Rev Bras Cardiol Invasiva.
2014;22(4):315-9

DOI: 10.1590/0104-1843000000052

Artículo Original

Resultados Angiográficos y del Seguimiento Clínico de 5 Años Luego del Implante de Stents Farmacológicos con Revestimiento Biodegradable en Pacientes con Alto Riesgo de Reestenosis. Análisis de Subgrupo del Estudio Randomizado PAINT

Wilton Francisco Gomes[1], Julio F. Marchini[1], Bruno Moulin[2], Marco A. Perin[3], Ludmilla A.R.R. Oliveira[4], J. Airton Arruda[5], Valter C. Lima[6], Antonio A.G. Lima[7], Paulo R.A. Caramori[8], Cesar R. Medeiros[9], Mauricio R. Barbosa[10], Fabio S. Brito Jr.[11], Expedito E. Ribeiro[1], Pedro A. Lemos[1]

RESUMO

Introducción: Los polímeros biodegradables fueron desarrollados para reducir la reacción de hipersensibilidad asociada a los polímeros durables de los stents farmacológicos de primera generación, manteniendo su eficacia antiproliferativa y aumentando su seguridad. Evaluamos los resultados clínicos a largo plazo de los stents farmacológicos con polímeros biodegradables en pacientes con alto riesgo de reestenosis. **Métodos**: Pacientes con diámetro de referencia ≤ 2,5 mm, extensión de la lesión ≥ 15 mm, diabetes, o una combinación de esas características fueron seleccionados de la población del estudio PAINT. Esos pacientes fueron previamente randomizados y ubicados para intervención coronaria percutánea, y recibieron los stents farmacológicos con polímeros biodegradables con sirolimus o con pacitaxel o stents metálicos, en la razón 2:1:1. **Resultados:** Ciento setenta y ocho pacientes fueron tratados con stents farmacológicos con polímeros biodegradables (n = 142) o stents metálicos (n = 36). En el seguimiento angiográfico de 9 meses los primeros mostraron menor pérdida tardía (0,40 ± 0,42 mm frente a 0,90 ± 0,47 mm; $p < 0,01$) y reestenosis binaria (7,4% frente a 25%; $p < 0,01$). En el seguimiento clínico de 5 años, el grupo con stents farmacológicos con polímeros biodegradables mostró menores tasas del envento combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio y revascularización del vaso tratado (16,2% frente a 38,0%; $p = 0,03$), principalmente debido a la reducción de la revascularización del vaso tratado (9,9% frente a 36,1%; $p < 0,01$). Muerte total, muerte cardíaca e infarto de miocardio no mostraron diferencias entre los grupos. La trombosis del stent, probable o

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 bio- degradable-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.

Correspondencia: Pedro A. Lemos. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, bloco I, 3º andar, Hemodinâmica − Cerqueira César − CEP: 05403-000 − São Paulo (SP), Brasil.

definitiva, ocurrió en el 2,8% frente a 0% (*p* = 0,30). **Conclusiones**: Los stents farmacológicos con polímeros biodegradables liberadores de paclitaxel o sirolimus fueron eficaces en la reducción de reestenosis angiográfica a los 9 meses y en la necesidad de reintervención por reestenosis clínica sin aumentar el riesgo de trombosis del stent.

Descriptores: Stents farmacológicos. Polímeros. Reestenosis coronaria. Trombosis coronaria.

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.

Los stents farmacológicos (SF) surgieron como estrategia para aumentar la eficacia de la intervención coronaria percutánea, ya que reducen la reestenosis y, consecuentemente, la necesidad de nueva revascularización al ser comparados con los stents metálicos (SM).[1,2] Este aspecto es especialmente importante en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo de reestenosis, como los diabéticos, pacientes con vasos de fino calibre y lesiones largas.[3-6] El mayor riesgo de reestenosis, en general, también viene acompañado de mayor riesgo de trombosis del stent. Los polímeros durables estuvieron implicados, al menos en parte, en este fenómeno, ya que las evidencias sugieren que la presencia del polímero estimula una reacción de hipersensibilidad.[7,8] Los polímeros biodegradables fueron desarrollados para reducir la respuesta inflamatoria, acelerando la cicatrización arterial y permitiendo una reendotelización completa de las astas del stent.

