

Comparación de Stents Farmacológicos con Polímero Durable o Biorreabsorbible: Resultados del Ultrasonido Intracoronario del Estudio BIOACTIVE

J. Ribamar Costa Jr.¹, Breno de Oliveira Almeida², Ricardo Costa¹, Daniel Chamié¹, Andrea Abizaid¹, Marco Perin², Rodolfo Staico¹, Fausto Feres¹, Dimytri Siqueira¹, Mateus Veloso¹, Jorge Guimarães¹, Juliano Rasquin Shessarenko¹, Luiz Fernando Tanajura¹, Amanda Sousa¹, Alexandre Abizaid¹

RESUMEN

Introducción: Los stents farmacológicos liberadores de everolimus con polímero durable y de biolimus A9 con polímero bioabsorbible fueron concebidos para minimizar la respuesta inflamatoria local y propiciar una mejor cobertura endotelial de las astas. El objetivo de este análisis es presentar los resultados a 6 meses de comparación del ultrasonido intracoronario de tales dispositivos como endpoint secundario del estudio BIOACTIVE. **Métodos:** BIOACTIVE fue un estudio multicéntrico, randomizado (1:1), que tuvo por objetivo primario comparar la función endotelial coronaria y el porcentaje de cobertura de las astas de los stents BioMatrix® y Xience V® por medio de la tomografía de coherencia óptica. Se incluyeron pacientes con lesión única, *de novo*, en coronarias, entre 3,0 y 3,5 mm y con extensión de hasta 20 mm. Se excluyeron los pacientes diabéticos o en la fase aguda de infarto agudo de miocardio con elevación de ST, lesiones ostiales, en bifurcaciones o con trombo. **Resultados:** El ultrasonido intracoronario se realizó en 35 (87,5%) de los 40 pacientes incluidos, de los cuales 21 pacientes con BioMatrix® y 14 con Xience V®. Los volúmenes del vaso ($339,8 \pm 149,4 \text{ mm}^3$ frente a $343,0 \pm 118,6 \text{ mm}^3$; $p = 0,95$) y del stent ($174,9 \pm 73,6 \text{ mm}^3$ frente a $166,2 \pm 53,6 \text{ mm}^3$; $p = 0,70$) no mostraron diferencias, así como tampoco el volumen de hiperplasia ($3,7 \pm 2,6 \text{ mm}^3$ frente a $4,5 \pm 5,9 \text{ mm}^3$; $p = 0,57$) y el porcentaje de obstrucción intimal intrastent ($2,3 \pm 2,0\%$ frente a $2,4 \pm 2,8\%$; $p = 0,90$). **Conclusiones:** En esta comparación randomizada, ambos stents mostraron su efectividad para suprimir la respuesta neointimal en el mediano plazo, y no mostraron señales indirectas de toxicidad local.

DESCRIPTORES: Stents farmacológicos. Polímeros. Resultado del tratamiento.

ABSTRACT

Comparison of Drug-Eluting Stents with Durable or Bioabsorbable Polymer: Intracoronary Ultrasound Results of the BIOACTIVE Trial

Background: The everolimus-eluting stent with durable polymer or biolimus A9-eluting stent with bioabsorbable polymer were designed to minimize local inflammatory response providing better endothelial coverage of the struts. The aim of this study was to report the intravascular ultrasound results at 6 months comparing these devices, a secondary endpoint of the BIOACTIVE study. **Methods:** The BIOACTIVE trial is a multicenter, randomized trial (1:1), whose primary endpoint was to compare coronary endothelial function and the percentage of strut coverage of the BioMatrix™ and Xience V™ stents using optical coherence tomography. Patients with single, *de novo* lesions, in native coronary arteries, between 3.0 and 3.5 mm, and maximum length of 20 mm were included. Diabetic patients or patients with ST segment elevation myocardial infarction, ostial lesions, bifurcation lesions or lesions with thrombus were excluded. **Results:** Intracoronary ultrasound was performed in 35 (87.5%) of 40 patients included in the study (BioMatrix™ = 21, and Xience V™ = 14). Vessel volume ($339.8 \pm 149.4 \text{ mm}^3$ frente a $343.0 \pm 118.6 \text{ mm}^3$; $p = 0.95$), stent volume ($174.9 \pm 73.6 \text{ mm}^3$ frente a $166.2 \pm 53.6 \text{ mm}^3$; $p = 0.70$), intimal hyperplasia volume ($3.7 \pm 2.6 \text{ mm}^3$ frente a $4.5 \pm 5.9 \text{ mm}^3$; $p = 0.57$) and percent intimal hyperplasia volume ($2.3 \pm 2.0\%$ frente a $2.4 \pm 2.8\%$; $p = 0.90$) did not show statistically significant differences. **Conclusions:** In this randomized comparison, both stents proved to be effective in suppressing neointimal response in medium-term follow-up and did not show indirect signs of local toxicity.

