Stents liberadores de drogas de segunda generación: ¿qué nos han aportado?

Ernesto Chaigneau y Gastón Dussaillant

Departamento Cardiovascular
Hospital Clínico U. de Chile

Recibido 2 de diciembre 2010 / Aceptado 10 de diciembre 2010

Rev Chil Cardiol 2010; 29: 360 - 364

Desde la introducción en el año 2002 de los stents fármaco-activos ("Drug-eluting stents", DES) de primera generación, liberadores de sirolimus o paclitaxel, Cypher® ("Sirolimus eluting stent", SES, Cordis/ Johnson & Johnson, NJ, EE.UU) y Taxus® ("Paclitaxel eluting stent", PES, Boston-Scientific, MA, EE.UU) a la fecha, se han implantado más de dos millones de unidades en el mundo para el tratamiento de diversas formas de aterosclerosis coronaria obstructiva. Con la incorporación de estos dispositivos, la proliferación neointimal, la reestenosis clínica, y la necesidad de reintervención post angioplastia han bajado de forma ostensible, generando uno de los avances más espectaculares en la historia de la Cardiología Intervencional ¹.

El punto "negro" en esta historia en desarrollo ha sido la ocurrencia de la trombosis aguda de estos stents. En el año 2006 un metanálisis de 19 estudios aleatorizados, mostró una tasa de trombosis en el seguimiento a un año de 0,7% ². En el mundo real se ha reportado una tasa mayor, como en el registro Bern-Rotterdam, en que la tasa de trombosis angiográficamente confirmada fue de 3,3% a 4 años ³. La ocurrencia de trombosis tardía y muy tardía, meses e incluso años post implante, generó gran alarma mundial, dada la alta letalidad de estos eventos que varía entre 25 y 65% en distintos grupos de pacientes ⁴, hasta el punto de cuestionar la utilidad de estos dispositivos.

Los DES de segunda generación entraron al mercado a partir del año 2008 con la promesa de una mayor segu-

ridad, eficacia y facilidad en el implante. ¿Cómo lograr esto?, básicamente mejorando las características del polímero (reservorio y plataforma de liberación de la droga), utilizando derivados de la rapamicina y mejorando la estructura y composición del stent. Ahora bien, ¿podemos decir que esto se ha cumplido?, ¿debemos olvidarnos de los stents fármaco-activos de primera generación? El presente artículo pretende responder estas interrogantes.

Stent liberador de everolimus (EES)

Comercializado como Xience V® (Abbott Vascular, IL, EE.UU) o Promus® (Boston-Scientific, MA, EE.UU), está recubierto por un copolímero fluorado biocompatible que libera everolimus, una potente droga antiproliferativa derivada del sirolimus, altamente lipofílica, de rápida absorción en el tejido, con una entrega del 80% de la droga en el primer mes. Su utilidad está avalada por los resultados de la serie de estudios SPIRIT. El primero, SPIRIT I, mostró una menor pérdida luminal tardía de 0,1 mm que 0,87 mm ($p=0,001$) del mismo stent no fármaco activo (BMS) ⁵. El paso siguiente fue compararla con un DES de primera generación. El SPIRIT II aleatorizó 300 pacientes con lesiones coronarias de novo e isquemia a EES o PES. A los 6 meses la pérdida luminal tardía fue significativamente más baja con EES (0,11 mm vs 0,36 mm, $p=0,0001$). Sin embargo a los dos años de seguimiento, la falla de la lesión tratada, definida como muerte cardíaca,

Correspondencia:

Dr. Gastón Dussaillant Nielsen
Laboratorio de Hemodinamia
Departamento Cardiovascular
Hospital Clínico U. de Chile
Av. Santos Dumont 999
Independencia - Santiago de Chile
gdussaillant@redclinicauchile.cl

infarto de miocardio o revascularización de la lesión tratada guiada por isquemia (TLR) no fue significativa (6,6 vs 11% con PES, $p=0,31$)^{6,7}.

El SPIRIT III, de diseño similar, reclutó una mayor cantidad de pacientes de bajo riesgo ($n=1002$). El EES fue superior al PES respecto a pérdida luminal tardía evaluada a los 8 meses (0,14 mm vs 0,28 mm, $p=0,004$). A dos años el punto final combinado (infarto, muerte cardíaca y revascularización), también fue significativamente menor en el grupo de EES (7,3% vs 12,8%, $p=0,004$). Hubo una incidencia no significativa de menos eventos de trombosis de stent a favor del EES (0,4 vs 2,6%, $p=0,10$)^{8,9}.

