ≥ 15 mm de extensão, ou pacientes com diabetes ou qualquer combinação acima. O desfecho primário deste estudo foi definido como o desfecho combinado de morte cardíaca, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo devido à isquemia. Outros eventos adversos, incluindo trombose do stent, de acordo com o *Academic Research Consortium* (ARC), também foram analisados.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas em números absolutos e porcentagens, e comparadas pelos testes qui quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios padrão, e comparadas pelo teste *t*. A incidência de eventos adversos clínicos foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e comparadas com o

teste *log-rank*. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada utilizando o Stata, versão 12 (College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

A população total do estudo PAINT incluiu 274 pacientes, dos quais 178 (65%) tinham pelo menos uma das características para alto risco de reestenose. Esses pacientes foram alocados para receber SF-PB ($n = 142$) ou um SM ($n = 36$). O acompanhamento médio foi de $4,6 \pm 0,9$ anos. As características clínicas, angiográficas e do procedimento (Tabela 1) foram similares entre os grupos.

Os diâmetros angiográficos pré e logo após o procedimento não mostraram diferenças entre os grupos (Tabela 2). No acompanhamento angiográfico de 9 meses, os SF-PB mostraram maior diâmetro luminal mínimo ($1,9 \pm 0,5$ mm vs. $1,4 \pm 0,65$ mm; $p < 0,01$), menor perda tardia ($0,40 \pm 0,42$ mm vs. $0,90 \pm 0,47$ mm; $p < 0,01$) e menor reestenose binária (7,4% vs. 25%; $p < 0,01$) em comparação aos SM.

A figura apresenta os eventos cumulativos em 5 anos de acompanhamento clínico. O grupo com SF-PB mostrou menores taxas do desfecho combinado de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo (16,2% vs. 38,9%; $p < 0,01$), à custa de menores taxas de revascularização do vaso-alvo (9,9% vs. 36,1%; $p < 0,01$). Não houve diferença na taxa de morte cardíaca e infarto do miocárdio entre os grupos. Também não houve diferença na incidência de trombose do stent provável ou definitiva (2,8% vs. 0%; $p = 0,30$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O uso de SF-PB em comparação com SM de mesma plataforma foi eficaz na redução de reestenose angiográfica no acompanhamento de 9 meses e na incidência de eventos cardíacos adversos maiores no acompanhamento de 5 anos em uma população de alto risco para reestenose. O benefício de longo prazo foi obtido pela redução da necessidade de revascularização do vaso-alvo, traduzido em menor reestenose clínica. Além disso, os SF-PB demonstraram ser seguros, sem diferença na ocorrência de trombose do stent, definida pelo ARC, comparados aos SM.

Os SF demonstraram reduzir a taxa de reestenose,² com algumas questões remanescentes relacionadas à segurança, particularmente a incidência de trombose tardia e muito tardia.^{7,8,12} Os SF-PB foram desenvolvidos para reduzir esse problema, facilitando a reendotelização das hastes do stent, tornando-o semelhante a um SM, após a liberação de fármaco, e com menor tendência à trombose do stent. Outra condição observada em alguns estudos no acompanhamento de longo prazo é o fenômeno *catch-up*, uma redução tardia na área luminal

