

Comparação de Stents Farmacológicos com Polímero Durável ou Biorreabsorvível: Resultados do Ultrassom Intracoronário do Estudo 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 Shlessarenko¹, Luiz Fernando Tanajura¹, Amanda Sousa¹, Alexandre Abizaid¹

RESUMO

Introdução: Os stents farmacológicos eluidores de everolimus com polímero durável e de biolimus A9 com polímero bioabsorvível foram concebidos para minimizar a resposta inflamatória local e propiciar melhor cobertura endotelial das hastes. Nesta análise, objetivamos apresentar os resultados do ultrassom intracoronário de 6 meses da comparação desses dispositivos como desfecho secundário do estudo BIOACTIVE.

Métodos: O BIOACTIVE foi um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), que teve como objetivo primário comparar a função endotelial coronária e o percentual de cobertura das hastes dos stents BioMatrix® e Xience V®, por meio da tomografia de coerência óptica. Foram incluídos pacientes com lesão única, *de novo*, em coronárias, entre 3,0 e 3,5 mm e com extensão até 20 mm. Foram excluídos pacientes diabéticos ou na fase aguda de infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST, lesões ostiais, em bifurcações ou com trombo. **Resultados:** O ultrassom intracoronário foi realizado em 35 (87,5%) dos 40 pacientes incluídos, sendo 21 pacientes com BioMatrix® e 14 com Xience V®. Os volumes do vaso ($339,8 \pm 149,4 \text{ mm}^3$ vs. $343,0 \pm 118,6 \text{ mm}^3$; $p = 0,95$) e do stent ($174,9 \pm 73,6 \text{ mm}^3$ vs. $166,2 \pm 53,6 \text{ mm}^3$; $p = 0,70$) não mostraram diferenças, bem como o volume de hiperplasia ($3,7 \pm 2,6 \text{ mm}^3$ vs. $4,5 \pm 5,9 \text{ mm}^3$; $p = 0,57$) e o percentual de obstrução intimal intra-stent ($2,3 \pm 2,0\%$ vs. $2,4 \pm 2,8\%$; $p = 0,90$). **Conclusões:** Nesta comparação randomizada, ambos os stents mostraram-se efetivos em suprimir a resposta neointimal no médio prazo, e não mostraram sinais indiretos de toxicidade local.

DESCRITORES: Stents farmacológicos. Polímeros. Resultado do tratamento.

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 ($339.8 \pm 149.4 \text{ mm}^3$ vs. $343.0 \pm 118.6 \text{ mm}^3$; $p = 0.95$), stent volume ($174.9 \pm 73.6 \text{ mm}^3$ vs. $166.2 \pm 53.6 \text{ mm}^3$; $p = 0.70$), intimal hyperplasia volume ($3.7 \pm 2.6 \text{ mm}^3$ vs. $4.5 \pm 5.9 \text{ mm}^3$; $p = 0.57$) and percent intimal hyperplasia volume ($2.3 \pm 2.0\%$ vs. $2.4 \pm 2.8\%$; $p = 0.90$) 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.

¹ Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência: J. Ribamar Costa Jr. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Vila Mariana – CEP: 04012-180 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: rmcosta@uol.com.br

Recebido em: 19/6/2014 • Aceito em: 30/8/2014

A segunda geração dos stents farmacológicos foi desenvolvida com o intuito de manter a eficácia antirreestenótica dos stents de primeira geração, reduzindo as taxas de reintervenção na lesão-alvo após intervenções coronárias percutâneas (ICP), e melhorar o perfil de segurança desses dispositivos.

Como características mais marcantes, a nova geração de stents farmacológicos incorporou derivados ou análogos do sirolimus, fármaco antiproliferativo de notável eficácia, e polímeros mais biocompatíveis (e mesmo bioabsorvíveis), para carrear e controlar a liberação desses fármacos.¹

O stent de cromo-cobalto (605L), eluidor de everolimus, com baixa carga de polímero durável da Xience V® (Abbott Vascular, Santa Clara, Estados Unidos), e o stent de aço inoxidável (316L), eluidor de biolimus A9, com polímero bioabsorvível, derivado do ácido polilático (PLA) da BioMatrix® (Biosensors International, Singapura), são dois dos principais representantes da atual geração de stents farmacológicos em uso clínico.