DESCRIPTORS: Drug-eluting stents. Polymers. Treatment outcome.

La segunda generación de stents farmacológicos fue desarrollada con el propósito de mantener la eficacia antirreestenótica de los stents de primera generación, reduciendo las tasas de reintervención en la lesión tratada después de intervenciones coronarias percutáneas (ICP), y de mejorar el perfil de seguridad de dichos dispositivos.

Como características principales, la nueva generación de stents farmacológicos incorporó derivados o análogos del sirolimus, fármaco antiproliferativo de notable eficacia, y polímeros más biocompatibles (e incluso bioabsorbibles), para transportar y controlar la liberación de esos fármacos.¹

El stent de cromo-cobalto (605L), liberador de everolimus, con baja carga de polímero durable de Xience V® (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos), y el stent de acero inoxidable (31 6L), liberador de biolimus A9, con polímero bioabsorbible, derivado del ácido poliláctico (PLA) de BioMatrix® (Biosensors International, Singapur), son dos de los principales representantes de la generación actual de stents farmacológicos para uso clínico.

Aunque haya estudios comparativos que han demostrado la superioridad de los nuevos stents sobre los de la primera generación, sobre todo en la reducción de la trombosis tardía y muy tardía,²⁻⁵ todavía no está claro si existen diferencias entre ellos. En el presente análisis quisimos comparar los resultados del ultrasonido intracoronario (USIC) de dos stents de segunda generación, con polímero durable o bioabsorbible.

MÉTODOS

Diseño y población del estudio

El estudio BIOACTIVE es bicéntrico (Instituto Dante Pazzanese de Cardiología y Hospital Santa Marcelina, San Pablo, SP), randomizado (1:1), y tuvo como objetivo primario comparar la función endotelial coronaria, por medio de la diferencia del diámetro luminal peri-stent, antes y después de la estimulación con marcapaso cardíaco, utilizando la angiografía cuantitativa y el porcentaje de cobertura de las astas, por medio de la tomografía de coherencia óptica, de los stents BioMatrix® y Xience V®, a los 6 meses de evolución. Los objetivos secundarios fueron la comparación de las variables del USIC y de la angiografía coronaria cuantitativa a los 6 meses, y de los eventos cardíacos adversos combinados (muerte, infarto de miocardio y revascularización del vaso objetivo a los 12 meses).

En este análisis informamos sobre la comparación de las variables del USIC entre ambos stents farmacológicos, lo que representó uno de los endpoints secundarios del estudio.

Se incluyeron individuos con lesiones del tipo *de novo*, en coronarias nativas, de diámetro entre 3,0 y 3,5 mm, y longitud máxima de la lesión de 20 mm. Se excluyeron los pacientes diabéticos o tratados en la fase aguda de infarto agudo de miocardio (IAM) con

elevación del segmento ST (< 72 horas), así como aquellos con lesiones ostiales, en bifurcaciones, con presencia de trombos o lesiones con calcificación importante.

Este estudio fue previamente aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones (Comitê de Ética em Pesquisas - CEP) de las dos instituciones participantes, y todos los pacientes seleccionados firmaron el Formulario de consentimiento informado antes de la randomización.

Procedimiento

Los procedimientos de ICP se realizaron según la rutina de las instituciones y de acuerdo con las recomendaciones.^{6,7}

Se permitió el implante directo de los stents, sin predilatación, y el uso de la post dilatación quedó a criterio de los operadores.

