

PROTOCOLO REGISTRO RIBS VI SCORING

Estudio Prospectivo del Tratamiento Percutáneo con Dispositivo Vascular Bioabsorbible (DVB) (ABSORB) en Pacientes con Reestenosis Intrastent.

Documento preparado por:

Fernando Alfonso

Jefe de Servicio de Cardiología

ISS-IP.

Hospital Universitario de La Princesa

c/ Diego de León 62. Madrid 28006

falf@hotmail.com

RESUMEN PROTOCOLO REGISTRO RIBS VI

SCORING

Estudio Prospectivo de Tratamiento Percutáneo con Dispositivo Vascular Bioabsorbible (DVB) (ABSORB) en Pacientes con Reestenosis Intratent.

Características Generales

- 1.- Estudio *prospectivo, multicéntrico, español*
- 2.- Los centros invitados a participar en el estudio son los mismos centros que participaron en los estudios RIBS previos y también podrán participar todos aquellos nuevos centros interesados que así lo soliciten y que se comprometan a cumplir el protocolo de este estudio. Existirá un investigador responsable por cada centro.
- 3.- En el estudio se incluyen pacientes que precisan (angina o documentación objetiva de isquemia) tratamiento percutáneo de una reestenosis de un stent.
- 4.- Se incluirán tanto pacientes con reestenosis de stents metálicos convencionales como aquellos con reestenosis de stents farmacoactivos.
- 5.- El *tratamiento intervencionista* consiste en la implantación de un Dispositivo Vascular Bioabsorbible (DVB) (ABSORB) como tratamiento de la reestenosis del stent.
- 6.- Se programa la realización de un seguimiento clínico y un *seguimiento angiográfico a los 6-9 meses* de la intervención inicial (los centros interesados podrán participar en un subestudio de ecografía intravascular y/o de tomografía de coherencia óptica).
- 7.- Los pacientes son seguidos *clínicamente* de forma protocolizada en controles periódicos a los 6-9 meses, 1 año y posteriormente con seguimientos clínicos anuales.
- 8.- Los pacientes incluidos deben dar su consentimiento informado por escrito.

Coordinación y Dirección del Estudio:

- 1.- *Centro Coordinador:* Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto Investigación Sanitaria Instituto Princesa (IIS-IP). Universidad Autónoma de Madrid. c/ Diego de León 62. Madrid 28006.
- 2.- *Investigador Principal:* Fernando Alfonso.
- 3.- *Dirección del Estudio, Investigadores:* Similar a los estudios RIBS previos
- 4.- *Centralización datos:* Base de datos específicamente diseñada para los estudios RIBS. Centralización de toda la información del estudio.
- 5.- Análisis centralizado (Core-Lab) de angiografía cuantitativa y de estudios de ecografía intravascular volumétrica y de tomografía de coherencia óptica. Unidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de La Princesa.
- 6.- *Análisis Estadístico.* El diseñado previamente para todos los estudios RIBS (Dra Cristina Fernández). Unidad Epidemiología Hospital Universitario Clínico San Carlos.
7. Promotor: Sociedad Española de Cardiología.
8. Centros participantes. 25 Centros. Se incluye listado en documento adjunto.

Objetivos del Estudio RIBS VI:

Analizar la efectividad del tratamiento percutáneo con DVB (ABSORB) de la reestenosis del stent.

A.- Objetivo Primario Angiográfico: Estudiar la evolución angiográfica (mediante angiografía coronaria cuantitativa) tras el tratamiento percutáneo con DVB de la reestenosis de un stent. Las principales variables de eficacia analizadas serán:

- 1) Recurrencia de reestenosis, 2) Pérdida angiográfica tardía, 3) Ganancia neta,
- 4) Porcentaje de estenosis luminal y 5) Diámetro luminal mínimo en el seguimiento.

B.- Objetivo Primario Clínico:

- 1) Análisis durante el seguimiento de una variable clínica combinada (muerte cardiaca, infarto de miocardio o necesidad de nueva revascularización).

