Uso "off label" de Stents Coronarios Medicados: Factores pronósticos en el Seguimiento.

María Clara Ortiz ^{1,2}, Diana Cristina Carrillo ^{1,3}, Magda Cristina Cepeda⁴

^{1,2} Residente Medicina Interna, Fundación Clínica Valle del Lili, Convenio Universidad CES.

^{1,3} Residente Medicina Interna, Maestría Epidemiología (Ca), Fundación Clínica Valle del Lili, Convenio Universidad ICESI.

⁴ Médico, Maestría Epidemiología (Ca), Unidad de Investigaciones Clínicas, Fundación Clínica Valle del Lili.

Recibido el 8 de marzo 2012 / Aceptado el 30 de mayo 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 112 - 117

Antecedentes: Los stents medicados en indicaciones off-label se asocian con mayor riesgo de complicaciones.

Objetivo: Determinar los factores predictores de efectos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un año de seguimiento en pacientes coronarios que reciben stents medicados en indicación off label.

Métodos: Se realizó un estudio analítico de una cohorte obtenida de un registro institucional. Se incluyeron adultos con enfermedad coronaria e implantación de stent medicado en indicación off label. Se generó un modelo multivariado para determinar la probabilidad de presentar MACE atribuido al stent medicado en indicación off-label.

Resultados: Se incluyeron 603 pacientes en el estudio, edad promedio 61 años, 74% hombres. Los MACE a 1 año fueron: mortalidad 0,33%, Infarto Agudo del

Miocardio con elevación ST (IAMSTE) 3,0%, trombosis intrastent 1,9% y revascularización del vaso blanco 6,8%. Se encontró que dislipidemia (OR 2,2, 95% CI 1,2-4,1 y enfermedad vascular periférica (5,7, 95% CI 2,0-16,2) se asociaron a mayor probabilidad de presentar MACE. El IAMSTE se asoció a disminución de la probabilidad de MACE (OR 0,40 95%, IC 0,17-0,94). Diámetro del vaso de referencia menor de 2,5 mm (OR 2,2, 95% IC 0,8-6,1) o lesiones mayores de 35 mm de longitud (OR 0,99, 95% IC 0,99-1,01) no fueron predictivos de MACE, como tampoco otras variables angiográficas.

Conclusiones: La implantación de stent medicados en indicación off-label no aumentó la probabilidad de desarrollar MACE. Tener dislipidemia y enfermedad vascular periférica fueron factores independientes que predisponen a presentar MACE.

Correspondencia:

Dra. Magda Cristina Cepeda Gil
Fundación Clínica Valle del Lili
Unidad de Investigaciones Clínicas
Email: macricegi.86@gmail.com

Predictors of major adverse cardiac after off label use of drug eluting stents in coronary angioplasty

Background: The off label use of drug eluting stents (DES) is associated to a greater risk of adverse events.

Aim: to determine predictors of major adverse cardiac events (MACE) at one year after the off label implantation of DES.

Method: an analysis of a cohort obtained from an institutional PTCA registry was performed. Adults who had one or more DES implanted on off label indications were included. A multivariate model was developed in order to identify predictors of complications associated to off label use of DES.

Results: 603 patients, mean age 60 years, 74% males, were included. After one year of follow up, mortality was 0.33%, ST elevation MI developed in 3.0%,

intra-stent thrombosis in 1.9% and revascularization of the target vessel was performed in 6.8%. Dislipidemia (OR 2.2, [95% C.I. 1.2-4.1]) and peripheral vascular disease (OR 5.7, [2.0-16.2%]) were associated to a greater probability of MACE. Use of DES in ST elevation MI was associated to a decreased probability of MACE (OR 0.40, [0.17-0.95]). A reference vessel diameter <2.5mm (OR 2.2 [0.8-6.1%]) or lesions >35 mm in length (OR 0.99 [0.99-1.1]) were not predictive of MACE. The same was true for other angiographic variables.

Conclusion: The use of DES in off label indications was not associated to an increased development of MACE. Dislipidemia and peripheral vascular disease were independent predictors of MACE.