El protocolo antitrombótico cumplió las directivas actuales, y consistió en la administración de la terapéutica antiplaquetaria dual con ácido acetilsalicílico (AAS) y un tienopiridínico (clopidogrel). El pretratamiento incluyó AAS en dosis de 100 a 200 mg por día, en el caso de uso crónico (> 7 días), o bien dosis de ataque de 200 a 300 mg realizada > 24 horas antes de la ICP; para el clopidogrel, la dosis de ataque de 300 mg se realizó > 24 horas antes de la intervención, en casos elegidos, o bien 600 mg > 2 horas antes del procedimiento en casos de síndrome coronario agudo. Luego del procedimiento, se recomendó el uso de AAS (100 a 200 mg por día) por tiempo indeterminado, y se administró clopidogrel (75 mg por día) por un período mínimo de 12 meses. Con relación a la terapia antitrombótica durante el procedimiento, se administró heparina intravenosa en una dosis de 70 a 100 U/kg de peso, para mantener un tiempo de coagulación activado > 250 segundos (> 200 segundos en caso de administración concomitante de inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, según el criterio del operador).

Objetivos y metodología del ultrasonido intracoronario

El endpoint primario del presente análisis fue la comparación del volumen de hiperplasia intimal intrastent y del porcentual de obstrucción volumétrica intrastent a los 6 meses.

Por protocolo, se realizó el USIC solamente durante la reevaluación angiográfica a los 6 meses post ICP. Las imágenes se obtuvieron utilizando un transductor de un único elemento, rotacional, con frecuencia de 40 MHz, envuelto en una vaina con perfil 2,6 F, con retroceso motorizado en un sistema de tracción automática a velocidad de 0,5 mm/s, y escáneres comerciales (i-Lab, Boston Scientific Corp., Natick, Estados Unidos).

Las imágenes fueron digitalizadas para el análisis cuantitativo *off-line* respetando los criterios del *American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document*

on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound.®

Para la realización del análisis volumétrico, se hizo la reconstrucción tridimensional de las imágenes por medio de un programa de planimetría computarizada disponible en el mercado (echoPlaque 3.0, INDEC systems Inc., Mountain View, Estados Unidos). En el segmento analizado, las áreas del lumen, stent y vaso (membrana elástica externa) fueron determinadas, a cada milímetro, por planimetría computarizada. El área de hiperplasia neointimal fue calculada como la superficie del stent menos la superficie del lumen. A partir de ello, los volúmenes (del lumen, stent y vaso) se calcularon por la regla de Simpson. El porcentaje de obstrucción volumétrica intimal intrastent fue calculado como la relación entre el volumen de hiperplasia y el volumen del stent x 100.

Todos los análisis de USIC fueron realizados en un laboratorio independiente (Cardiovascular Research Center, San Pablo, Brasil) por operadores que desconocían el tipo de stent implantado.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentuales, y las continuas, como media y desvío estándar. En la comparación de las variables continuas, se utilizó el test *t* de Student y, para las

variables categóricas, los tests chi cuadrado o exacto de Fisher, según correspondiera. El nivel de significancia adoptado fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre julio de 2011 y abril de 2014, un total de 40 pacientes fue incluido en el estudio BIOACTIVE, y randomizado, para recibir el stent BioMatrix®, con polímero bioabsorbible ($n = 22$) o el stent Xience V®, con polímero durable ($n = 18$).

La figura 1 muestra el flujograma de inclusión del estudio. De los 35 (87,5%) pacientes evaluados con USIC a los 6 meses, el promedio de edad de los dos grupos fue de 58 años y el 42,8% de sexo femenino. Los vasos tratados mostraron una distribución semejante entre los grupos y las lesiones tipo B2/C fueron abordadas en el 40% de los pacientes (tabla 1).

La tabla 2 muestra la comparación de los principales resultados del USIC a los 6 meses entre los dos stents. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, destacándose una mínima formación de tejido neointimal con ambos stents. La figura 2 demuestra la distribución del porcentaje de obstrucción de la luz vascular de los stents evaluados. Se observa que ambos stents, en la mayoría de los casos, produjeron una obstrucción luminal $< 5\%$.

