

ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL PERCUTÂNEA VERSUS STENTS IMPREGNADOS DE CARBONO TURBOSTRÁTICO EM ARTÉRIAS INFRAPOPLÍTEAS: INPERIA II TESTE 1

Propósito: Determinar o resultado clínico e a aplicação com sucesso do stent para lesões de alto grau das artérias infrapoplíteas em comparação com o tratamento com Angioplastia Transluminal Percutânea (ATP) em Isquemia Crítica de Membro (ICM).

Materiais e Métodos: Neste projeto prospectivo randomizado aprovado pelo conselho de ética e estudo, ATP ou aplicação de stent foi realizada em 131 lesões em 88 pacientes com ICM. Os pontos finais primários eram melhora clínica após tratamento endovascular e taxa de salvamento de membro. Os pontos finais secundários foram definidos por o diâmetro mínimo do lúmen (DML) antes e depois do procedimento de revascularização, porcentagem do diâmetro residual da estenose (DRE), taxa de reestenose binária (>50% DRE e >70% DRE), e incidência de revascularização da lesão alvo no acompanhamento de 9 meses.

Resultados: Em 3 meses, o estado clínico no grupo Angioplastia Transluminal Percutânea era inferior ao grupo do stent ($P = 0,008$). Em 9 meses, houve cinco amputações menores e duas grandes no grupo ATP e cinco amputações maiores e cinco menores no grupo do stent. DML significativas de escala foram detectadas (diâmetro mínimo do lúmen, $1,19 \text{ mm} \pm 0,92$ vs $1,02 \text{ mm} \pm 1,02$; DS, $38,68\% \pm 25,47$ vs $43,31\% \pm 28,37$).

Conclusão: A aplicação de stent na infrapoplíteia é um tratamento eficaz na modalidade isquemia crítica dos membros inferiores. Os grupos de ATP e stent eram essencialmente iguais em 3 e 9 meses, exceto pela diferença em melhora clínica no grupo do stent em 3 meses.

Até o momento, vários ensaios clínicos e séries relataram o uso de stents para o tratamento de lesões infrapoplíteas. Vários dispositivos, como stents com revestimento passivo, stents expansível por balão, stents bioabsorvíveis, stents farmacológicos expansíveis por balão, e stents de nitinol autoexpansíveis, foram testados até agora (1-15). No entanto, stents dedicados para aplicações abaixo do joelho só se tornaram disponíveis recentemente, e dados sobre o uso de stents nas artérias infrapoplíteas são ainda limitados. Além disso, todos os estudos de aplicações abaixo do joelho têm algumas limitações, como números relativamente pequenos de pacientes, altas taxas de abandono, poder estatístico diminuído e uma incapacidade a ser definido como nível 1 de evidência no momento do estudo. Portanto, o papel dos stents nas artérias infrapoplíteas em pacientes com isquemia crítica de membro (ICM) ainda é controverso.

Em um estudo piloto (InPeria I), Rand et al (5) demonstraram resultados iniciais para o uso de stents com revestimento passivo com resultados de 6 meses, que mostraram resultados positivos para stents versus Angioplastia Transluminal Percutânea (ATP) em relação à taxa de reestenose. Para superar as limitações deste estudo inicial e para alcançar um estudo mais clínico com abordagem orientada, o estudo InPeria II foi desenhado como uma perspectiva multicêntrica e estudo randomizado, com estudo de perguntas sobre os efeitos dos stents sobre o resultado clínico e a taxa de amputação em um período de observação de 9 meses como pontos finais primários. Pontos finais secundários em 9 meses foram definidos pelo diâmetro mínimo do lúmen (DML) antes e depois da revascularização, porcentagem de estenose de diâmetro residual (DR), taxa de reestenose binária (>50% DR e >70% DR), e a Revascularização da Lesão Alvo (RLA).

Materiais e Métodos: Este estudo foi realizado com apoio da Sorin Biomedica Cardio (Saluggia, Itália), que forneceu os dispositivos para investigação. Os autores tinham controle total dos dados e informações enviadas para publicação, que foi firmemente entregue a Universidade Médica de Viena e a Sociedade Karl Landsteiner, St Poelten, Áustria e foi imparcial pela indústria.