Introducción

Los stents medicados fueron desarrollados con el fin de reducir las tasas de re-estenosis que presentan los stents convencionales. Ante sus beneficios, progresivamente han sido utilizados en situaciones clínicas diversas incluyendo algunas que están fuera de las aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration). Estas condiciones ("off-label") se han asociado con mayor riesgo de trombosis del stent produciendo un aumento en la tasa de infarto del miocardio no fatal o muerte^{1,2,3,5}. En el 2006 la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) documentó un riesgo de 2.6% de trombosis intrastent en pacientes off-label con stent medicado comparado con 1.3% con stent convencional¹.

La condición off-label del paciente comprende un espectro de indicaciones no aprobadas para implantación de los stents entre las cuales se incluyen pacientes con síndrome coronario agudo, lesiones en vasos pequeños (<2.5mm), lesiones largas (>35mm) o enfermedad difusa, tratamiento de la enfermedad de múltiples vasos coronarios, lesiones en bifurcaciones y/o dilatación de oclusiones crónicas,

oclusión total, zona de reestenosis y lesiones en zonas de bypass previos².

En enero del 2007 la FDA y la SCAI (Society of Coronary Angiography and Interventions) recomendaron considerar cuidadosamente el uso de stent medicados en pacientes con indicación off-label, pues la reacción de la capa media hace del stent medicado un dispositivo potencialmente letal y debe tenerse especial atención en aquellos pacientes previamente tratados^{3,4}.

A pesar de esto, se estima que un importante porcentaje de los stent medicados implantados tienen indicación off-label y no hay claridad del impacto que puede tener en el paciente la coexistencia de dos o más indicaciones off-label o el efecto diferencial de las indicaciones off-label que permita predecir el riesgo del paciente. La incertidumbre radica en la decisión de implantación de stents medicados o convencionales en pacientes con indicaciones off-label. En este estudio se pretende identificar los predictores de eventos adversos cardiacos mayores (MACE) en una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria que fueron llevados a intervención percutánea coronaria con implante

de stent medicado en indicaciones off-label.

Métodos

Se realizó un estudio analítico retrospectivo de pacientes incluidos en el registro DREST (Drug Eluting Stent), que incluye información de pacientes con enfermedad coronaria que han ido a intervención percutánea coronaria (IPC) y en quienes se ha implantado cualquier tipo de stent desde 1994 hasta la fecha, en una institución de IV nivel de atención. La información de los pacientes fue capturada al ingreso para el procedimiento índice, o al menos el primero en la institución, y se efectuó un seguimiento al mes, tres meses, seis meses y un año después del egreso. Posteriormente, se continuó cada año, por vía telefónica hasta los 9 años de seguimiento. Se incluyeron adultos mayores de 18 años con enfermedad coronaria e implantación de al menos un stent medicado en indicación off-label con seguimiento durante el primer año. El principal desenlace evaluado fue la ocurrencia de MACE definida como trombosis intrastent, infarto del miocardio, readmisión hospitalaria por causa cardiovascular, requerimiento de revascularización de vaso intervenido previamente y muerte. Se consideraron variables de heterogeneidad los antecedentes patológicos, farmacológicos, características de la lesión y de los stent implantados. Se determinó el flujo TIMI como criterio angiográfico de perfusión y se describieron las lesiones según la clasificación ACC/AHA.

Las variables continuas se presentaron como promedios y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) según la normalidad de su distribución. Para las variables cualitativas se describieron como porcentajes y se compararon mediante χ^2 o con el test exacto de Fisher, según correspondiera. Se realizó un modelo de regresión logística no condicional para determinar las razones de oportunidad (OR) de los antecedentes personales. Se incluyeron en el modelo multivariado aquellos con una significancia de 0,25 hasta obtener el mejor ajuste, según la prueba de bondad de ajuste, la cual se graficó en una curva ROC (Característica Operativa del Receptor). Se obtuvo la sensibilidad, especificidad y valores predictivos para la ocurrencia de MACE en cada uno de los modelos obtenidos. Se generó un modelo multivariado que permitió evaluar la probabilidad de presentar MACE atribuido al stent medicado en indicación off-label. Dado que este es un estudio retrospectivo, se consideró que el sesgo de información está limitado por la recolección oportuna de los datos en el registro. La significación estadística para los análisis se fijó en $p < 0.05$. Los análisis fueron hechos

en el programa STATA 11.0. Este estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Resultados