C.- Objetivos Secundarios:

- 1.- Análisis de cada variable del evento combinado de forma individualizada.
2. Análisis de la necesidad de revascularización durante el seguimiento tanto de la lesión diana (TLR) como del vaso diana (TVR).
3. Parámetros angiográficos agudos por angiografía coronaria cuantitativa
4. Análisis de diferentes parámetros morfológicos obtenidos con ecografía intravascular y tomografía de coherencia óptica (pacientes incluidos en estos subestudios) y de los resultados tardíos.
4. Análisis de los episodios de trombosis del stent (Criterios ARC).
5. Análisis de los subgrupos pre-especificados en los estudios RIBS.

ANTECEDENTES:

A) Generales:

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad en los países desarrollados (1,2). En nuestro país, la cardiopatía isquémica constituye una de las mayores causas de morbi-mortalidad (1,2). La revascularización coronaria percutánea ha experimentado un crecimiento muy importante por su demostrada eficacia en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica y lesiones coronarias severas (3). La incorporación de los stents a la cardiología intervencionista ha logrado mejorar los resultados iniciales de la intervención y, lo que es más importante, reducir la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia convencional con balón (3). Sin embargo, y a pesar de su indiscutible eficacia, la implantación de stents convencionales no previene por completo la aparición de una reestenosis. De hecho, el tratamiento de los pacientes que presentan una reestenosis intra-stent supone un importante reto terapéutico todavía no resuelto (4). Más recientemente, la disponibilidad de stents farmacoactivos ha producido una verdadera revolución en la cardiología intervencionista (3). La utilización de estos nuevos dispositivos ha conseguido reducir de una forma dramática la incidencia de recurrencias (3). En lesiones favorables, la aparición de reestenosis angiográfica tras la implantación de un stent farmacoactivo es menor del 5%. A su vez, la incidencia de reestenosis clínica con la necesidad de nueva revascularización durante el seguimiento también se ha reducido de forma significativa con la utilización de stents farmacoactivos. Sin embargo, estos nuevos stents todavía presentan algunos problemas asociados a su uso como son la posibilidad (muy rara) de oclusión trombótica tardía o muy tardía y el requerimiento de un tratamiento antiagregante combinado durante periodos

relativamente prolongados de tiempo (3,5). Además, en escenarios más desfavorables (pacientes diabéticos, lesiones largas, vasos pequeños, reestenosis intrastent) la tasa de reestenosis tras la implantación de un stent con fármaco puede alcanzar un 15% (3,5). En el momento actual los resultados del tratamiento intervencionista de los pacientes que sufren una reestenosis tras de un stent con fármaco no son del todo conocidos pero, en cualquier caso, son peores que los obtenidos tras el tratamiento de pacientes con reestenosis de stents convencionales (4). Además, las posibles ventajas de una estrategia terapéutica determinada sobre otras en este escenario no son bien conocidas (4).

Muchos de los problemas asociados a los stents farmacoactivos de primera generación se han reducido con la evolución y mejora de estos dispositivos que ha llevado a la aparición de los llamados stents farmacoactivos de segunda generación (6). Diversos estudios han demostrado que los stents farmacoactivos de segunda generación no solo son más seguros (menor incidencia de trombosis tardía) sino también son mucho más eficaces (menor tasa de reestenosis angiográfica y clínica) que los stents farmacoactivos de primera generación (5,6). La mayor eficacia de los stents farmacoactivos de segunda generación los convierten en una estrategia especialmente atractiva para pacientes con lesiones complejas como los que presentan una reestenosis intrastent. Algunos estudios sugieren que en estos pacientes los stents farmacoactivos de segunda generación son superiores al resto de las alternativas terapéuticas.