El SPIRIT IV incluyó un número mayor (3.687 pacientes) y lesiones más complejas. Nuevamente se comparó el EES y el PES. El punto combinado fue el mismo del estudio anterior y los resultados a un año fueron superiores para el EES, principalmente por una menor ocurrencia de infartos y revascularizaciones (4,2% vs 6,8%, $p=0,001$). Sin embargo, en el subgrupo de diabéticos la falla de la lesión tratada no fue diferente entre los grupos (6,4% vs 6,9%, $p=0,8$)⁽¹⁰⁾. Un aspecto favorable del EES, fue la reducción significativa de episodios de trombosis de stent, de acuerdo a la definición del Academic Research Consortium (0,17 vs 0,85%, $p=0,004$).

En el estudio COMPARE, 1797 pacientes no seleccionados de un centro, fueron aleatorizados a EES y PES, con seguimiento a un año, demostrando superioridad del EES con una menor tasa de trombosis del stent, infartos y revascularizaciones (6,2 vs 9,1%, $p=0,05$)¹¹.

El registro X-SEARCH reclutó 649 pacientes consecutivos no seleccionados tratados con EES durante 6 meses y comparados con 3 cohortes históricas (BMS = 450, PES = 576 y SES = 508) del mismo centro. El mérito es el de evaluar pacientes de alto riesgo en cuanto a seguridad y eficacia del EES con controles del mismo centro. El punto final primario (MACE) evaluado fue la combinación de mortalidad, infarto o revascularización del vaso tratado (TVR). El análisis multivariado demostró que el BMS se asoció con mayores tasas de TVR y MACE que el EES (HR para TVR = 2,02 y HR para MACE = 2,15); que el SES se comporta similar al EES y que el PES tiene mayor riesgo de MACE que EES (HR = 1,57)¹².

En el 22° curso anual de TCT 2010, se presentaron los resultados del estudio EXCELLENT, a la fecha el único estudio controlado que compara EES y SES. Este estudio, diseñado para demostrar la no inferioridad de EES (Xience/Promus) respecto de SES, carece del poder estadístico para evaluar superioridad de un tipo de stent sobre el otro. Se enrolaron 1443 pacientes con IAM y > 50% de estenosis, con un alta proporción de diabéticos (> 40%) y se alea-

torizó a razón de 3:1, Xience V / Promus EES ($n=1.079$) ó Cypher Select SES ($n=364$). El punto final primario a evaluar fue la pérdida luminal tardía en el segmento. Para evaluar la pérdida luminal tardía, se analizaron 1.200 lesiones con angiografía cuantitativa, observándose una diferencia estadísticamente no significativa entre el EES y el SES (0,1 mm vs 0,05 mm $p=0,02$ para no inferioridad), quedando demostrada la equivalencia antiproliferativa de ambos stents. El análisis de los eventos clínicos “duros” (muerte e IAM) a 12 meses no mostró diferencia entre los grupos (1,5 vs 1,9%, $p=0,56$). Sin embargo, la tasa de trombosis de stent fue menor aunque no significativa en el grupo EES (0,4 vs 0,8%, $p=0,28$)¹³. En opinión de los autores, no hay una explicación plausible para una tendencia a mayor pérdida tardía del EES y menos eventos clínicos incluidos la trombosis de stent, y enfatizan la necesidad de nuevos estudios que comparen seguridad y eficacia entre estos DES.

Stent liberador de Zotarolimus (ZES)

Comercializado como Endeavor® (Medtronic Inc., MN, EE.UU) utiliza como plataforma, el Driver® un stent flexible con excelente navegabilidad, recubierto de un polímero de fosforilcolina, que semeja la membrana celular, desde donde se libera Zotarolimus un derivado del Sirolimus altamente lipofílico. La liberación es rápida, entregando el 95% de la droga en dos semanas.

Su seguridad y eficacia fue demostrada en los trabajos ENDEAVOR I y II al comparar eventos isquémicos combinados y revascularización de la lesión con el stent Driver como BMS. El paso siguiente fue diseñar los protocolos para comparar su rendimiento con los stent de primera y segunda generación.