Embora estudos comparativos tenham demonstrado a superioridade dos novos stents sobre os da primeira geração, sobretudo na redução da trombose tardia e muito tardia,²⁻⁵ ainda não está claro se existem diferenças entre eles. Na presente análise, visamos comparar os resultados do ultrassom intracoronário (USIC) de dois stents de segunda geração, com polímero durável ou bioabsorvível.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

O BIOACTIVE é um estudo bicêntrico (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP), randomizado (1:1), que teve como objetivo primário comparar a função endotelial coronária, por meio da diferença do diâmetro luminal peri-stent, antes e após a estimulação com marca-passo cardíaco, utilizando a angiografia quantitativa e o porcentual de cobertura das hastes, por meio da tomografia de coerência óptica, dos stents BioMatrix® e Xience V®, aos 6 meses de evolução. Os objetivos secundários consistiram na comparação das variáveis do USIC e da angiografia coronária quantitativa aos 6 meses, e dos eventos cardíacos adversos combinados (morte, infarto do miocárdio e revascularização do vaso-alvo) aos 12 meses.

Na presente análise, reportamos a comparação das variáveis do USIC entre esses dois stents farmacológicos, que representou um dos desfechos secundários do estudo.

Foram incluídos indivíduos com lesões do tipo *de novo*, em coronárias nativas, de diâmetro entre 3,0 e 3,5 mm, e comprimento máximo da lesão de 20 mm. Foram excluídos pacientes diabéticos ou tratados na fase aguda de infarto agudo do miocárdio (IAM) com

supradesnivelamento do segmento ST (< 72 horas), bem como aqueles com lesões ostiais, em bifurcações, presença de trombos ou lesões com calcificação importante.

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de ambas as instituições participantes, e todos os pacientes selecionados assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da randomização.

Procedimento

Os procedimentos de ICP foram realizados conforme rotina das instituições e de acordo com as recomendações.^{6,7}

Foi permitido implante direto dos stents, sem pré-dilatação, e o uso da pós-dilatação ficou a critério dos operadores.

O protocolo antitrombótico seguiu as diretrizes atuais e consistiu na administração da terapêutica antiplaquetária dupla com o ácido acetilsalicílico (AAS) e um tienopiridínico (clopidogrel). O pré-tratamento incluiu AAS na dose de 100 a 200 mg ao dia, no caso de uso crônico (> 7 dias), ou dose de ataque de 200 a 300 mg realizada > 24 horas antes da ICP; para o clopidogrel, a dose de ataque de 300 mg era realizada > 24 horas antes da intervenção, em casos eletivos, ou 600 mg > 2 horas antes do procedimento, em casos de síndrome coronária aguda. Após o procedimento, o uso de AAS (100 a 200 mg ao dia) foi recomendado por tempo indeterminado, e o clopidogrel (75 mg ao dia) foi administrado por um período mínimo de 12 meses. Com relação à terapia antitrombótica durante o procedimento, a heparina intravenosa foi administrada na dose de 70 a 100 U/kg de peso, para manter um tempo de coagulação ativado > 250 segundos (> 200 segundos em caso de administração concomitante de inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, de acordo com o critério do operador).

Objetivos e metodologia do ultrassom intracoronário

O desfecho primário da presente análise foi a comparação do volume de hiperplasia intimal intra-stent e do porcentual de obstrução volumétrica intra-stent aos 6 meses.