Otra modalidad terapéutica diferente es utilizar balones recubiertos de fármaco (balones farmacoactivos) para el tratamiento de la reestenosis intrastent (7-12). Aunque en lesiones sin tratamiento previo (lesiones “de novo”) la utilidad de estos balones con fármaco es controvertida y actualmente es todavía objeto de una intensa investigación, su eficacia en pacientes con reestenosis del stent está bien establecida (7-12). Múltiples estudios aleatorizados han demostrado el valor de los balones farmacoactivos en

pacientes con reestenosis tanto de stents convencionales como de stents farmacoactivos (7-12). Además, la evolución clínica de los pacientes con reestenosis intrastent tratados con balones farmacoactivos es excelente y muy similar a la obtenida con stents farmacoactivos de primera generación (7-12). La ventaja de utilizar los balones farmacoactivos es que no es necesario implantar una nueva capa de metal en la pared del vaso que ya ha sufrido una reestenosis de un stent. Este fenómeno de múltiples capas de metal superpuestas en la pared vascular (13) puede representar un problema y no parece ser la estrategia ideal en muchos de estos pacientes. La posible desventaja es que los resultados angiográficos tardíos de los balones con droga podrían no ser tan favorables como los conseguidos con los stents farmacoactivos de última generación.

Muy recientemente también disponemos dentro de nuestro arsenal terapéutico de Dispositivos Vasculares Bioabsorbibles (DVB) (ABSORB) (14-19). Los DVB son dispositivos intravasculares implantables muy similares a los stents pero no son metálicos. Están compuestos por un material de características plásticas que es bioabsorbible o bioreabsorbible, es decir que con el tiempo “se disuelve” y desaparece completamente de la pared del vaso. Por tanto, estos dispositivos tienen una actuación mecánica y de soporte inicial comparable a la de un stent metálico. Además, al incorporar un polímero con un fármaco antiproliferativo también actúan de forma similar a un stent farmacoactivo. La plataforma de estos sistemas está formada por una malla polimérica de ácido poli-L-láctico (PLLA) que, a su vez, está recubierta de un polímero de ácido poli-D-L-láctico (PDLLA) que incorpora everolimus como medicación antiproliferativa. Tanto la plataforma como el polímero son completamente biocompatibles y bioabsorbibles. Con el tiempo se despolimerizan y se metabolizan por el ciclo de Krebs produciendo CO₂ y H₂O. Aunque este proceso se inicia poco después de la implantación, el dispositivo mantiene sus características mecánicas prácticamente

intactas durante meses, degradándose posteriormente de forma progresiva y desapareciendo de la pared vascular a los 2-3 años de la implantación (14-19). De esta forma se elimina la necesidad de implantar una estructura metálica permanente –de forma indefinida- dentro de la pared vascular. Libre de este “corsé metálico” la pared del vaso puede recuperar sus funciones fisiológicas y vasomotoras tanto las dependientes de la función endotelial como las independientes del endotelio vascular.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia y seguridad de los DVB en lesiones favorables con resultados similares en cuanto a eficacia y seguridad a los obtenidos con por los stents farmacoactivos de segunda generación (14-19). Además, diferentes estudios con técnicas de imagen intravascular han confirmado como la estructura de estos dispositivos desaparece progresivamente de la pared del vaso y también como el vaso recupera su reactividad normal ante diferentes estímulos fisiológicos (14-19). Actualmente están en marcha diferentes estudios aleatorizados que pretenden comparar estos dispositivos con los stents farmacoactivos de última generación en diferentes escenarios clínicos y anatómicos. A su vez, también se están desarrollando múltiples estudios observacionales que analizan el valor de estos dispositivos en pacientes con características clínicas cada vez más complejas y en lesiones con características anatómicas más desfavorables. El dispositivo DVB que se utilizara en este estudio (ABSORB) tiene Marca CE y esta comercializado en Europa. El dispositivo está ampliamente disponible en España y de hecho se utiliza en la mayoría de los centros (incluido el H Universitario de La Princesa) en la práctica clínica diaria.

La eficacia antiproliferativa de los DVB y su degradación progresiva hasta su total desaparición de la pared del vaso hace que su utilización especialmente atractiva en los pacientes que presentan una reestenosis intrastent (20). De esta forma se pretende

conseguir una máxima eficacia antiproliferativas pero evitando la implantación permanente de nuevas capas de metal en la pared del vaso (13). En nuestro país algunos centros ya están utilizando los DVB en pacientes con los pacientes con restenosis intrastent en la práctica clínica diaria.

El estudio RIBS VI que aquí presentamos está diseñado como un registro multicéntrico que pretende estudiar de forma prospectiva y sistemática el valor de estos dispositivos (DVB) (ABSORB) en pacientes con reestenosis intrastent.