Se encontraron 3.056 pacientes registrados en la base de datos DREST a junio de 2011 de los cuales se incluyeron 603 pacientes en el presente estudio. No se incluyeron 1764 pacientes que no recibieron stent medicado, 461 pacientes sin indicación off label y 228 pacientes con menos de 1 año de seguimiento. La mediana de edad fue 61 años (RIQ 53-69) y 74% eran hombres. Los factores de riesgo de los pacientes, así como sus antecedentes cardiovasculares se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas en 603 pacientes con implante de stent medicado en indicación off-label

	N	%
Edad en años*	61*	53-69*
Sexo		
Femenino	166	27,5
Masculino	437	72,47
ANTECEDENTES		
Diabetes	134	22,2
Requerimiento de insulina	32	23,2
Tabaquismo		
Nunca	300	49,8
Previamente	195	32,3
Fuma actualmente	108	17,9
Dislipidemia	320	53,1
Hipertensión Arterial	366	60,7
Historia familiar coronaria	205	34,0
Antecedente de ACV	14	2,3
IAM previo	144	23,9
CABG	42	6,9
PTCA	69	11,4
Enfermedad vascular periférica	28	4,6
Enfermedad renal	20	3,3

*Mediana, Rango intercuartílico (RIQ) ACV: accidente cerebro vascular; IAM: Infarto agudo del miocardio, CABG: coronary artery bypass graft en sus siglas en inglés; PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty en sus siglas en inglés.

Las principales indicaciones de intervención percutánea coronaria con implantación de stent medicado (en el evento índice) fueron síndromes coronarios agudos, angina estable e isquemia silente, siendo las mayores infarto agudo del miocardio con ST elevado (IAMSTE) 36,2% y angina inestable 22,09% (Tabla 2a y 2b). Las lesiones tratadas correspondieron principalmente a la arteria descendente

Tabla 2a. Indicación de la intervención percutánea coronaria y características angiográficas del procedimiento.		
INDICACIÓN	N	%
Angina estable	126	20,9
Angina inestable	133	22,1
Isquemia silente	6	1,0
IAM STE	218	36,2
IAM SSTE	122	20,3
PROCEDIMIENTO		
N°. de vasos comprometidos	243	40,4
1	222	36,9
2	136	22,6
3		
N°. de lesiones tratadas		
1	405	67,2
2	170	28,2
3	28	4,6
Localización de la lesión		
Coronaria derecha	284	34,5
Tronco principal izquierdo	7	0,9
Descendente anterior	346	42,0
Circunfleja	92	11,2
Puente coronario	21	2,6
Diámetro del vaso de referencia (mm)	3*	2,5-3,5*
Longitud de la lesión (mm)	16*	12-22*
Estenosis inicial (%)	95*	90-99*
Tortuosidad del vaso		
No	222	26,9
Leve	496	60,2
Moderada	84	10,3
Severa	22	2,7
Calcificación de la lesión		
No	225	27,3
Leve	506	61,4
Moderada	62	7,5
Severa	31	3,8

*Mediana, Rango intercuartílico (RIQ)

IAMSTE: Infarto agudo del miocardio con ST elevado; IAMSSTE: Infarto agudo del miocardio sin ST elevado

anterior (DA) y coronaria derecha (CD). Se trataron entre 1 y 3 lesiones por procedimiento con implantación de al menos un stent medicado que en algunos casos se acompañó de colocación de stent convencionales, según criterio del médico tratante y de características específicas de cada paciente. De las lesiones tratadas 23% tenían trombo presente, 4,5% eran por reestenosis intrastent y 6,9% eran lesiones ostiales. Las implantaciones de stent medicado fueron exitosas en 98,7% y se reportó flujo TIMI 3 post-stent en 98,4% (Tabla 2b). Tuvieron al menos una indicación off-label 57,7% e IAMSTE fue la condición más frecuentemente presentada en este grupo de pacientes. La distribución de dichas condiciones off-label se especifica en la Tabla 3.