O USIC foi realizado, por protocolo, apenas durante a reavaliação angiográfica aos 6 meses pós-ICP. A aquisição das imagens foi realizada utilizando-se um transdutor de elemento único, rotacional, com frequência de 40 MHz, envolto numa bainha com perfil 2,6 F, com recuo motorizado em sistema de tração automática a velocidade de 0,5 mm/s, e escâneres comerciais (i-Lab, Boston ScientificCorp., Nattick, Estados Unidos).

As imagens foram digitalizadas para análise quantitativa *off-line* de acordo com os critérios do *American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Docu-*

ment on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound.⁸

Para realização da análise volumétrica, a reconstrução tridimensional das imagens foi realizada por um programa de planimetria computadorizada comercialmente disponível (echoPlaque 3.0, INDEC systems Inc., Mountain View, Estados Unidos). As áreas do lúmen, stent e vaso (membrana elástica externa), no segmento analisado, foram determinadas, a cada milímetro, por planimetria computadorizada. A área da hiperplasia neointimal foi calculada como a área do stent menos a área do lúmen. A partir de então, os volumes (do lúmen, stent e vaso) eram calculados pela regra de Simpson. O percentual de obstrução volumétrica intimal intra-stent foi calculado como a relação entre o volume de hiperplasia e o volume do stent x 100.

Todas as análises deUSIC foram realizadas em laboratório independente (Cardiovascular Research Center, São Paulo, Brasil) por operadores que desconheciam o tipo de stent implantado.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e percentuais, e as contínuas, como média e desvio padrão. Na comparação das variáveis contínuas, foi utilizado o teste *t* de Student e, para as

variáveis categóricas, utilizamos os testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre julho de 2011 e abril de 2014, um total de 40 pacientes foi incluído no estudo BIOACTIVE e randomizado para receber o stent BioMatrix®, com polímero bioabsorvível ($n = 22$) ou o stent Xience V®, com polímero durável ($n = 18$).

A figura 1 mostra o fluxograma de inclusão do estudo. Entre os 35 (87,5%) pacientes avaliados comUSIC aos 6 meses, a média de idade dos dois grupos foi de 58 anos e 42,8% eram do sexo feminino. Os vasos tratados mostraram distribuição semelhante entre os grupos e as lesões tipo B2/C foram abordadas em 40% dos pacientes (tabela 1).

A tabela 2 mostra a comparação dos principais resultados doUSIC aos 6 meses entre os dois stents. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos, destacando-se a mínima formação de tecido neointimal com ambos os stents. A figura 2 demonstra a distribuição do percentual de obstrução da luz vascular dos stents avaliados. Nota-se que ambos os stents, na maioria dos casos, produziram obstrução luminal $< 5\%$.