B) Los Estudios RIBS:

Los estudios RIBS (Reestenosis Intra-stent: angioplastia con balón vs implantación electiva de Stent) fueron diseñados de forma general para conocer la efectividad de diferentes estrategias terapéuticas en los pacientes que sufren una reestenosis intra-stent.

Estos estudios fueron coordinados clásicamente desde la unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid y todos ellos han sido aprobados por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario San Carlos y también por los correspondientes Comités de los diferentes centros que han participado en los diferentes estudios.

1.- El estudio “*RIBS Piloto*” (21), fue un *Registro* realizado en cuatro hospitales españoles que analizó la evolución de los pacientes con reestenosis intrastent tratados con la implantación de un nuevo stent convencional. En este estudio se demostró que la implantación de un segundo stent era segura y eficaz en estos pacientes y también que los resultados eran superiores en los pacientes con una implantación “electiva” del stent.

2.- El estudio *RIBS Agudo* (22), fué un *estudio aleatorizado* realizado únicamente en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Fue un estudio “mecanicista”

en tan solo 40 pacientes (20 brazo balón, 20 brazo stent) que demostró (angiografía cuantitativa y ecografía intravascular con calculo volumétrico) que la pérdida luminal aguda precoz que se produce tras la angioplastia con balón en estos pacientes en un intervalo de tiempo muy breve tras la intervención (mediana 45´) logra prevenirse casi por completo con la implantación de un nuevo stent.

3.- El estudio *RIBS I* (23) fue un *estudio aleatorizado multicéntrico* (24 hospitales) e internacional (España y Portugal) que incluyó a 450 pacientes con reestenosis intra-stent que fueron asignados bien a tratamiento con balón o bien a la implantación de un nuevo stent convencional. Este estudio demostró que los resultados agudos tras la intervención son significativamente mejores en los pacientes tratados con stents. Sin embargo, debido a la mayor pérdida luminal tardía que se produce en los pacientes tratados con stents, las diferencias angiográficas en el seguimiento a los 6 meses no fueron significativas. El seguimiento clínico (1 año y 3 años) (23,24) de los pacientes tratados con stents era algo mejor que el obtenido en el grupo balón, pero las diferencias no alcanzaban significación estadística. Únicamente el subgrupo (pre-especificado) de pacientes con vasos grandes (≥ 3 mm de diámetro) y aquellos pacientes con reestenosis localizada en el borde del stent presentaron una clara reducción de la tasa de reestenosis y una mejor evolución clínica tardía tras la implantación de stents.

4.- El estudio *RIBS II* (25) fue un *estudio aleatorizado multicéntrico* realizado en hospitales españoles que incluyó a 150 pacientes con reestenosis de un stent convencional. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con angioplastia con balón o a la implantación de un stent con fármaco (rapamicina). Este estudio demostró que los pacientes tratados con stents farmacoactivos presentaban una reducción significativa de: a) la tasa de reestenosis angiografica, b) la proliferación neointimal analizada por ecografía intravascular y c) una mejor evolución clínica al año de

seguimiento. Los resultados del seguimiento a largo plazo del estudio RIBS II confirmaron la mejor evolución clínica de los pacientes tratados con stent de rapamicina (26).

5.- El registro RIBS III fue un registro prospectivo y multicéntrico en 363 pacientes con reestenosis de stents farmacoactivo (27). La estrategia recomendada en este estudio fue la implantación de un nuevo stent farmacoactivo pero cambiando la droga utilizada (estrategia cruce “switch” hetero-DES). Este estudio demostró que la estrategia de utilizar un stent farmacoactivo diferente fue superior a otras modalidades terapéuticas en pacientes con reestenosis de un stent farmacoactivo (27).

6.- El estudio RIBS IV es un estudio multicentrico aleatorizado que en pacientes con reestenosis de un stent farmacoactivo compara el tratamiento con un balón farmacoactivo frente al tratamiento con un stent farmacoactivo de segunda generación con everólimus. Este estudio ya ha completado su fase de reclutamiento y actualmente estamos a la espera de analizar los resultados clínicos y angiográficos obtenidos en el seguimiento.