TABELA 1
Características clínicas e do procedimento

Variáveis	SF (n = 142)	SM (n = 36)	Valor de p
Idade, anos	60,4 ± 9,5	57,8 ± 10,2	0,85
Sexo masculino, n (%)	87 (61,3)	23 (63,9)	0,08
Diabetes mellitus, n (%)	69 (48,6)	15 (41,7)	0,46
Tabagismo, n (%)	26 (18,3)	5 (13,9)	0,59
Hipercolesterolemia, n (%)	108 (76,1)	29 (80,6)	0,57
Hipertensão arterial, n (%)	124 (87,3)	33 (91,7)	0,47
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	38 (26,8)	12 (33,3)	0,43
CRM prévia, n (%)	11 (7,8)	1 (2,8)	0,29
ICP prévia, n (%)	22 (15,5)	7 (19,4)	0,57
AVC prévio, n (%)	1 (1,4)	0	0,47
Apresentação clínica, n (%)			0,61
Isquemia silenciosa	6 (4,2)	3 (8,3)	
Angina estável	96 (67,6)	24 (66,7)	
Angina instável	34 (23,9)	7 (19,4)	
Infarto do miocárdio recente	6 (4,2)	2 (5,6)	
Vasos acometidos, n (%)			0,58
1	87 (61,3)	18 (50,0)	
2	34 (23,9)	14 (38,9)	
3	21 (14,8)	4 (11,1)	
Vaso-alvo, n (%)			0,39
Coronária direita	35 (24,6)	4 (11,1)	
Circunflexa	32 (22,5)	10 (27,8)	
Descendente anterior	75 (52,8)	22 (61,1)	
Diâmetro de referência, mm	2,5 ± 0,54	2,6 ± 0,49	0,68
Extensão da lesão, mm	13,6 ± 5,7	13,7 ± 4,9	0,69
> 1 stent implantado	4 (2,8)	2 (5,6)	0,42
Diâmetro do stent, mm	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4	0,85
Extensão total do stent, mm	22,6 ± 5,0	23,2 ± 5,1	0,40
Implante direto do stent, n (%)			0,23
Com sucesso	73 (51,4)	24 (66,7)	
Sem sucesso	10 (7,0)	1 (2,8)	
Não realizado	59 (41,6)	11 (30,6)	

SF: stent farmacológico; SM: stent metálico; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; AVC: acidente vascular cerebral.

do stent, que poderia ser causada por uma resposta inflamatória produzida pelo polímero do stent.^{13,14} Esse problema poderia ser reduzido, teoricamente, pelo uso de polímeros biodegradáveis.

Faltam informações sobre a eficácia e a segurança de muito longo prazo desses dispositivos, especialmente no subgrupo de pacientes com alto risco de reestenose, ou seja, o subgrupo de maior benefício teórico dessa estratégia. Por um lado, diabetes, vasos de fino calibre e lesões longas aumentam a ocorrência de reestenose, complicação esta que o SF, em geral, demonstrou

reduzir;^{3,5} mas, por outro lado, essas características também são descritas como preditores de trombose de

TABELA 2
Angiografia coronária quantitativa

Variáveis	SF-PB (n = 142)	SM (n = 36)	Valor de p
Pré-procedimento			
Diâmetro de referência, mm	2,60 ± 0,49	2,50 ± 0,54	0,68
Diâmetro luminal mínimo, mm	1,10 ± 0,24	1,10 ± 0,24	0,66
Pós-procedimento			
Diâmetro luminal mínimo, mm	2,30 ± 0,35	2,30 ± 0,42	0,96
Seguimento tardio (9 meses)			
Diâmetro luminal mínimo, mm	1,90 ± 0,50	1,40 ± 0,65	< 0,01
Diâmetro da estenose, %	25,5 ± 14,5	42,2 ± 23,1	< 0,01
Perda tardia, mm	0,40 ± 0,42	0,90 ± 0,47	< 0,01
Ganho líquido, mm	0,90 ± 0,51	0,30 ± 0,60	< 0,01
Reestenose binária, %	7,4	25	< 0,01

SF-PB: stent farmacológico com polímeros biodegradáveis; SM: stent metálico.

stent, o que vem a ser uma preocupação para o uso de SF.¹⁵ Este estudo demonstrou a eficácia dos SF-PB na redução de reestenose angiográfica aos 9 meses e a redução de eventos clínicos, em comparação com o SM, no acompanhamento clínico de longo prazo, sem aumento significativo de trombose do stent provável ou definitiva, de acordo com o ARC.

Recente metanálise com 258.544 paciente-anos de acompanhamento comparou vários tipos de SF com polímeros duráveis com os SF-PB e observou que os stents eluidores de sirolimus com polímeros biodegradáveis foram superiores à primeira geração de stents eluidores de paclitaxel (risco relativo – RR de 0,66; intervalo de confiança de 95% – IC 95% de 0,57-0,78) e ao stent Endeavor® eluidor de zotarolimus (RR: 0,69; IC 95%: 0,56-0,84), mas não aos SF com polímero durável de nova geração (por exemplo: RR: 1,03; IC 95%: 0,89-1,21 vs. stents eluidores de everolimus com plataforma de cromo-cobalto). Entretanto, em relação à trombose do stent, os SF-PB foram superiores aos farmacológicos eluidores de sirolimus para trombose definitiva do stent (RR: 0,29; IC 95%: 0,10-0,92), mas