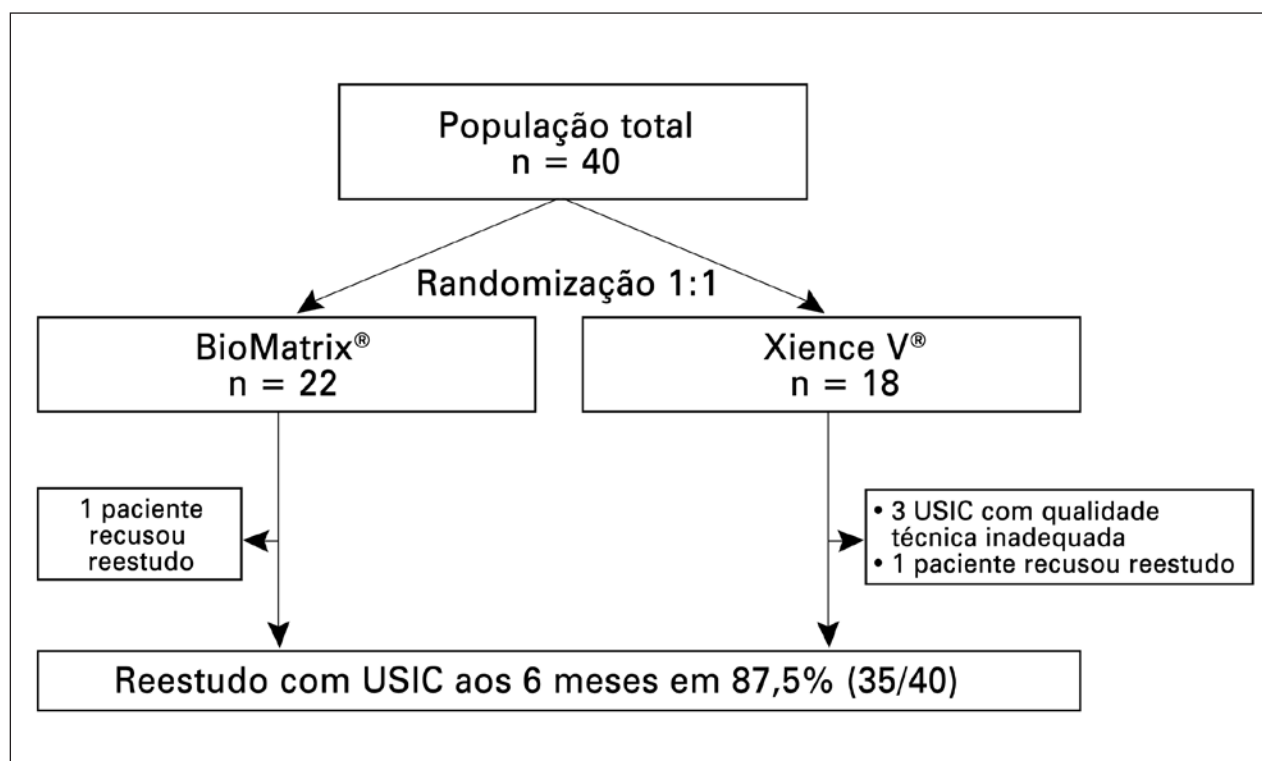


Figura 1. Fluxograma do estudo.USIC: ultrassom intracoronário.

TABELA 1
Características clínicas e angiográficas de base

Variável	BioMatrix® (n = 21)	Xience V® (n = 14)	Valor de p
Idade, anos	57,0 ± 8,3	59,0 ± 6,5	0,45
Sexo feminino, n (%)	11 (52,4)	4 (28,6)	0,30
Hipertensão, n (%)	19 (90,5)	12 (85,7)	> 0,99
Dislipidemia, n (%)	13 (61,9)	10 (71,4)	0,72
Tabagismo, n (%)	14 (66,7)	8 (57,1)	0,72
Infarto agudo do miocárdio prévio, n (%)	11 (52,4)	6 (42,9)	0,73
Intervenção coronária percutânea prévia, n (%)	3 (14,3)	2 (14,3)	> 0,99
Quadro clínico, n (%)			> 0,99
Isquemia silenciosa	1 (4,8)	1 (7,1)	
Angina estável	20 (95,2)	13 (92,9)	
Vaso-alvo, n (%)			0,72
Artéria descendente anterior	5 (23,8)	5 (35,7)	
Artéria circunflexa	8 (38,1)	5 (35,7)	
Artéria coronária direita	8 (38,1)	4 (28,6)	
Lesões B2/C, n (%)	8 (38,1)	6 (42,9)	> 0,99

TABELA 2
Comparação das principais variáveis ultrassonográficas aos 6 meses de seguimento

Variável	BioMatrix® (n = 21)	Xience V® (n = 14)	Valor de p
Área luminal média, mm ²	7,98 ± 2,48	7,39 ± 1,49	0,43
Diâmetro luminal mínimo, mm	2,57 ± 0,45	2,44 ± 0,32	0,36
Área média do vaso, mm ²	15,73 ± 5,06	15,06 ± 2,99	0,66
Diâmetro mínimo do vaso, mm	3,76 ± 0,71	3,72 ± 0,41	0,85
Área média do stent, mm ²	8,11 ± 2,42	7,51 ± 1,63	0,42
Diâmetro mínimo do 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
Volume do vaso, mm ³	339,80 ± 149,37	343,01 ± 118,57	0,95
Volume do stent, mm ³	174,93 ± 73,65	166,16 ± 53,64	0,70
Volume luminal, mm ³	172,40 ± 75,12	161,97 ± 50,34	0,65
Volume de hiperplasia intra-stent, mm ³	3,71 ± 2,57	4,55 ± 5,96	0,57
Volume de má aposição, mm ³	1,0 ± 2,8	0,3 ± 0,6	0,37
Porcentual de obstrução neoíntimal, %	2,33 ± 1,98	2,43 ± 2,77	0,90