7. - El estudio RIBS V es un estudio en paciente con reestenosis de un stent convencional que compara el tratamiento de un balón farmacoactivo frente a un stent farmacoactivo de segunda generación que libera everolimus (28). En este estudio, recién finalizado, ambas modalidades terapéuticas demostraron una excelente evolución clínica y una tasa de eventos muy baja y similar en ambos grupos. Sin embargo, en este estudio el stent farmacoactivo de everólimus fue superior al balón de paclitaxel con respecto a los parámetros angiograficos tardíos en el seguimiento incluyendo el diámetro luminal mínimo, la ganancia neta y el porcentaje de estenosis del diámetro luminal (28).

8.- **ESTUDIO ACTUAL:** El Registro RIBS VI se ha diseñado como un registro prospectivo y multicéntrico para establecer la eficacia clínica y la seguridad de los DVB (ABSORB) en los pacientes con reestenosis intrastent.

C) Estudio RIBS VI:

El estudio *RIBS VI* es un *Registro* prospectivo y multicéntrico que analiza la eficacia y seguridad del tratamiento con DVB (ABSORB) en pacientes que presentan una reestenosis de un stent convencional o farmacoactivo. Los resultados se analizarán atendiendo al tipo de stent que presente la reestenosis. Los centros españoles que han colaborado en los anteriores estudios RIBS han sido invitados a participar. Además, cualquier nuevo centro interesado que lo solicite y que se comprometa a seguir el protocolo del estudio está invitado a participar.

Debido a la baja incidencia actual de reestenosis intrastent se decidió elegir un diseño de tipo “Registro” para obtener la máxima información sobre el tratamiento de estos pacientes. Desde una perspectiva pragmática la idea es reclutar 100 pacientes en 9 meses. Aunque el cálculo del tamaño muestral no puede establecerse a priori -por falta de series al respecto- pensamos que este número de pacientes proporcionará una información clínica válida sobre los resultados del DVB en estos pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión están descritos en detalle en el CRF adjunto pero básicamente son similares a los de los estudios RIBS previos. Se incluyen pacientes que den su conformidad a participar en el estudio (según el consentimiento informado del estudio) y que presenten una reestenosis intrastent (% estenosis diámetro luminal >50%) con síntomas o datos objetivos de isquemia y que sea susceptible de tratamiento intervencionista con la implantación de un DVB. Los vasos muy tortuosos, calcificados, finos <2.25 mm de diámetro y las lesiones localizadas en territorios muy distales constituyen criterios de exclusión. En este estudio se insiste en la importancia de

predilatar adecuadamente las lesiones, utilizando altas atmosferas, para evitar problemas de navegación o expansión de los dispositivos a implantar en la reestenosis intrastent. Desde el punto de vista clínico los pacientes con enfermedades asociadas sistémicas severas (ver detalles en CRF), problemas o riesgos para una doble antiagregación mantenida y aquellos que por diferentes motivos -clínicos o vasculares- presenten dificultades para su seguimiento no serán incluidos en el estudio. En cuanto a los aspectos éticos asociados al consentimiento informado, este se obtendrá una vez diagnosticada la reestenosis intrastent, antes de la reintervención, por el hemodinamista o por el cardiólogo clínico responsable del paciente. Como se también se indica en el consentimiento todos los datos serán tratados con la máxima confidencialidad respetando la legislación vigente.

Debido a que no se conoce exactamente cuál es la mejor estrategia técnica (presiones, diámetros etc) para optimizar el tratamiento con DVB en estos pacientes no se ha realizado ninguna recomendación técnica específica obligatoria. La elección de la técnica empleada para la implantación de estos dispositivos se deja al criterio de cada investigador. No obstante, debido a las características plásticas de estos stents y a que muchos stents con reestenosis presentan datos de infraexpansión, el protocolo sugiere realizar una correcta predilatación de la lesión antes de la implantación de los DVB.