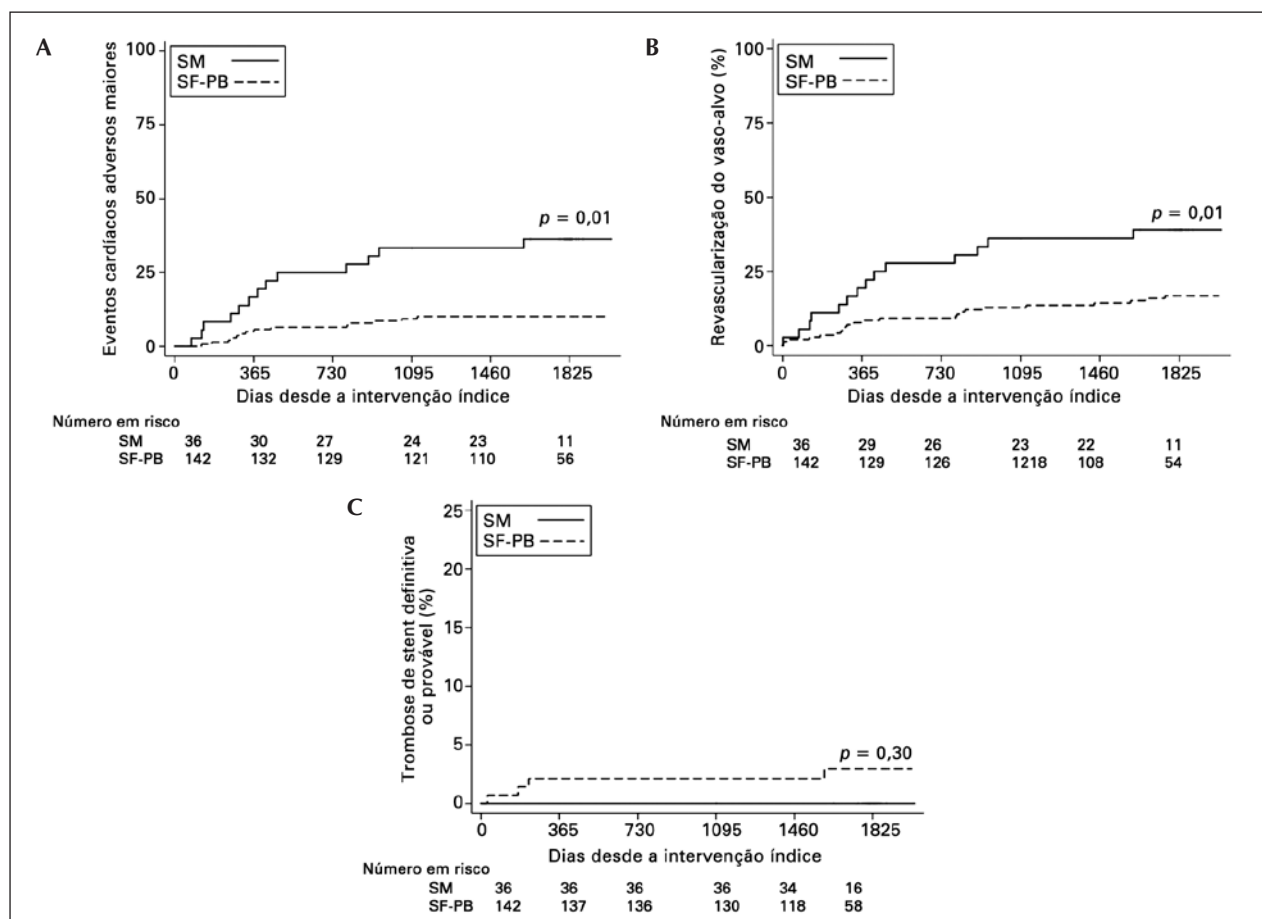


Figura. Curvas de Kaplan-Meier para eventos cardíacos adversos maiores (A), revascularização do vaso-alvo (B) e trombose de stent (C). SM: stent metálico; SF-PB: stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis.