En ENDEAVOR III, incluyó 436 pacientes con lesiones de novo y comparó ZES y SES. El punto de evaluación era el angiográfico a 8 meses que mostró una mayor pérdida luminal tardía con ZES (0,34 vs 0,13 mm, $p=0,001$). La reestenosis angiográfica fue también mayor con ZES (11,7% vs 4,3%, $p=0,04$). La revascularización guiada por clínica a 9 meses no tuvo diferencias significativas (6,3% vs 3,5%, $p=0,34$). A fines del 2009 se publicaron los resultados del seguimiento a tres años de estos pacientes. La incidencia de muerte e IAM fue menor en el grupo ZES (3,9 vs 10,8%, $p=0,028$), sin diferencias significativas en TVR (17,9 vs 12,2%; $p=0,23$)¹⁵.

ENDEAVOR IV comparó más de 1.500 pacientes aleatorizados a ZES o PES. En este caso el punto primario de evaluación para no inferioridad a 9 meses (muerte cardíaca, infarto y TVR) fue de 6,6 vs 7,1%, respectivamente (p

= 0,001 para no inferioridad). A 12 meses no hubo diferencias entre grupos en base al punto primario. La tasa de restenosis binaria a 8 meses fue mayor en el grupo ZES (15,3% vs, 10,4%, $p = 0,284$), sin embargo, esto no se tradujo en una tasa mayor de TVR (4,5 vs 3,2%, $p = 0,228$)¹⁶.

El SORT OUT III fue un estudio realizado en Dinamarca para evaluar la eficacia clínica de ZES vs SES en 2300 pacientes. La evaluación se hizo a 9 y 18 meses de seguimiento con un punto final primario combinado de muerte cardíaca, infarto y TVR. El punto final primario a los 9 meses ocurrió en forma más frecuente en el grupo ZES vs SES (6 vs 3%, $p = 0,0002$) y a los 18 meses (10 vs 5%, $p = 0,0001$). No hubo diferencias a 18 meses en la tasa de trombosis de stent (1 vs 1%, $p = 0,13$)¹⁷.

La alta tasa de pérdida tardía del stent Endeavor obligó a modificaciones principalmente en el polímero, es así como aparece el Endeavor Resolute®, con el nuevo polímero Biolink™, con una entrega de la droga al vaso más lenta y controlada en 4 meses, con lo que se potenció su poder antiproliferativo, con una menor pérdida luminal tardía del stent a 9 meses de 0,22 mm¹⁸. Para algunos este stent debiera ser considerado como un stent de tercera generación por las diferencias con su predecesor.

Estudio RESOLUTE ALL Comers. La necesidad de comparar el nuevo diseño de Endeavor Resolute con un polímero diferente y una entrega más lenta de la droga, llevó a aleatorizar a ZES vs EES, 2.292 pacientes “complejos” incluyendo lesiones largas, bifurcaciones, puentes, reestenosis, tronco, entre otros. El punto final primario a evaluar a 12 meses, fue un combinado de muerte cardíaca, infarto y revascularización guiada por clínica (8,2 vs 8,3% respectivamente, $p < 0,001$ para no inferioridad). El comportamiento fue similar en cuanto a eficacia evaluando reestenosis y trombosis tardía a 13 meses en el grupo con seguimiento angiográfico, aunque si hubo una diferencia no significativa en la trombosis del stent a favor del ZES (1,5% vs 2,3%, $p = 0,17$)¹⁹.

El estudio ZEST, un ambicioso trabajo fruto de la colaboración de 19 centros en Corea del Sur, presentó sus resultados a uno y dos años en el reciente TCT 2010, comparando ZES (Endeavor Resolute®), SES (Cypher Select®) y PES (Taxus Liberté®, Boston-Scientific, MA, EE.UU) en variados escenarios clínicos incluidos lesiones complejas y síndromes coronarios agudos. El punto final primario fue un combinado de muerte, infarto y revascularización del vaso guiado por isquemia. Los puntos finales secundarios incluyeron los anteriores por separado, la pérdida tardía en el segmento y en el stent, reestenosis binaria a 9 meses y trombosis de stent. A un año las conclusiones

fueron: en el punto final primario ZES fue no inferior a SES (10,2% vs 8,3%, $p = 0,01$) y superior a PES en cuanto a menos eventos (MACE) (10,2% vs 14,1%, $p = 0,01$). La mortalidad e IAM al año fue igual para los tres stent (5,8% vs 6,9% vs 7,6%, $p = 0,31$). El SES fue el de menor tasa de trombosis (ZES 0,7% vs SES 0% vs PES 0,8%, $p = 0,02$). A dos años el punto final primario fue similar entre ZES y SES (11,3% vs 9,9%, $p = 0,43$), pero superior para ambos en relación al PES (ZES 11,3% vs PES 15,2%, $p = 0,012$) y (SES 9,9% vs 15,2%, $p = 0,001$). La trombosis definitiva de stent fue similar entre todos (ZES 0,5% vs SES 0,2% vs PES 0,7%, $p = 0,23$)²⁰.