No que se referiu à presença de má aposição, observaram-se, aos 6 meses, apenas três casos, sendo dois deles com o stent BioMatrix®. A ausência de USIC no procedimento índice não permitiu identificar as má aposições como crônicas ou adquiridas. Entretanto, em todos os casos, o volume de má aposição foi bastante baixo, não diferindo entre os stents. No que se refere ao padrão de neoíntima (avaliação qualitativa) pelo USIC, foi observado um caso de neoaterogênese nessa população, que se manifestou como reestenose clínica, em paciente que tinha recebido um stent Xience V®.

Quanto aos desfechos clínicos, neste subgrupo submetido à análise com USIC, não ocorreram óbitos e nem IAM espontâneo, sendo o único caso de reestenose documentado no grupo tratado com Xience V®.

DISCUSSÃO

O presente estudo representa a primeira comparação randomizada entre dois stents farmacológicos de segunda geração, utilizando-se critérios ultrassonográficos como desfecho substituto. Como principal achado, destaca-se

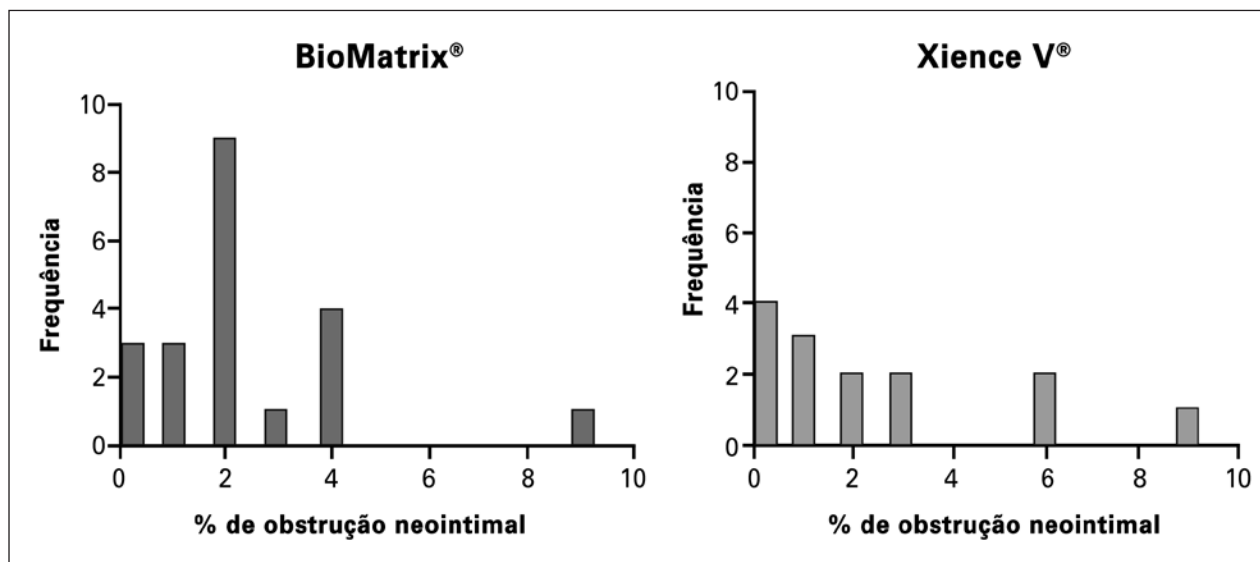


Figura 2. Distribuição individual do percentual de obstrução neointimal. A maioria dos pacientes, em ambos os grupos, apresentou menos que 5% de obstrução da luz do stent previamente implantado.

o fato de ambos os stents, com polímero bioabsorvível ou durável, terem exibido mínima resposta neointimal e sem sinais de toxicidade local.