Datos recientes (29) sugieren que la predilatación y “preparación” de las lesiones causantes de reestenosis intrastent con balones de corte (“*scoring balloons*”) podría ayudar a mejorar los resultados angiográficos tardíos. En este sentido, se sugiere a los investigadores la optimización de la predilatación pero, teniendo en cuenta la naturaleza observacional del estudio, su utilización siempre será valorada atendiendo a la indicación clínica. Además, se hace especial énfasis en comprobar durante la predilatación que la lesión diana es fácilmente accesible, ya que los DVB pueden

navegar con cierta dificultad en vasos tortuosos, en segmentos calcificados y también en segmentos arteriales muy distales. En estos casos el protocolo recomienda ser especialmente cuidadoso y, en caso de dificultades, no implantar un DVB y en su lugar implantar un stent metálico de última generación. Por otra parte, los pacientes no deben tener contraindicaciones para el mantenimiento de forma prolongada la doble antiagregación. El resto de los criterios de inclusión y de exclusión son similares a los de los estudios RIBS previos (21-28). Todos los pacientes deben firmar un consentimiento informado con el que se acepta su participación en este estudio y realizar los seguimientos programados

El estudio valorará la evolución clínica y angiográfica de este tratamiento y en pacientes seleccionados analizará la imagen intracoronaria ecográfica (sub-estudio ecografía intravascular y de tomografía de coherencia óptica), con una metodología general similar a la utilizada en previos estudios RIBS. Se adjunta el protocolo específico del estudio RIBS VI -en el cuaderno de recogida de datos- y, al final del mismo, el consentimiento informado para el paciente. Toda la información de este estudio se empleará exclusivamente con fines de investigación y, en cualquier caso se respetara estrictamente la confidencialidad de los datos, en consonancia con la ley de protección de datos LOPD 15/1999 y con legislación vigente.

D) Objetivos del Estudio RIBS VI Scoring:

Analizar la efectividad del tratamiento percutáneo con DVB (ABSORB) de la reestenosis de un stent.

A.- Objetivo Primario Angiográfico: Estudiar la evolución angiográfica (mediante angiografía coronaria cuantitativa) del tratamiento percutáneo con DVB de la reestenosis de un stent. Las principales variables de eficacia analizadas serán:

1) Recurrencia de reestenosis, 2) Pérdida angiográfica tardía, 3) Ganancia neta, 4) % de estenosis luminal y 5) diámetro luminal mínimo en el seguimiento.

B.- Objetivo Primario Clínico:

1) Análisis durante el seguimiento de una variable clínica combinada (muerte cardiaca, infarto o necesidad de nueva revascularización).

C.- Objetivos Secundarios:

1.- Análisis de cada variable del evento combinado de forma individualizada.
2. Análisis de la necesidad de revascularización durante el seguimiento de la lesión diana y del vaso diana.

3. Análisis de diferentes parámetros morfológicos obtenidos con ecografía intravascular y tomografía de coherencia óptica (pacientes incluidos en estos subestudios).

4. Parametros angiográficos agudos

5. Analizar los episodios de trombosis del stent (Criterios ARC).

6. Análisis de los subgrupos preespecificados en los estudios RIBS

E) Referencias:

1. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013 Jun;66(6):472-81.
2. Bertomeu V, Cequier A, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñoz J, Barrabés JA, García-Dorado D, Goicolea J, Elola FJ. In-hospital Mortality Due to Acute Myocardial Infarction. Relevance of Type of Hospital and Care Provided. RECALCAR Study. *Rev Esp Cardiol.* 2013 Dec;66(12):935-942
3. García Del Blanco B, Rumoroso Cuevas JR, Hernández Hernández F, Trillo Nouche R. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 22nd Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2012). *Rev Esp Cardiol.* 2013 Nov;66(11):894-904.
4. Alfonso F. Treatment of drug-eluting stent restenosis the new pilgrimage: quo vadis? *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2717-20.
5. Alfonso F. New Drug-eluting Stents: Polymer-free, Biodegradable Polymers or Bioabsorbable Scaffolds? *Rev Esp Cardiol.* 2013 Jun;66(6):423-6
6. Alfonso F, Fernandez C. Second-generation drug-eluting stents. Moving the field forward. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 28;58(1):26-9
7. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Böhm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2113-24.
8. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation.* 2009 Jun 16;119(23):2986-94.
9. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011 Feb;4(2):149-54.
10. Wiemer M, König A, Rieber J, et al. Sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: clinical and ultrasound results from a randomised trial. *EuroIntervention.* 2011 Jan;6(6):687-94.
11. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 10;59(15):1377-82.
12. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013 Feb 9;381(9865):461-7.
13. Alfonso F, García J, Pérez-Vizcayno MJ, et al. New stent implantation for recurrences after stenting for in-stent restenosis: implications of a third metal layer in human coronary arteries. *Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 8;54(11):1036-8.
14. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system

for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371(9616):899-907.