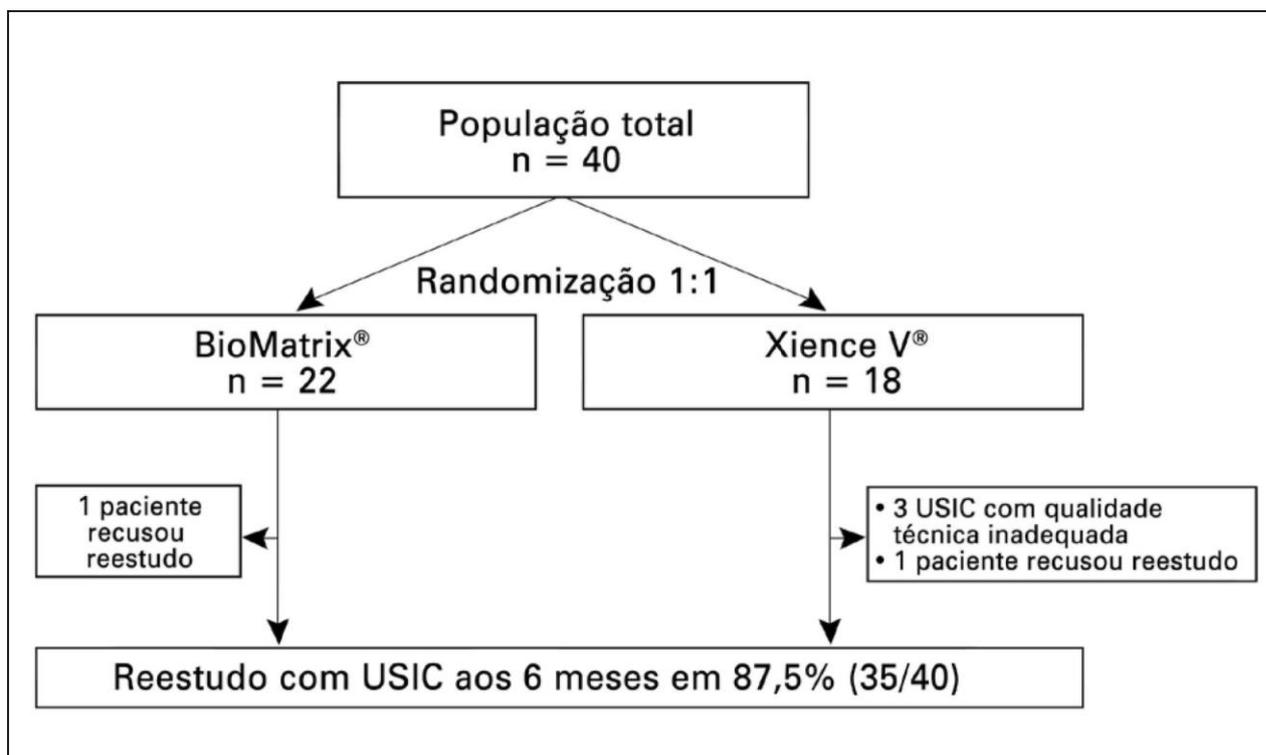


Figura 1. Flujograma del estudio. USIC: ultrasonido intracoronario.

TABLA 1
Características clínicas y angiográficas de base

Variable	BioMatrix® (n = 21)	XienceV® (n = 14)	Valor de p
Edad, años	57,0 ± 8,3	59,0 ± 6,5	0,45
Sexo femenino, n (%)	11 (52,4)	4 (28,6)	0,30
Hipertensión, n (%)	19(90,5)	12(85,7)	>0,99
Dislipidemia, n (%)	13(61,9)	10(71,4)	0,72
Tabaquismo, n (%)	14(66,7)	8(57,1)	0,72
Infarto agudo de miocardio previo, n (%)	11 (52,4)	6 (42,9)	0,73
Intervención coronaria percutánea previa, n (%)	3(14,3)	2(14,3)	>0,99
Cuadro clínico, n (%)			>0,99
Isquemia silenciosa	1 (4,8)	1 (7,1)	
Angina estable	20 (95,2)	13(92,9)	
Vaso objetivo, n (%)			0,72
Arteria descendente anterior	5 (23,8)	5 (35,7)	
Arteria circunfleja	8(38,1)	5 (35,7)	
Arteria coronaria derecha	8(38,1)	4 (28,6)	
Lesiones B2/C, n (%)	8(38,1)	6 (42,9)	>0,99

TABLA 2
Comparación de las principales variables ultrasonográficas a los 6 meses de seguimiento