En la distribución de MACE, casi 1/5 correspondió a an-

Tabla 2b. Características angiográficas del procedimiento.		
INDICACIÓN	N	%
Flujo TIMI		
0	147	17,9
1	15	1,8
2	53	6,5
3	605	73,7
Tipo de lesión		
A	81	9,8
B1	359	43,6
B2	149	18,1
C	235	28,5
Lesión ostial	57	6,9
Trombo presente	190	23,1
Re-estenosis intrastent	37	4,5
STENT		
Éxito primario	943	98,7
Estenosis post-stent (%)		
0	953	99,8
20	1	0,1
100	1	0,1
Flujo TIMI post-stent		
0	1	0,1
1	5	0,5
2	9	0,9
3	939	98,4

Tabla 3. Criterios off-label para intervención percutánea coronaria y número de indicaciones por procedimiento.		
INDICACIÓN	N	%
IAM STE	218 (36,2)	75 (21,6)
IAM SSTE	122 (20,2)	74 (21,3)
Diámetro <2,5 mm	82 (13,6)	33 (9,5)
Longitud menor de 35 mm	65 (10,8)	18 (5,2)
Número de lesiones tratadas	198 (32,8)	93 (26,7)
Lesión ostial	55 (9,1)	17 (4,9)
Estenosis inicial 100%	157 (26,0)	19 (5,5)
Reestenosis intrastent	35 (5,8)	19 (5,5)
Número de indicaciones off-label		
1	348 (57,7)	
2	192 (31,8)	
3	54 (9,0)	
4	8 (1,3)	
6	1 (0,2)	

IAMSTE: Infarto agudo del miocardio con ST elevado; IAM-SSTE: Infarto agudo del miocardio sin ST elevado.

Tabla 4. Incidencia de Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores en pacientes con indicación off-label de stent medicado.		
MACE	N	%
Muerte	2	(0,3)
Angina inestable	116	(19,2)
IAMSTE	18	(3,0)
IAMSSTE	10	(1,7)
Trombosis intrastent	12	(2,0)
Revascularización del vaso	41	(6,8)

MACE: Eventos adversos cardiovasculares mayores; IAMSTE: Infarto agudo del miocardio con ST elevado; IAMSSTE: Infarto agudo del miocardio sin ST elevado.

Tabla 5. Análisis univariado de las características del procedimiento y características angiográficas en la ocurrencia de MACE

INDICACIÓN	NO MACE n(%)	MACE n(%)	OR (95% C.I.)
No. de vasos comprometidos			
1	199 (42,9)	44 (32,12)	
2	165 (35,6)	57 (41,61)	
3	100 (21,5)	36 (26,28)	
Longitud de la lesión (mm)*	16 (12-22,5)	16,5 (12-21)	1,1 (1-1,1)
Estenosis inicial (%)*	95 (90-99)	90 (90-99)	1,0 (0,9-1,0)
Tortuosidad del vaso			
No	178 (28,3)	44 (22,4)	
Leve	3,62 (57,6)	137 (68,4)	2,08 (1,0-4,3)
Moderada	67 (10,7)	17 (8,7)	3,07 (1,1-8,2)
Severa	21 (3,3)	1 (0,5)	1,29 (0,2-7,7)
Tipo de lesión			
1	62 (9,9)	19 (9,7)	
2	271 (43,2)	88 (44,9)	0,59 (0,2-1,9)
3	114 (18,2)	35 (17,9)	0,59 (0,2-1,9)
4	181 (28,8)	54 (27,5)	0,17 (0,1-0,9)
	44 (7,0)	13 (6,6)	0,43 (0,1-1,8)
Lesión ostial	146 (23,3)	44 (22,4)	1,04 (0,5-2,1)
Trombo presente	29 (4,6)	8 (4,1)	2,06 (0,5-7,8)
Re-estenosis intrastent			1,49 (0,9-2,5)
N° de Off label			0,25 (0,1-1,2)
N° stent convencional			0,37 (0,2-0,7)
N° stent medicado			

*Mediana, Rango intercuartílico.

OR: Razones de oportunidad; IC: intervalo de confianza; IAM: Infarto agudo del miocardio, CABG: coronary artery bypass graft en sus siglas en inglés; PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty en sus siglas en inglés; IAM STE: Infarto agudo del miocardio con elevación ST; IAM SSTE: Infarto agudo del miocardio sin elevación del ST

gina inestable y menos de 10% a cada uno de las otras condiciones (Tabla 4).