Stents liberadores de Biolimus A9

No entran en la definición categórica de DES de segunda generación, pero han mostrado una eficacia similar a los ya mencionados. En este grupo vale la pena comentar el buen resultado de los stents con polímero bioreabsorbible: Nobori® (Terumo, Japón) y Biomatrix (Biosensors, Singapure), ambos liberadores de Biolimus A9.

También se ha postulado que el polímero en si mismo contribuye a la inflamación y en el retardo en la endotelización del stent. El beneficio de un polímero reabsorbible, está fundamentado en que la degradación del mismo, al liberar el vaso de un elemento extraño, reduciría la tasa de trombosis de stent al quedar en el vaso actuando como un BMS.

El estudio LEADERS (stent Biomatrix con Biolimus A9, BES) aleatorizó 1.707 pacientes a BES vs SES, el punto final primario fue la combinación de muerte cardíaca, infarto o TVR a 9 meses. El resultado fue de no inferioridad (9 vs 10,5% respectivamente, $p = 0,003$). Este año en el TCT 2010 fueron presentados los resultados de este estudio a 24 y 36 meses. Los acumulados del punto final primario a 24 meses siguieron siendo similares para ambos stents (13,0 para BES y 15,4% para SES, $p = 0,18$), incluyendo muerte cardíaca (3,2 vs 4,0%, $p = 0,42$), IAM (6,4 vs 5,8%, $p = 0,57$), TVR (7,7 vs 8,8%, $p = 0,37$) y trombosis definitiva de stent (2,2% vs 2,5%, $p = ns$). BES es no inferior a SES a 24 meses. A tres años los resultados de este estudio muestran entre otros datos lo siguiente: muerte cardíaca (4,2 vs 5,2% $p = 0,34$), muerte cardíaca con puntaje de SINTAX mayor a 16 (4,7 vs 10,5% $p = 0,02$), MACE (15,7 vs 17% $p = 0,09$) y trombosis definitiva de stent (2,2% vs 2,9% $p = 0,43$)^{21,22}.

El Nobori, fue evaluado en el NOBORI I con 243 pacientes aleatorizados en proporción 2:1 con PES. A 9 meses la pérdida en el stent fue significativamente menor con Nobori (0,11 vs 0,5 mm, $p = 0,001$ para no

inferioridad), lo que se tradujo en una menor tasa de restenosis binaria (0,7 vs 6,2%, $p = 0,02$). Los eventos isquémicos combinados fueron de 4,6% con Nobori y de 5,6% con Taxus. La trombosis de stent fue 0% con Nobori y 4,4% con Taxus. El grupo de Nobori se ha mantenido bajo seguimiento hasta por 4 años manteniéndose libre de eventos adversos cardíacos mayores el 88% de los pacientes, sin ninguna trombosis de stent y una baja tasa de revascularizaciones²³. En el Euro PCR 2010 se mostraron los resultados a un año del Nobori II, con 3.068 pacientes consecutivos en 125 centros de Europa y Asia, con el mérito de incluir pacientes del “mundo real” y comparar el desempeño entre grupos “on label” y “off label”. El punto final primario combinado (muerte cardíaca, IAM o TVR) a un año fue de 1,5% para indicaciones “on label” y de 4,5% para “off label” ($p = 0,001$). La trombosis definitiva y probable fue de 0,4% para “on label” y 0,7% para “off label” ($p = ns$). Demostrando cifras comparables al desempeño de otros DES en pacientes de alta complejidad²⁴.