Variable	BioMatrix® (n=21)	XienceV® (n = 14)	Valor de p
Área luminal media, mm ²	7,98 ± 2,48	7,39 ± 1,49	0,43
Diámetro luminal mínimo, mm	2,57 ± 0,45	2,44 ± 0,32	0,36
Área media del vaso, mm ²	15,73 ± 5,06	15,06 ± 2,99	0,66
Diámetro mínimo del vaso, mm	3,76 ± 0,71	3,72 ± 0,41	0,85
Área media del stent, mm ²	8,11 ± 2,42	7,51 ± 1,63	0,42
Diámetro mínimo del stent, mm	2,62 ± 0,47	2,54 ± 0,33	0,59
Área de neoíntima, mm ²	0,18 ± 0,13	0,19 ± 0,24	0,87
Volumen del vaso, mm ³	339,80 ± 149,37	343,01 ± 118,57	0,95
Volumen del stent, mm ³	174,93 ± 73,65	166,16 ± 53,64	0,70
Volumen luminal, mm ³	172,40 ± 75,12	161,97 ± 50,34	0,65
Volumen de hiperplasia intrastent, mm ³	3,71 ± 2,57	4,55 ± 5,96	0,57
Volumen de mala aposición, mm ³	1,0 ± 2,8	0,3 ± 0,6	0,37
Porcentual de obstrucción neointimal, %	2,33 ± 1,98	2,43 ± 2,77	0,90

En lo que se refiere a la presencia de mala aposición, a los 6 meses se observaron solo tres casos, de los cuales dos fueron en el stent BioMatrix®. La ausencia de USIC en el procedimiento índice no permitió identificar las malas aposiciones como crónicas o adquiridas. Por otra parte, en todos los casos el volumen de mala aposición fue bastante bajo, sin variación entre los stents. En cuanto al estándar de neoíntima (evaluación cualitativa) por el USIC, se observó un caso de neoaterogénesis en esa población, que se manifestó como una restenosis clínica, en un paciente que había recibido un stent Xience V®.

Con respecto a los eventos clínicos, en este subgrupo sometido a análisis con USIC no hubo decesos ni IAM espontáneos, con un único caso de restenosis documentado en el grupo tratado con Xience V®.

DISCUSIÓN

El presente estudio representa la primera comparación randomizada entre dos stents farmacológicos de segunda generación, utilizando criterios ultrasonográficos como evento sustituto. Como principal hallazgo, se destaca

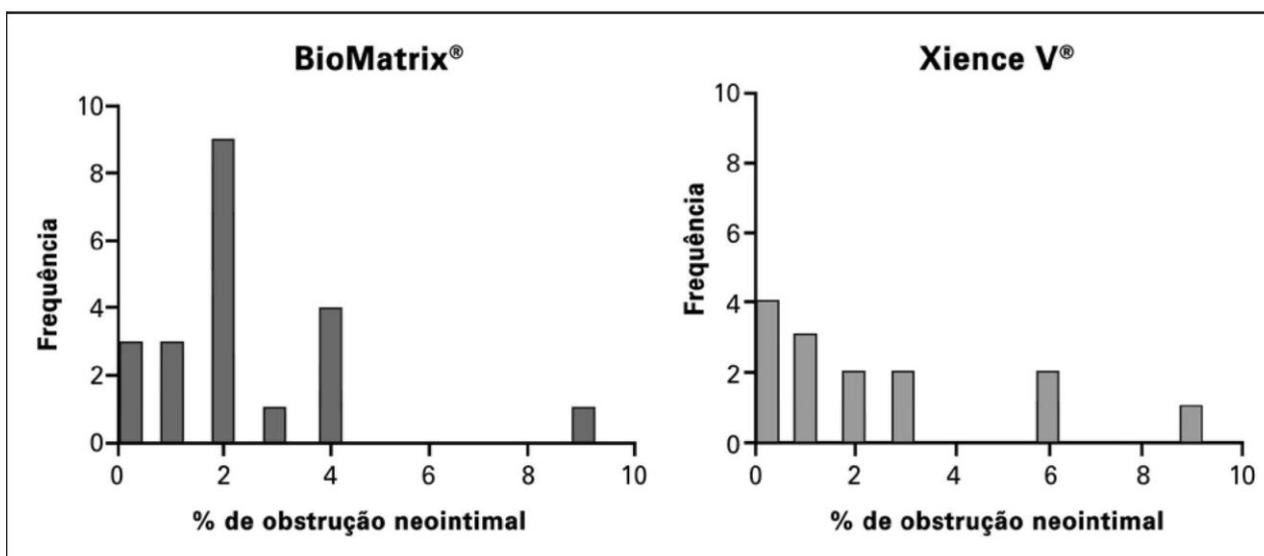


Figura 2. Distribución individual del porcentaje de obstrucción neointimal. La mayoría de los pacientes, en ambos grupos, presentó menos del 5% de obstrucción de la luz del stent previamente implantado.

el hecho de que ambos stents, con polímero bioabsorbible o durable, han demostrado una mínima respuesta neointimal y sin señales de toxicidad local.