En el análisis univariado, se encontró que dislipidemia (OR 2,2, 95% CI 1,2-4,1) y la enfermedad vascular periférica (OR 5,7, 95% CI 2,0-16,2) estaban asociadas a mayor probabilidad de presentar MACE. No hubo asociación con tabaquismo, hipertensión arterial, IAM previo, CABG previo, PTCA previa, ni con el tipo de IAM tratado. En cambio, hubo una menor probabilidad de MACE en sujetos con antecedentes de enfermedad coronaria familiar (OR 0,2 95% IC 0,1-0,5).

La mayoría de las características angiográficas no tuvieron asociación significativa con el desarrollo de MACE. Solo la tortuosidad del vaso representó un mayor riesgo y el número de stents medicados un riesgo menor. (Tabla 5).

El IAMSTE se asoció a disminución de la probabilidad de MACE (OR 0,40 95%, IC 0,17-0,94). Pacientes con diámetro del vaso de referencia menor de 2,5 mm no presentaron mayor riesgo de desarrollar

MACE (OR 2,2, 95% IC 0,8-6,1), como tampoco lesiones mayores de 35 mm de longitud (OR 0,99, 95% IC 0,99-1,01). La calcificación de la lesión, score de flujo TIMI, tipo de lesión según la clasificación ACC/AHA, lesiones ostiales, trombo presente y re-estenosis del stent tuvieron un comportamiento similar en el análisis univariado y ningún valor fue estadísticamente significativo en el multivariado (Tabla 5).

La relación de la presencia de 2 indicaciones off label con MACE fue muy variable (OR 2,81, 95% CI 0,88-9,0) y no significativa. La presencia de un mayor número de indicaciones off label no aumentó el riesgo de MACE en forma significativa. Se encontró una menor probabilidad de MACE en presencia de lesiones ostiales (OR 0,30, 95% IC 0,09-0,96).

La capacidad del predictor "cualquier indicación off label" para detectar MACE fue del 18,8%, 21,9% para diámetro menor de 2 mm, 18,8% para longitud > 35mm, 18,8% para lesión ostial y 21,9% para estenosis inicial del 100%. La especificidad de todas las variables tuvo un rango desde 92,38% a 96,2%. Los valores predictivos positivos discriminaron alrededor de un 50% la posibilidad de desarrollar eventos MACE.

En el análisis multivariado se observó que la capacidad de predicción correcta del modelo generado fue 77,4%, que fue similar al adicionar pacientes que tenían diámetro del vaso de referencia menor a 2,5 mm. La presencia de longitud de la lesión >35mm incrementó hasta el 79,37% la capacidad de clasificación correcta de los pacientes que presentaron MACE (Tabla 6).

Tabla 6. Capacidad predictora de indicaciones off-label para MACE, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y OR en análisis multivariado.

Variables	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Clasificación	OR (95% IC)
Cualquier off-label	18,8	95,2	54,5	79,4	77,4	1,5 (0,9-2,5)
Diámetro <2,5mm	21,9	94,3	53,9	79,8	77,4	2,2 (0,8-6,1)
Longitud >35mm	18,8	95,2	54,5	79,4	79,4	0,7 (0,2-3,1)
Lesión ostial	18,8	92,4	42,9	78,9	75,2	0,3 (0,1-0,96)
Estenosis inicial 100%	21,9	96,2	63,6	80,2	78,8	1,9 (0,3-11,7)
Re-estenosis intrastent	-					

VPP: valores predictivos positivos; VPN: valores predictivos negativos; OR: Razones de oportunidad; IC: intervalo de confianza.

Discusión

Desde la advertencia hecha por la ESC en el 2006 sobre el incremento del riesgo de trombosis intra-stent en pacientes con indicación off-label de implantación de stent medicado, numerosos estudios han cuestionado la seguridad del procedimiento en este subgrupo de pacientes^{1,2}. A partir de ese año disminuyó considerablemente el uso del stent medicado en ese contexto luego del uso indiscriminado observado previamente⁴. En la población de este estudio

la incidencia de implantación de stent medicados en indicaciones off-label fue del 61%.