Datos de seguimiento clínico a largo plazo de SF con polímeros biodegradables (SF-PB) son, todavía, limitados. Además de eso, las comparaciones de estos dispositivos se hacen entre diferentes stents, de tal manera que los resultados no pueden ser explicados únicamente por polímeros o fármacos distintos, sino también por distintas plataformas metálicas.

El estudio PAINT (*PercutAneous INTervention with biodegradable-polymer based paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting versus bare stents for de novo coronary lesions*), utiliza la misma plataforma metálica para SF y SM, permite una comparación específica, evaluando la presencia de polímero y los distintos fármacos. El presente estudio tuvo el objetivo de analizar los resultados angiográficos a los 9 meses y los resultados clínicos a los 5 años de los SF-PB, en comparación con los SM con plataforma idéntica, en pacientes con elevado riesgo de reestenosis.

MÉTODOS

El *endpoint* primario y los resultados de 3 años del estudio PAINT fueron publicados previamente.[9-11]

En resumen, el PAINT es un estudio randomizado, que ubicó pacientes para intervención coronaria en lesiones *de novo* para recibir: (1) stent Infinium® liberador de paclitaxel; (2) stent Supralimus® liberador de sirolimus; o (3) SM Millennium Matrix® (todos fabricados por Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd., Surat, India) en la razón de 2:2:1, respectivamente. Los stents fueron construidos con la misma plataforma metálica de acero inoxidable 316L y el mismo sistema de liberación.

El transportador del farmaco (con un espesor de 4 a 5 µm) para los dos SF consistió de una mezcla de polímeros biodegradables, incluido el poli(L-lactídeo), 50/50 poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo), 71/25 poli(L-lac-tídeo-co-caprolactona) y polivinilpirrolidona. La matriz polimérica es biodegradada en forma de agua y de dióxido de carbono. Las dos formulaciones de SF liberan, aproximadamente, el 50% del contenido del medicamento en los primeros 9 a 11 días, el 90% en 38 días, y el 100% en 48 días. Informaciones detalladas sobre el protocolo pueden obtenerse en otra fuente.[9]

Este estudio fue un análisis de un subgrupo de pacientes con alto riesgo de reestenosis, definido como pacientes cuyos vasos tratados tenían diámetro de referencia ≤ 2,5 mm, o lesión ≥ 15 mm de extensión, o pacientes con diabetes o una combinación de esas referencias. El *endpoint* primario de este estudio se definió como el *endpoint* combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio o revascularización de vaso tratado debido a isquemia. Otros eventos adversos, incluyendo trombosis del stent, de acuerdo con el *Academic Research Consortium* (ARC), fueron analizados.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron presentadas en números absolutos y porcentajes, y comparadas por los test chi cuadrado o exacto de Fisher, cuando se consideró apropiado. Las variables continuas fueron presentadas como medias y desviaciones estándares, y comparadas por el test t. La incidencia de eventos adversos clínicos fue estimada por el método de Kaplan-Meier y comparada con el

test *log-rank*. El valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el Stata, versión 12 (College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

La población total del estudio PAINT incluyo 274 pacientes, de los cuales 178 (65%) tenían por lo menos una de las características de alto riesgo de reestenosis. Esos pacientes fueron ubicados para recibir SF-PB (n=142) o SM (n = 36). El seguimiento promedio fue de 4,6 ± 0,9 años. Las características clínicas, angiográficas y del procedimiento (Tabla 1) fueron similares entre los grupos.

Los diámetros angiográficos pre e inmediatamente post-procedimiento no mostraron diferencias entre los grupos (Tabla 2). En el seguimiento angiográfico de 9 meses, los SF-PB mostraron mayor diámetro luminal mínimo (1,9 ± 0,5 mm frente a 1,4 ± 0,65 mm; $p < 0,01$), menor pérdida tardía (0,40 ± 0,42 mm frente a 0,90 ± 0,47 mm; $p < 0,01$) y menor reestenosis binaria (7,4% frente a 25%; $p < 0,01$) en comparación con los SM.