Design do estudo: Entre maio de 2006 e outubro de 2008, 88 pacientes consecutivos (idade mediana, 68,4 anos; intervalo, 48-86 anos) com ICM (estágio 4 ou 5 de acordo com o Classificação de Rutherford Becker) foram prospectivamente inscritos no InPeria II e foram estudados em seis centros na Europa. InPeria II foi projetado como um estudo multicêntrico prospectivo randomizado para avaliar o resultado clínico e angiográfico do tratamento de lesões infrapoplíteas em pacientes com ICM crônica. Os resultados clínicos primários após o implante do stent foram comparados com os resultados após ATP sozinho. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque sobre investigação em humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional e comitês das instituições participantes. Todos os pacientes forneceram o consentimento e as informações por escrito.

Implicações para o atendimento ao paciente:

- Pacientes com ICM se beneficiam de terapia intervencionista.
- Uso dedicado de stents posteriormente melhora o resultado clínico dos pacientes.
- A melhora clínica é principalmente definida nos primeiros 3 meses depois do tratamento.

Os pacientes eram elegíveis para inscrição no ensaio InPeria II se eles apresentassem sintomas de doença arterial periférica devido a uma lesão de novo de uma nova artéria infrapoplíteia. Lesões com estenose de pelo menos 50% de seu diâmetro foram considerados para o julgamento quando seu comprimento variou de 1 a 45 mm e eles surgiram nos vasos alvo com diâmetros entre 2 e 4 mm. Pacientes com influxo e estenose substancial eram elegíveis para inclusão se a estenose foi tratada com sucesso sem complicações. O alvo artéria infrapoplíteia era elegível desde que circulação em linha para o pé distal ao a lesão estava presente. Exclusão de chave os critérios incluíram tratamento anterior, oclusão total localizada no vaso alvo, sem escoamento arterial distal, e doença subjacente (por exemplo, insuficiência renal ou distúrbios hemorrágicos). Os pontos finais primários foram a avaliação de melhora clínica após tratamento endovascular e a avaliação da taxa de salvamento de membro em 3 e 9 meses. Os pontos finais secundários calculados em 9 meses foram

definidos pelo DML antes e depois da revascularização, porcentagem de DS, as taxas binárias de reestenose ($\geq 50\%$ DS e $\geq 70\%$ DS), e a porcentagem de RLA. A porcentagem de DS foi definida como avanços no conhecimento para determinar o comportamento biológico das lesões infrapoplíteas após a aplicação do stent ou angioplastia transluminal percutânea (ATP) em pacientes com doenças de isquemia críticas de membro (ICM). Para determinar se a ATP ou stents podem ser superiores no tratamento de ICM. Para determinar se os stents ou ATP podem reduzir a amputação, avaliar a melhora e o status do quadro clínico em pacientes com ICM. Para determinar os efeitos de terapia após o tratamento.

A porcentagem de Diâmetro da Estenose foi definida como, os pacientes eram elegíveis para inscrição no ensaio InPeria II se eles apresentassem sintomas de doença arterial periférica devido a uma lesão de novo de uma nova artéria infrapoplíteia. Lesões com estenose de pelo menos 50% de seu diâmetro foram considerados para o julgamento quando seu comprimento variou de 1 a 45 mm e eles surgiram nos vasos alvo com diâmetros entre 2 e 4 mm. Pacientes com influxo de estenose substancial eram elegíveis para inclusão se a estenose foi tratada com sucesso sem complicações. O alvo artéria infrapoplíteia era elegível desde que circulação em linha para o pé distal ao a lesão estava presente. Exclusão de chave, os critérios incluíram tratamento anterior, oclusão total localizada no vaso alvo, sem escoamento da arterial distal, e doença subjacente (por exemplo, insuficiência renal ou distúrbios hemorrágicos). Os pontos finais primários foram a avaliação de melhora clínica após tratamento endovascular e a avaliação da taxa de salvamento de membro em 3 e 9 meses. Os pontos finais secundários calculados em 9 meses foram definidos pelo DML antes e depois da revascularização, porcentagem de DS, duas taxas de reestenose binária (50% DS e 70% DS), e a porcentagem de RLA. A porcentagem de DS foi definida como $100 [(RVD \text{ 2 DML}) / RVD]$, onde RVD é o diâmetro de referência do vaso.