La evidencia respecto a quienes son los pacientes con potencial mayor riesgo de MACE en indicaciones off-label es poca. En los estudios publicados por Beohar et al⁶ y Austin et al⁷ se reportó una mortalidad de 2,86% y 6,6%, respectivamente. En nuestro caso la mortalidad observada fue inferior a la reportada por estos autores (0,33%). Para IAM se reportaron 6%⁶ y 7,5%⁷ de eventos por estos mismos autores, mientras que en nuestro caso la incidencia acumulada fue discretamente menor (4,5%), así como también la revascularización del vaso blanco, la cual fue de 6,8% en nuestro estudio y de 10,7⁷ y 19,6⁶ en la literatura reportada. La incidencia de trombosis intrastent fue similar comparado con la literatura: 1,9% en nuestro caso y 1,7% la reportada por Beohar et al⁶.

Con los datos obtenidos en este estudio se realizó un modelo de predicción de MACE en el que se encontró que la probabilidad de presentar dichos eventos está disminuida cuando hay una lesión ostial. Además, las variables de diámetro del vaso menor de 2,5 mm, tener cualquier indicación off-label y estenosis del 100% (vaso ocluido) aumentaron la probabilidad de presentar MACE en este grupo de pacientes con área en la curva ROC de 0,77. Esto es consistente con las recomendaciones dadas por la FDA respecto al uso de stents medicados fuera de las indicaciones aprobadas.

Las principales fortalezas de este estudio son el registro sistemático basado en la vida real, puesto que recolecta la información de pacientes sometidos a intervención percutánea coronaria con stent convencional o liberador de fármacos en un centro de referencia de alta complejidad con una amplia área de influencia en el país. También lo es la validez interna, pues abarca la totalidad de los pacientes intervenidos en nuestra institución con indicaciones off-label e implantación de stent medicados.

La principal limitación de este estudio radica en los resultados inesperadamente no significativos, lo que podría deberse al tamaño de la muestra. Sin embargo, consideramos que la muestra analizada fue representativa ya que estos pacientes cursaban con las co-morbilidades que característicamente acompañan la enfermedad coronaria. Otra limitación muy importante fue que se excluyeron aquellos pacientes que no completaron el año de seguimiento, los cuales pudieron tener desenlaces diferentes y esto pudo haber influido decisivamente en nuestros resultados.

En conclusión, la implantación de stent medicados en pacientes en indicación off-label no aumentó la probabilidad de desarrollar MACE en pacientes con diámetro del vaso tratado menor de 2,5 mm o con oclusión completa. Tener dislipidemia y enfermedad vascular periférica fueron factores independientes que predisponen a presentar MACE. En el análisis multivariado, las lesiones ostiales demostraron ser factores protectores de MACE.

Referencias:

1. NORDMANN AJ, BRIEL M, BUCHER HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2006 ;27:2784-814.
2. RABINOVITZ A, BIER DM, WAGMAN GM, CHARLAP E, NAZARI R, GHITELMAN J, et al. Association between off-label use of drug-eluting stents and subsequent stent thrombosis: a case-control analysis. *J Invasive Cardiol.* 2010;22:15-9.
3. FARB A, BOAM AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:984-7.
4. GUALANO SK, GURM HS, SHARE D, SMITH D, ARONOW HD, LALONDE T, et al. Temporal trends in the use of drug-eluting stents for approved and off-label indications: a longitudinal analysis of a large multicenter percutaneous coronary intervention registry. *Clin Cardiol.* 2010;33:111-6.
5. COOK S, WENAWESER P. Off-label use and the spectre of drug-eluting stent thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:273-6.
6. BEOHAR N, MEYERS SN, ERDOGAN A, HARINSTEIN ME, PIEPER K, GAGNON S, et al. Off-label use of drug-eluting versus bare metal stents: a lesion-specific systematic review of long-term outcomes. *J Interv Cardiol.* 2010;23:528-45.
7. AUSTIN D, OLDROYD KG, MCCONNACHIE A, SLACK R, ETEIBA H, FLAPAN AD, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for off-label indications: a propensity score-matched outcome study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:45-52.