La figura presenta los eventos combinados en 5 años de seguimiento clínico. El grupo con SF-PB mostró menores tasas del *endpoint* combinado de muerte cardíaca, infarto de miocardio y revascularización del vaso tratado (16,2% frente a 38,9%; $p < 0,01$), a costa de menores tasas de revascularización del vaso tratado (9,9% frente a 36,1%; $p < 0,01$). No hubo diferencia en las tasas de muerte cardíaca e infarto de miocardio entre los grupos. Tampoco hubo diferencia en la incidencia de trombosis de stent probable o definitiva (2,8% frente a 0%; $p = 0,30$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El uso de SF-PB en comparación con SM de igual plataforma fue eficaz en la reducción de reestenosis angiográfica en el seguimiento de 9 meses y en la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores en el seguimiento de 5 años en una población de alto riesgo para reestenosis. El beneficio a largo plazo se obtuvo por la reducción de la necesidad de revascularización del vaso tratado, lo que se traduce en menor reestenosis clínica. Además de eso, los SF-PB demostraron ser seguros, sin diferencia en la incidencia de trombosis del stent, definida por el ARC, comparados a los SM.

Los SF demostraron reducir la tasa de reestenosis,[2] con algunas cuestiones remanentes relacionadas a la seguridad – particularmente la incidencia de trombosis tardía y muy tardía.[7,8,12] Los SF-PB fueron desarrollados para reducir dicho problema, facilitando la reendotelización de las astas del stent, tornándolo semejante a un SM luego de la liberación del fármaco, y con menor tendencia a trombosis del stent. Otra condición observada en algunos estudios en el seguimiento de largo plazo es el fenómeno *catch-up*, una reducción tardía en el área luminal del stent que podría ser causada por una respuesta inflamatoria producida por el polímero del stent.[13,14] Ese problema podría reducirse, teóricamente, por el uso de polímeros biodegradables.

Faltan informaciones sobre la eficacia y la seguridad a muy largo plazo de esos dispositivos, especialmente en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de reestenosis, es decir, el subgrupo de mayor beneficio teórico de esa estrategia. Por un lado, diabetes, vasos de fino calibre y lesiones largas aumentan la incidencia de reestenosis, complicación que, en general, el SF demostró reducir.[3-5]

TABLA 1
Características clínicas y del procedimiento

Variables	SF (n = 142)	SM (n = 36)	Valor de *p*
Edad, años	60,4 ± 9,5	57,8 ± 10,2	0,85
Sexo masculino, n (%)	87 (61,3)	23 (63,9)	0,08
Diabetes melittus, n (%)	69 (48,6)	15 (41,7)	0,46
Tabaquismo, n (%)	26 (18,3)	5 (13,9)	0,59
Hipercolesterolemia, n (%)	108 (76,1)	29 (80,6)	0,57
Hipertensión arterial, n (%)	124 (87,3)	33 (91,7)	0,47
Infarto de miocardio previo, n (%)	38 (26,8)	12 (33,3)	0,43
CRM previa, n (%)	11 (7,8)	1 (2,8)	0,29
ICP previa, n (%)	22 (15,5)	7 (19,4)	0,57
AVC previo, n (%)	1 (1,4)	0	0,47
Presentación clínica, n (%)			0,61
Isquemia silenciosa	6 (4,2)	3 (8,3)	
Angina estable	96 (67,6)	24 (66,7)	
Angina inestable	34 (23,9)	7 (19,4)	
Infarto de miocardio reciente	6 (4,2)	2 (5,6)	
Vasos afectados, 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 tratado, n (%)			0,39
Coronaria derecha	35 (24,6)	4 (11,1)	
Circunfleja	32 (22,5)	10 (27,8)	
Descendente anterior	75 (52,8)	22 (61,1)	
Diámetro de referencia, mm	2,5 ± 0,54	2,6 ± 0,49	0,68
Extensión de la lesión, mm	13,6 ± 5,7	13,7 ± 4,9	0,69
> 1 stent implantado	4 (2,8)	2 (5,6)	0,42
Diámetro del stent, mm	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4	0,85
Extensión total del stent, mm	22,6 ± 5,0	23,2 ± 5,1	0,40
Implante derecho del stent, n (%)			0,23
Con éxito	73 (51,4)	24 (66,7)	
Sin éxito	10 (7,0)	1 (2,8)	
No realizado	59 (41,6)	11 (30,6)	

SF: stent farmacológico; SM: stent metálico; CRM: cirugía de revascularización del miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; AVC: accidente cerebrovascular.

esa complicación.