Los stents farmacológicos, desarrollados hace poco más de una década, fueron concebidos para minimizar la excesiva respuesta cicatricial (hiperproliferación neointimal exagerada) promovida por los stents metálicos sin fármaco, utilizados hasta entonces. Para ello, a las ya utilizadas plataformas metálicas se adicionaron fármacos con propiedades antiproliferativas que se liberan en el lugar de la lesión por medio de un polímero, que, además de funcionar como transporte del fármaco y minimizar su pérdida en el trayecto hasta el lugar del implante, también controlan su liberación.¹

Además, el polímero durable presente en los stents farmacológicos de primera generación parece tener un papel central en la perpetuación del proceso inflamatorio local en la pared vascular, pudiendo potencialmente inducir a una trombosis tardía y muy tardía de estas endoprótesis.¹

Con el objetivo de minimizar la ocurrencia de estos efectos deletéreos, las nuevas generaciones de stents farmacológicos utilizan nuevos materiales, más biocompatibles, para la confección de los polímeros o incluso polímeros totalmente bioabsorbibles.

Los polímeros durables presentes en las generaciones actuales de stents farmacológicos (Xience V®, Xience Prime®, Promus Element® y Resolute Integrity®) generan una mínima respuesta inflamatoria, en parte por los nuevos elementos utilizados para su confección, pero también porque se aplican solamente en la superficie abluminal (externa) del stent, lo que reduce significativamente la carga polimérica utilizada. Diversos estudios randomizados demostraron

la superioridad de estos stents frente a los no farmacológicos y a los farmacológicos de primera generación, tanto en lo que se refiere a la eficacia como a la seguridad.^{2,3}

Entre los stents farmacológicos con polímeros bioabsorbibles, en la mayoría de los casos se utiliza el PLA y el poli (ácido láctico-co-glicólico) (PGLA), que se descomponen progresivamente en ésteres, hasta ser finalmente degradados en ácido láctico. En los stents farmacológicos con polímero degradable, la liberación del fármaco ocurre no solamente por difusión, sino también por la degradación de la matriz polimérica. El beneficio de esa nueva tecnología se demostró en el estudio *Limus Eluted from a Durable versus Erodable Stent Coating (LEADERS)*, que comparó el stent Bio-Matrix®, con polímero bioabsorbible de PLA, con el stent Cypher®, con polímero durable.⁴ Al cabo de 5 años de seguimiento clínico, el grupo de pacientes tratados con el stent con polímero absorbible presentó una tendencia a menor incidencia de eventos cardíacos adversos (22,3% frente a 26,1%; p para superioridad = 0,071) y una significativa reducción en la tasa de trombosis luego del primer año del procedimiento (0,66% frente a 2,5%; p para superioridad = 0,003).

Después de la demostración de que ambos stents de segunda generación eran superiores a los de primera, sobre todo en cuanto a seguridad, surgieron los primeros estudios que comparaban stents de segunda generación con diferentes polímeros. El estudio *Comparison of the Everolimus Eluting With the Biolimus A9 Eluting Stent (COMPARE-II)* comparó, de forma randomizada (2:1), 2.707 pacientes tratados con stent farmacológico con biolimus A9 y polímero bioabsorbible ($n = 1.795$) frente a stent farmacológico everolimus con polímero durable ($n = 912$). Luego de 12 meses de seguimiento, las tasas

de eventos mayores combinados (óbito cardíaco, IAM y nueva revascularización) fueron comparables entre los stents (5,2% frente a 4,8%; p de no inferioridad $< 0,001$).⁹ Posteriormente, el estudio *NOBORI Biolimus-Eluting Versus XIENCE/PROMUS Everolimus-Eluting Stent Trial* (NEXT) randomizó a (1:1) 3.235 pacientes para recibir uno de esos dos stents de segunda generación. De la misma forma que en el estudio COMPARE-II, no hubo diferencia significativa en la ocurrencia de reestenosis y de trombosis con esos dispositivos.¹⁰