15. García-García HM, Gonzalo N, Pawar R, Kukreja N, Dudek D, Thuesen L, Ormiston JA, Regar E, Serruys PW. Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention* 2009;4(4):443-8.

16. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hébert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373(9667):897-910.

17. Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, Okamura T, Gonzalo N, García-García HM, Regar E, Kamberi M, Powers JC, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 2010;122(22):2288-300.

18. Brugaletta S, Heo JH, Garcia-Garcia HM, Farooq V, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Smits PC, Koolen J, McClean D, Dorange C, Veldhof S, Rapoza R, Onuma Y, Bruining N, Ormiston JA, Serruys PW. Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J* 2012;33(11):1325-33.

19. García-García HM, Schultz C, Duckers E, Regar E, Ligthart J, Serruys PW, van Geuns RJ. Five-year follow-up of the ABSORB bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold system: multimodality imaging assessment. *EuroIntervention*. 2013 ;8(10):1126-7.

20. Alfonso F, Nuccio J, Cuevas C, Cárdenas A, Gonzalo N, Jimenez-Quevedo P. Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With Bioabsorbable Vascular Scaffolds. *J Am Coll Cardiol* 2013. In press.

21.- Alfonso F, Cequier A, Zueco J, Moris C, Suarez CP, Colman T, Esplugas E, Perez-Vizcayno MJ, Fernandez C, Macaya C. Stenting the stent: initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting for patients with in-stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2000;85(3):327-32.

22.- Alfonso F, Garcia P, Fleites H, Pimentel G, Sabate M, Hernandez R, Escaned J, Banuelos C, Perez-Vizcayno MJ, Moreno R, Macaya C. Repeat stenting for the prevention of the early lumen loss phenomenon in patients with in-stent restenosis. Angiographic and intravascular ultrasound findings of a randomized study. *Am Heart J*. 2005;149(2):e1-8.

23.- Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Angel J, Auge JM, Gomez-Recio M, Moris C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C; Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:796-805.

24.- Alfonso F, Auge JM, Zueco J, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Hernandez JM, Bullones JA, Calvo I, Esplugas E, Perez-Vizcayno MJ, Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, Gama-Ribeiro V; RIBS Investigators. Long-term results (three to five years) of the Restenosis

Intrastent: Balloon angioplasty versus elective Stenting (RIBS) randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 ;46(5):756-60.

25.- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, Angel J, Mantilla R, Morís C, Cequier A, Sabaté M, Escaned J, Moreno R, Bañuelos C, Suárez A, Macaya C; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 6;47(11):2152-60.

26.- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Bethencourt A, Martí V, López-Mínguez JR, Angel J, Iñiguez A, Morís C, Cequier A, Sabaté M, Escaned J, Jiménez-Quevedo P, Bañuelos C, Suárez A, Macaya C; RIBS-II Investigators. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: Balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 11;52(20):1621-7.

27.- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, Zueco J, Cequier A, García-Touchard A, Martí V, Lozano I, Angel J, Hernández JM, López-Mínguez JR, Melgares R, Moreno R, Seidelberger B, Fernández C, Hernandez R; RIBS-III Study Investigators (under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology). Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Jul;5(7):728-37.

28. Alfonso , et al. A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis: The RIBS V Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014. (Accepted; in press)

29. Byrne R, et al. Neointimal Modification with Scoring-Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients with Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents. ISAR-DESIRE 4: Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 4 . Presented as a late Breaking Clinical trial during the Transcatheter Cardiovascular Therapeutics International Course (TCT) 2015, San Francisco (USA), October 2015.