TABLA 2
Angiografía coronaria cuantitativa

Variables	SF-PB (n = 142)	SM (n = 36)	Valor de *p*
Pre procedimiento			
Diámetro de referencia, mm	2,60 ± 0,49	2,50 ± 0,54	0,68
Diámetro luminal mínimo, mm	1,10 ± 0,24	1,10 ± 0,24	0,66
Pos procedimiento			
Diámetro luminal mínimo, mm	2,30 ± 0,35	2,30 ± 0,42	0,96
Seguimiento tardío (9 meses)			
Diámetro luminal mínimo, mm	1,90 ± 0,50	1,40 ± 0,65	< 0,01
Diámetro da estenosis, %	25,5 ± 14,5	42,2 ± 23,1	< 0,01
Pérdida tardía, mm	0,40 ± 0,42	0,90 ± 0,47	< 0,01
Ganancia líquido, mm	0,90 ± 0,51	0,30 ± 0,60	< 0,01
Reestenosis binaria, %	7,4	25	< 0,01

SF-PB: stent farmacológico con polímeros biodegradables; SM: stent metálico.

Sin embargo, por otra parte, esas características también se describen como predictores de trombosis del stent, lo que viene a ser una preocupación para el uso del SF.[15] Este estudio demostró la eficacia de los SF-PB en la reducción de eventos clínicos, en comparación con el SM, en el seguimiento clínico de largo plazo, sin aumento significativo de trombosis del stent probable o definitiva, de acuerdo con el ARC.

Un reciente metanálisis con 258.544 paciente-años de seguimiento comparó varios tipos de SF con polímeros durables con los SF-PB y observó que los stents liberadores de sirolimus con polímeros biodegradables fueron superiores a la primera generación de stents liberadores de paclitaxel (riesgo relativo − RR de 0,66; intervalo de confianza de 95% − IC 95% de 0,57-0,78) y al stent Endeavor® liberador de zotarolimus (RR: 0,69; IC 95%: 0,56-0,84), pero no a los SF con polímero durable de nueva generación (por ejemplo: RR: 1,03; IC 95%: 0,89-1,21 frente a stents liberadores de everolimus con plataforma de cromo-cobalto). No obstante, en relación a la trombosis del stent, los SF-PB fueron superiores a los farmacológicos liberadores de sirolimus para trombosis definitiva del stent (RR: 0,29; IC 95%: 0,10-0,92), pero