Conclusiones:

En general los estudios han sido diseñados para evaluar variables angiográficas o demostrar la equivalencia o “no

inferioridad” clínica y no han tenido el poder estadístico necesario para demostrar superioridad clínica. A pesar de ello, la evidencia disponible muestra que en general la nueva clase de DES ha mantenido un poder antiproliferativo similar al SES y superior al PES. En general los resultados clínicos en eventos combinados han sido similares a los de SES y algo superiores a los de PES. La TVR es similar a SES y en general algo mejor que PES. En cuanto a trombosis en algunos casos ha sido similar a SES y menor que PES. Sin embargo estas diferencias parecen no ser de clase si no más bien de algunos DES en particular. También, está por verse, sin embargo, si la reabsorción del polímero permite reducir la ocurrencia de la trombosis muy tardía del stent que ocurre con SES y PES.

En cuanto a la pregunta formulada al comienzo, ¿debemos abandonar los DES de primera generación?, la respuesta parece ser No. Incluso para PES que aparece como el de menor eficacia, en el 20 a 30% de diabéticos los estudios muestran un desempeño al menos similar que otros DES.

En este activo campo de investigación, el camino que viene nos traerá más información sobre DES con polímeros reabsorbibles, sin polímeros y DES totalmente absorbibles. Quedamos a la espera de esta evolución en los nuevos DES de tercera generación.

Referencias:

1. Lange RA, Hillis LD. Second-generation drug-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 362: 1728-30
2. Roiron C, Sanchez P, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Drug eluting stents: an updated meta-analysis of randomized trials. *heart* 2006; 92: 641-9
3. Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Jüni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-years results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 30: 1134-40
4. 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: 2126.
5. Serruys PW, Ong AT, Piek JJ, Neumann FJ, van der Giessen WJ, Wiemer M, et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *Eurointervention* 2005; 1: 58
6. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, et al. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *Eurointervention* 2006; 2:2 86-294.
7. Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, Ruzyllo W, Manari A, Varrenne O, et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the Xience V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with the novo native coronary artery lesions: The SPIRIT II trial. *Circ cardiovasc Interv* 2009; 2:339
8. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 299: 1903-13.
9. Stone GW, Midei M, Newman W, Sanz M, Hermiller JB, Williams J, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*. 2009; 119: 680-6.
10. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1663-74.
11. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem

- C, Goedhart D, et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: 201-9.
12. Onuma Y, Kukreja N, Piazza N, Eindhoven J, Girasis C, Schenkeveld L, et al. The everolimus-eluting stent in real-world patients: 6-month follow-up of the X-SEARCH (Xience V Stent Evaluated at Rotterdam Cardiac Hospital) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 269-76.
13. Park KW, Yoon JH, Kim JS, Hahn JY, Cho YS, Chae IH, et al. Efficacy of Xience/promus versus Cypher in rEducing Late Loss after sTEnting (EXCELLENT) trial: study design and rationale of a Korean multicenter prospective randomized trial. *Am Heart J*. 2009; 157: 811-817.
14. Kandzari DE, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, O'Shaughnessy C, Ball MW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 2440-7.
15. Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, Mauri L, Edwards R, Kong DF, et al. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the cypher sirolimus-eluting stent: 3-year results from the ENDEAVOR III trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 1199-207.
16. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, Cutlip DE, Nikolsky E, O'Shaughnessy C, et al. A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 543-54.
17. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, Thayssen P, Kelbaek H, Tilsted HH, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2010; 375: 1090-9.
18. Meredith IT, Worthley S, Whitbourn R, Walters DL, McClean D, Horrigan M, et al. Clinical and angiographic results with the next-generation Resolute stent system: a prospective, multicenter, first-in-human trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 977-85.
19. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010; 363:2: 136-46
20. Park S-J, et al. Zotarolimus-Eluting Stent Versus Sirolimus-Eluting Stent and Paclitaxel-Eluting Stent for Coronary Lesions. American College of Cardiology 2009 Scientific Sessions. www.cardiosource.org
21. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 372: 1163-73
22. Serruys P, et al. Leaders trial: 3-year data on stent with biodegradable polymer. The 22nd annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) scientific symposium. www.tctmd.com
23. Chevalier B, Silber S, Park SJ, Garcia E, Schuler G, Suryapranata H, et al. Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberte paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2: 188-95.
24. Danzi GB, Wiemer M, Koning R, Serra A, Hauptmann KE, Kala P, et al. Safety and Efficacy of Biolimus A9 Eluting stent with Biodegradable Polymer in Real Life NOBORI 2 Trial 12 Months-Primary End Point Data, Late breaking Registries and Trial Updates at EuroPCR 2010. www.pconline.com