Conforme lo observado hasta el presente, ningún estudio consiguió de manera individual demostrar superioridad entre los nuevos stents farmacológicos con polímeros durables o bioabsorbibles. Esto se debe sobre todo al hecho de que actualmente las tasas de eventos clínicos adversos, tras el uso de tales dispositivos, son bastante bajas; se requieren estudios con miles de pacientes, para que haya un adecuado poder estadístico para tales comparaciones. En ausencia de esos estudios, se pueden utilizar endpoints sustitutos, en busca de señales indirectas que revelen diferencias entre dichos dispositivos.

Entre los estudios con endpoints sustitutos, se destaca un análisis del NEXT, con 528 pacientes (biolimus: $n = 263$; everolimus: $n = 265$) con reevaluación angiográfica a los 9 meses. En ese estudio, ambos dispositivos presentaron bajas pérdidas lumbales, sin diferencia estadística relevante en cuanto al endpoint angiográfico primario de la pérdida tardía en el segmento ($0,03 \pm 0,39$ mm frente a $0,06 \pm 0,45$ mm, p para no inferioridad $< 0,0001$, y p para superioridad = 0,52).¹⁰

Más recientemente, Tada et al., utilizando tomografía de coherencia óptica, compararon, de forma randomizada (1:1), a 34 pacientes tratados con stents de segunda generación con biolimus y polímero bioabsorbible a everolimus y polímero durable. Como principales hallazgos, no se observaron diferencias entre la tasa de cobertura tisular (astas no cubiertas: 479 con biolimus frente a 588 con everolimus; *odds ratio* - OR 1,54; intervalo de confianza del 95% - IC 95% 0,63-3,79; $p = 0,34$) y aposición de las astas (astas mal apuestas: 46 con biolimus frente a 32 con everolimus; OR 1,64 - IC 95% 0,21-12,5; $p = 0,64$) de esos stents al cabo de 6 a 8 meses.¹¹

Estos estudios, aunque utilicen endpoints sustitutos diferentes del presente análisis se alinean en términos de resultados, ya que demuestran un perfil de seguridad y eficacia bastante semejante entre los dos tipos de stent, al menos en el mediano plazo.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es el reducido número de individuos en cada grupo. De todos modos, representa la mayor cohorte de individuos randomizados para estos stents, y evaluados con USIC. Otra limitación relevante es la ausencia de evaluación

sistemática con USIC al final del procedimiento índice, lo que impide una evaluación detallada de las malas aposiciones. Finalmente, 6 meses puede ser un período corto para evaluar potenciales diferencias entre estos dos stents.

CONCLUSIONES

En el estudio randomizado BIOACTIVE no se observaron diferencias significativas entre los stents de segunda generación con polímero biorreabsorbible o durable en lo que se refiere a la evaluación ultrasonográfica de mediano plazo. Ambos stents se mostraron bastante eficaces para reducir la formación de tejido neointimal en su interior, y no se observó señal indirecta alguna de toxicidad local en ambos grupos.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

- Costa Jr. JR. Dispositivos contemporâneos na ICP: stents farmacológicos e suportes vasculares bioabsorvíveis. In: Abizaid A, organizador. Manual de cardiologia intervencionista Instituto Dante Pazzanese. São Paulo: Elsevier; 2012. p. 191-208.
- Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(9): 914-22.
- Gada H, Kirtane AJ, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Mahafey KW, et al. 5-year results of a randomized comparison of XIENCE V everolimus-eluting and TAXUS paclitaxel-eluting stents: final results from the SPIRIT III trial (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1263-6.
- Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, de Vries T, Buszman P, Linke A, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents versus durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable Versus E Rodable Stent Coating) randomized, non inferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):777-89.
- Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, SAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1214-22.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)1; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions

- (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(3):453-95.
 8. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Col Cardiol*. 2001;37(5):1478-92.
 9. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdés M, Voudris V, et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9867):651-60.
 10. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, et al.; NEXT Investigators. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Col Cardiol*. 2013;62(3):181-90.
 11. Tada T, Kastrati A, Byrne RA, Schuster T, Cuni R, King LA, et al. Randomized comparison of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus everolimus-eluting stents with permanent polymer coatings assessed by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(3):495-504.