TABELA 3
Eventos clínicos em 5 anos de acompanhamento

Defeitos	SF-PB (n = 142)	SM (n = 36)	Valor de p
Morte, n (%)	17 (12,0)	1 (2,8)	0,10
Cardíaca	7 (4,9)	0	
Não cardíaca	10 (7,0)	1 (2,8)	
Infarto do miocárdio, n (%)	15 (10,6)	4 (11,1)	0,92
Onda Q	9 (6,3)	1 (2,8)	
Sem onda Q	6 (4,2)	3 (8,3)	
Revascularização da lesão-alvo, n (%)	10 (7,0)	13 (36,1)	< 0,01
Cirúrgica	0	2 (5,6)	
Percutânea	10 (7,0)	11 (30,6)	
Revascularização do vaso-alvo, n (%)	14 (9,9)	13 (36,1)	< 0,01
Cirúrgica	1 (0,7)	2 (5,6)	
Percutânea	13 (9,2)	11 (30,6)	
ECAM, n (%)	23 (16,2)	14 (38,9)	< 0,01
Trombose do stent, n (%)			
Definitiva	3 (2,1)	0	0,37
Provável	1 (0,7)	0	0,61
Possível	3 (2,1)	0	0,37
Definitiva ou provável	4 (2,8)	0	0,30
Definitiva, provável ou possível	7 (4,9)	0	0,17

SF-PB: stent farmacológico com polímeros biodegradáveis; SM: stent metálico; ECAM: eventos cardíacos adversos maiores.

estiveram associados a maior mortalidade em comparação aos stents eluidores de everolimus com polímero durável de cromo-cobalto de nova geração (RR: 1,52; IC 95%: 1,02-2,22).¹⁶ Nenhum desses estudos, porém, foi desenhado especificamente para pacientes com alto risco de reestenose.

CONCLUSÕES

O presente estudo sustentou evidências de que os stents farmacológicos com polímeros biodegradáveis são eficazes na redução de reestenose sem aumentar o risco de trombose do stent no acompanhamento de longo prazo, em comparação com stents metálicos de mesma plataforma, em uma população de alto risco para reestenose.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1030-9.
- Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC,

- Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9591):937-48.
- Khattab AA, Hamm CW, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, et al. Incidence and predictors of target vessel revascularization after sirolimus-eluting stent treatment for proximal left anterior descending artery stenoses among 2274 patients from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *Clin Res Cardiol.* 2007;96(5):279-84.
- Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, Richardt G, Vranckx P, Serruys PW, et al. 4-year clinical outcomes and predictors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(16):1617-25.
- Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2004;25(3):190-8.
- Turco MA, Ormiston JA, Popma JJ, Hall JJ, Mann T, Cannon LA, et al. Reduced risk of restenosis in small vessels and reduced risk of myocardial infarction in long lesions with the new thin-strut TAXUS Liberté stent: 1-year results from the TAXUS ATLAS program. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(6):699-709.
- Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation.* 2007;115(11):1433-9.
- Marchini JF, Manica A, Croce K. Stent thrombosis: understanding and managing a critical problem. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14(1):91-107.
- Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, et al. Rationale and design for the PAINT randomized trial. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):547-53, 590-7.
- Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, et al. Randomized evaluation of two drug-eluting stents with identical metallic platform and biodegradable polymer but different agents (paclitaxel or sirolimus) compared against bare stents: 1-year results of the PAINT trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74(5):665-73.
- Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, et al. Late clinical outcomes after implantation of drug-eluting stents coated with biodegradable polymers: 3-year follow-up of the PAINT randomised trial. *EuroIntervention.* 2012;8(1):117-9.
- Wernick MH, Jeremias A, Carozza JP. Drug-eluting stents and stent thrombosis: a cause for concern? *Coron Artery Dis.* 2006;17(8):661-5.
- Aoki J, Abizaid AC, Serruys PW, Ong AT, Boersma E, Sousa JE, et al. Evaluation of four-year coronary artery response after sirolimus-eluting stent implantation using serial quantitative intravascular ultrasound and computer-assisted grayscale value analysis for plaque composition in event-free patients. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1670-6.
- Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Piniack S, et al. 2-year clinical and angiographic outcomes from a randomized trial of polymer-free dual drug-eluting stents versus polymer-based Cypher and Endeavor [corrected] drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2536-43.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni 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.
- Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6625.