Os stents farmacológicos, desenvolvidos há pouco mais de uma década, foram concebidos para minimizar a excessiva resposta cicatricial (hiperproliferação neointimal exagerada) promovida pelos stents metálicos sem fármaco, até então utilizados. Para tal, adicionaram-se às já utilizadas plataformas metálicas fármacos com propriedades antiproliferativas entregues no sítio da lesão por meio de um polímero, que, além de funcionar como carreador do fármaco e minimizar sua perda no trajeto até o local do implante, também controla sua liberação.¹

Entretanto, o polímero durável presente nos stents farmacológicos de primeira geração parece ter um papel central na perpetuação do processo inflamatório local na parede vascular, podendo potencialmente induzir à ocorrência de trombose tardia e muito tardia dessas endopróteses.¹

Visando minimizar a ocorrência desses efeitos deletérios, as novas gerações de stents farmacológicos passaram a utilizar novos materiais, mais biocompatíveis, na confecção dos polímeros ou mesmo polímeros totalmente bioabsorvíveis.

Os polímeros duráveis presentes nas gerações atuais de stents farmacológicos (Xience V®, Xience Prime®, Promus Element® e Resolute Integrity®) geram mínima resposta inflamatória, em parte pelos novos elementos utilizados para sua confecção, mas também por serem aplicados apenas na superfície abluminal (externa) do stent, o que reduz significativamente a carga polimérica utilizada. Diversos estudos randomizados demonstraram

a superioridade desses stents frente aos não farmacológicos e aos farmacológicos de primeira geração, tanto no que se refere à eficácia, quanto à segurança.^{2,3}

Entre os stents farmacológicos com polímeros bioabsorvíveis, na maioria das vezes, utilizam-se o PLA e o poli(ácido láctico-co-glicólico) (PGLA), que progressivamente decompõem-se em ésteres, até finalmente serem degradados em ácido láctico. Nos stents farmacológicos com polímero degradável, a liberação do fármaco ocorre não somente por difusão, mas também pela degradação da matriz polimérica. O benefício dessa nova tecnologia foi demonstrado no estudo *Limus Eluted from a Durable versus Erodeable Stent Coating* (LEADERS), que comparou o stent BioMatrix®, com polímero bioabsorvível de PLA, ao stent Cypher®, com polímero durável.⁴ Ao final de 5 anos de seguimento clínico, o grupo de pacientes tratados com o stent com polímero absorvível apresentou tendência a menor incidência de eventos cardíacos adversos (22,3% vs. 26,1%; p para superioridade = 0,071) e uma significativa redução na taxa de trombose após o primeiro ano do procedimento (0,66% vs. 2,5%; p para superioridade = 0,003).

Após a demonstração de que ambos os stents de segunda geração eram superiores aos de primeira, sobretudo no que se refere à segurança, surgiram os primeiros estudos comparando stents de segunda geração com diferentes polímeros. O estudo *Comparison of the Everolimus Eluting With the Biolimus A9 Eluting Stent* (COMPARE-II) comparou, de forma randomizada (2:1), 2.707 pacientes tratados com stent farmacológico com biolimus A9 e polímero bioabsorvível ($n = 1.795$) vs. stent farmacológico everolimus com polímero durável ($n = 912$). Ao final de 12 meses de seguimento, as taxas

de eventos maiores combinados (óbito cardíaco, IAM e nova revascularização) foram comparáveis entre os stents (5,2% vs. 4,8%; p de não inferioridade $< 0,001$).⁹ Posteriormente, o estudo *NOBORI Biolimus-Eluting Versus XIENCE/PROMUS Everolimus-Eluting Stent Trial* (NEXT) randomizou (1:1) 3.235 pacientes para receber um desses dois stents de segunda geração. Da mesma forma que no estudo COMPARE-II, não houve diferença significativa na ocorrência de reestenose e de trombose com esses dispositivos.¹⁰