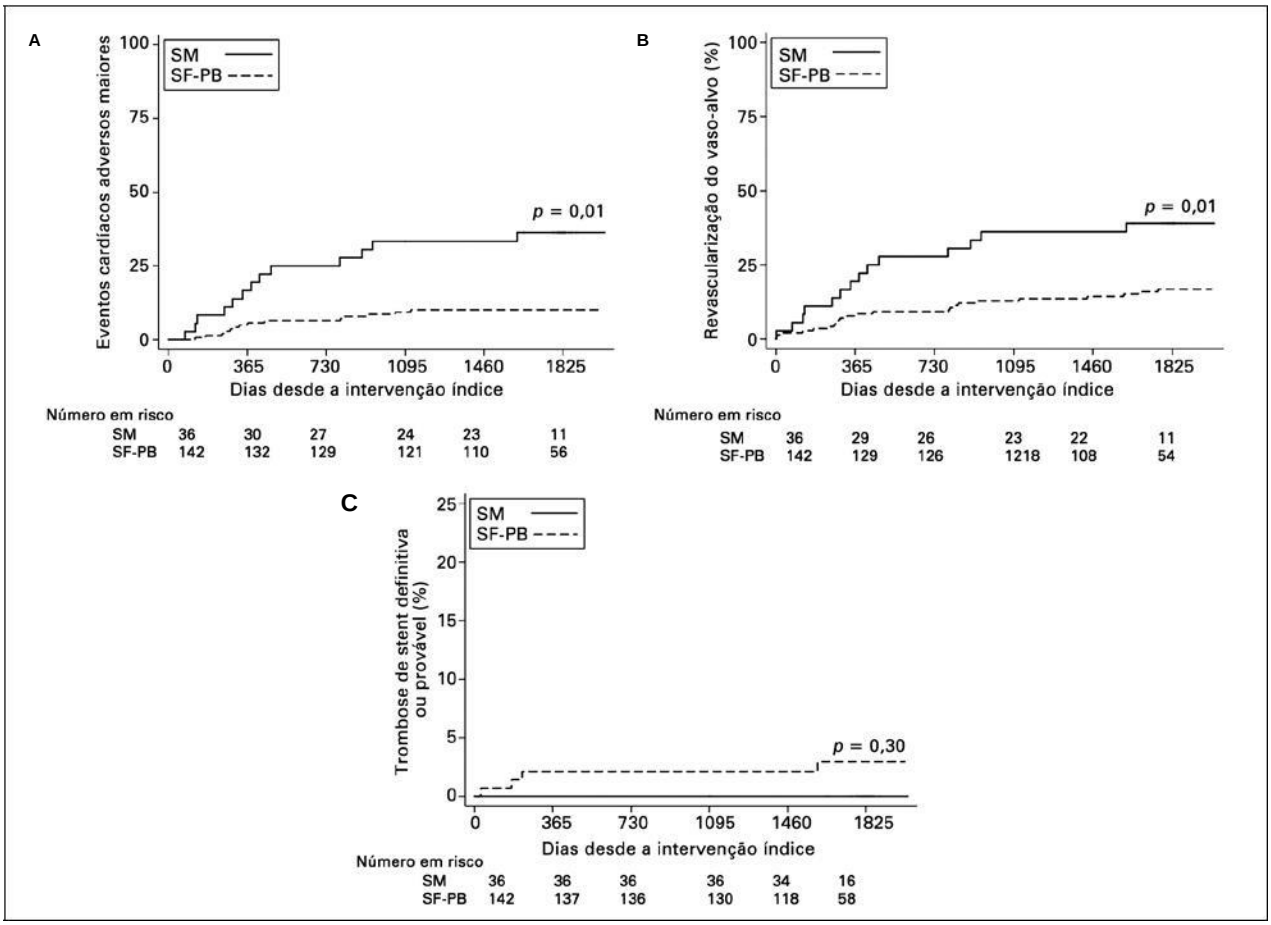

Figura. Curvas de Kaplan-Meier para eventos cardíacos adversos mayores (A), revascularización del vaso tratado (B) y trombosis de stent (C). SM: stent metálico; SF-PB: stents farmacológicos con polímeros biodegradables.

TABLA 3
Eventos clínicos en 5 años de seguimiento

Desenlaces	SF-PB (n = 142)	SM (n = 36)	Valor de *p*
Muerte, n (%)	17(12,0)	1 (2,8)	0,10
Cardíaca	7 (4,9)	0	
No cardíaca	10 (7,0)	1 (2,8)	
Infarto de miocardio, n (%)	15(10,6)	4 (11,1)	0,92
Onda Q	9 (6,3)	1 (2,8)	
Sin onda Q	6 (4,2)	3 (8,3)	
Revascularización de la lesión tratada, n (%)	10 (7,0)	13 (36,1)	< 0,01
Quirúrgica	0	2 (5,6)	
Percutánea	10 (7,0)	11 (30,6)	
Revascularización del vaso tratado, n (%)	14 (9,9)	13 (36,1)	< 0,01
Quirúrgica	1 (0,7)	2 (5,6)	
Percutánea	13 (9,2)	11 (30,6)	
ECAM, n (%)	23(16,2)	14 (38,9)	< 0,01
Trombosis do stent, n (%)			
Definitiva	3 (2,1)	0	0,37
Probable	1 (0,7)	0	0,61
Posible	3 (2,1)	0	0,37
Definitiva o probable	4 (2,8)	0	0,30
Definitiva, probable o posible	7 (4,9)	0	0,17

SF-PB: stent farmacológico con polímeros biodegradables; SM: stent metálico; ECAM: eventos cardíacos adversos mayores.

estuvieron asociados a mayor mortalidad en comparación con los stents liberadores de everolimus con polímero durable de cromo-cobalto de nueva generación (RR: 1,52; IC 95%: 1,02-2,22).[16] Ninguno de esos estudios, sin embargo, fue específicamente diseñado para pacientes con alto riesgo de reestenosis.

CONCLUSIONES

El presente estudio sostuvo evidencias de que los stents farmacológicos con polímeros biodegradables son eficaces en la reducción de reestenosis sin aumentar el riesgo de trombosis del stent en al seguimiento a largo plazo, en comparación con stents metálicos de igual plataforma, en una población de alto riesgo para reestenosis.

,

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

Referencias

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Liberte stent: 1-year results from the TAXUS ATLAS program. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1(6):699-709.
7. 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.
8. Marchini JF, Manica A, Croce K. Stent thrombosis: understanding and managing a critical problem. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2012;14(1):91-107.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Wernick MH, Jeremias A, Carrozza JP. Drug-eluting stents and stent thrombosis: a cause for concern? Coron Artery Dis. 2006;17(8):661-5.
13. 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.
14. Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Pinieck 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.
15. 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.
16. 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.