A randomização (stent vs ATP) foi realizada na proporção de 1: 1, de modo que todos os pacientes inscritos neste estudo foram randomizados para passar por colocação de stent ou ATP sozinho para cada perna separadamente. Isso significa que cada perna de cada paciente foi tratada individualmente (stent vs ATP), mas todas as lesões na mesma perna teriam sido tratadas com o mesmo procedimento alocado para aquela perna. Com base na avaliação da investigação InPeria I, onde a reestenose binária de 50%, a taxa após 6 meses foi de 53,1% no grupo ATP e 16,0% no grupo de stent, para InPeria II, o tamanho da amostra de 33 pacientes para cada grupo de estudo foi calculado para atingir um poder estatístico de 90%. Com cerca de 30% dos pacientes que perderam o acompanhamento, o número de pacientes que deveriam ser incluídos no estudo foram considerados 90 pacientes.

Investigações Clínicas: Todos os pacientes foram submetidos a um exame clínico durante a fase de inscrição do estudo, antes da alta, durante todas as visitas de acompanhamento em 3 e 9 meses a partir da data original do implante e quando eventos adversos ocorreram. Uma triagem geral de parâmetros sanguíneos de linha de base foi solicitada, além da avaliação do nível basal de soro, creatinina, nitrogênio ureico no sangue, colesterol, e triglicerídeos durante a fase de pré-procedimento, durante o acompanhamento das visitas aos 3 e 9 meses, em todos os casos em que ocorreu um evento adverso, e quando exigido pelos investigadores. Os dados clínicos necessários para determinar o desfecho primário incluiu angiografia infrapoplíteia aos 9 meses na visita pós-procedimento. Mudanças clínicas foram pontuadas de acordo com a Pontuação Clínica de melhora após intervenções percutânea, conforme definidas pela Associação Americana do Coração (16–18).

Tabela 1

Características clínicas e da lesão

Características	Grupo ATP	Grupo Stent	Valor do P
Paciente			
Número de pacientes analisados	44	44	...
Número de membros tratados	45	44	...
Sexo masculino	62.2 (28/45)	68.2 (30/44)	NS
Idade (anos)	72.1 6 9.5	71.4 6 8.0	NS
Status clínico			
Diabetes	75.6 (34/45)	79.5 (35/44)	NS
Dor em repouso	22.2 (10/45)	2.3 (1/44)	...
Úlcera e/ou gangrena	77.8 (35/45)	97.7 (43/44)	.0042
Lesão			
Número de lesões	69	62	...
De novo	100 (69/69)	98.4 (61/62)	NS
Concêntrico	46.4 (32/69)	45.2 (28/62)	NS
Calcificação	78.3 (54/69)	79.0 (49/62)	NS
Total de Oclusões	27.5 (19/69)	19.4 (12/62)	NS

Nota: a menos que especificado de outra forma, os dados são dados em porcentagem, com valores brutos entre parênteses. NS=Não Significativo.

Tratamento Endovascular: Antes do procedimento intervencionista e após a passagem bem-sucedida do fio-guia na lesão alvo, foi realizada A angiografia diagnóstica para classificar todas as lesões e para avaliar a elegibilidade da lesão para o estudo. Novas Lesões Estenóticas ($\geq 50\%$) que tinham um comprimento de até 45 mm, foram localizadas na trifurcação distal, e eram cobertos por um máximo de dois stents elegíveis. Seguindo ATP ou posicionamento do stent, uma angiografia adicional foi realizada para avaliar o resultado do procedimento e para obter a linha de base de dados angiográficos. Um outro exame angiográfico foi realizado durante a visita de acompanhamento de 9 meses para avaliar a permeabilidade e avaliar a presença e grau de reestenose. Além disso, a angiografia seria realizada quando um evento adverso ocorresse. Toda angiografia foi realizada sob o padrão e condições adequadas para uma análise quantitativa.