Conforme observado até o presente, nenhum estudo individualmente conseguiu demonstrar superioridade entre os novos stents farmacológicos com polímeros duráveis ou bioabsorvíveis. Isso se deve, sobretudo, ao fato de que as taxas de eventos clínicos adversos, após o uso desses dispositivos, são atualmente bastante baixas, necessitando de estudos com milhares de pacientes, para que haja adequado poder estatístico para tais comparações. Na ausência de tais estudos, podem-se utilizar desfechos substitutos, na busca de sinais indiretos que revelem diferenças entre tais dispositivos.

Entre os estudos com desfechos substitutos, destaca-se uma análise do NEXT, na qual 528 pacientes (biolimus: $n = 263$; everolimus: $n = 265$) foram avaliados com reavaliação angiográfica aos 9 meses. Nesse estudo, ambos os dispositivos apresentaram baixas perdas lúminais, sem diferença estatística relevante em relação ao desfecho angiográfico primário da perda tardia no segmento ($0,03 \pm 0,39$ mm vs. $0,06 \pm 0,45$ mm, p para não inferioridade $< 0,0001$, e p para superioridade = $0,52$).¹⁰

Mais recentemente, Tada et al., utilizando tomografia de coerência óptica, compararam, de forma randomizada (1:1), 34 pacientes tratados com stents de segunda geração com biolimus e polímero bioabsorvível a everolimus e polímero durável. Como principais achados, não foram observadas diferenças entre a taxa de cobertura tecidual (hastes não cobertas: 479 com biolimus vs. 588 com everolimus; *odds ratio* – OR 1,54; intervalo de confiança de 95% – IC 95% 0,63-3,79; $p = 0,34$) e aposição das hastes (hastes má apostas: 46 com biolimus vs. 32 com everolimus; OR 1,64 – IC 95% 0,21-12,5; $p = 0,64$) desses stents ao final de 6 a 8 meses.¹¹

Estes estudos, embora utilizem desfechos substitutos diferentes da presente análise, alinham-se em termos de resultados, no sentido de demonstrarem um perfil de segurança e eficácia bastante semelhante entre os dois tipos de stent, ao menos no médio prazo.

Limitações

A principal limitação desse estudo diz respeito ao reduzido número de indivíduos em cada grupo. Ainda assim, representa a maior coorte de indivíduos randomizados para esses stents e avaliados com USIC. Outra limitação relevante diz respeito à ausência de avaliação

sistemática com USIC ao final do procedimento índice, o que impede a detalhada avaliação das má aposições. Por fim, 6 meses pode ser um período curto para avaliar potenciais diferenças entre esses dois stents.

CONCLUSÕES

Não foram observadas diferenças significativas entre os stents de segunda geração com polímero biorreabsorvível ou durável, no que se refere à avaliação ultrasonográfica de médio prazo, no estudo randomizado BIOACTIVE. Ambos os stents se mostraram bastante eficazes em reduzir a formação de tecido neointimal em seu interior, e nenhum sinal indireto de toxicidade local foi observado em ambos os grupos.

CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Costa Jr. JR. Dispositivos contemporâneos na ICP: stents farmacológicos e suportes vasculares bioabsorvíveis. In: Abizaid A, organizador. Manual de cardiologia intervencionista do Instituto Dante Pazzanese. São Paulo: Elsevier; 2012. p. 191-208.
2. 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.
3. 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.
4. 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, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(8):777-89.
5. 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, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33(10):1214-22.
6. 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 Coll Cardiol*. 2001;37(5):1478-92.
 9. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vázquez 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 Coll 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.