Todas as análises de imagem e dados foram realizadas por um laboratório central independente (Laboratório de tecnologias de bio imagem, núcleo angiográfico, Leiden, Holanda).

Preparação do site de acesso e acessos percutâneos foram realizados de acordo com o protocolo geralmente adotado em cada centro de investigação. Depois da canulação arterial com uma bainha introdutora, 5000 unidades de heparina (Ebewe, Unterach, Áustria) foram administrados intra-arterialmente em ambos os grupos de estudo.

Geralmente, as lesões foram avaliadas visualmente pelo radiologista intervencionista, e a lesão alvo foi cruzada usando um Fio-guia de 0,014 polegadas. A colocação do stent foi realizada usando o InPeria Carbostent (Sorin), que é um stent expansível por balão em aço inoxidável, dispositivo caracterizado por um permanente revestimento ultra fino de carbono turbostrático (Carbofilm; Sorin).

Os procedimentos de ATP foram realizados usando um balão Pegaso (Sorin) quando o comprimento do balão era adequado para o comprimento da lesão (comprimento da lesão $\leq 30\text{mm}$) ou qualquer outro balão periférico para lesões mais longas de 30 mm. O diâmetro do balão era selecionado para igualar o diâmetro da artéria. A colocação primária do stent foi realizada quando o diâmetro do vaso era 2,0-4,0 mm e o comprimento era 15-25 mm.

O procedimento de implante foi considerado para ser completado com sucesso apenas se a estenose residual fosse menor que 30%. Qualquer estenose residual e limitação de dissecação de fluxo que ocorreu no grupo de ATP foi tratado com o stent InPeria. Nesses casos, o procedimento de ATP foi considerado um fracasso, e o paciente cruzou para o grupo de stent. Depois da canulação arterial com a bainha introdutora (periinterveniante), 5000 unidades de heparina foram administradas intra-arterialmente em ambos os grupos de estudo. Terapia de Anticoagulação pós-intervenção o grupo de ATP consistiu de heparina de baixo peso molecular (enoxaparina, Sanofi Aventis, Viena, Áustria; 40 mg 2 vezes ao dia) por 3 dias e ácido acetilsalicílico (Thrombo ASS; Gerot Lannacher, Lannach, Áustria; 100 mg por dia) permanentemente. No grupo de stent, clopidogrel (Plavix; Sanofi Aventis, Viena, Áustria) foi administrado como uma dose de ataque de 300 mg no dia do procedimento e 75 mg por dia por via oral por 4 semanas, e medicação de ácido acetil salicílico foi dada permanentemente.

Análise Estatística: O estudo foi desenhado como um teste de superioridade aleatório. O tamanho da amostra do paciente foi calculado usando os resultados obtido a partir do estudo randomizado anterior com Sorin Carbostent (InPeria I) como referência. O ponto final primário da InPeria I foi a avaliação da taxa de permeabilidade de 6 meses após o procedimento.

A patência foi avaliada em ambos os grupos de estudo com exame clínico ou instrumental, adotando uma reestenose limite de 50% para indicar uma estenose subcrítica e um limite de 70% para indicar uma estenose crítica.

A análise primária de eficácia foi uma análise de intenção de tratar (ITT). As tabelas de estatísticas descritivas foram baseadas em todos os pacientes randomizados. Resumo das

Figura 1

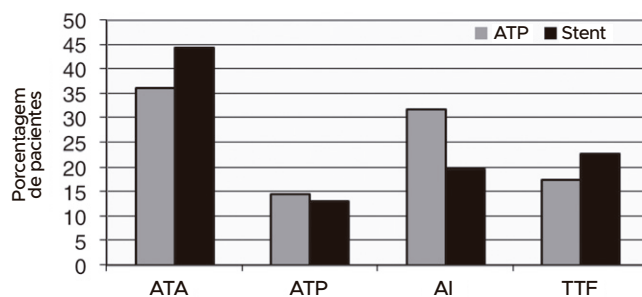


Figura 1: O gráfico de barras mostra a distribuição dos vasos alvo. AI = artéria interossea, ATA = artéria tibial anterior, ATP = artéria tibial posterior, TTF = tronco tibiofibular.

estatísticas foram fornecidas para todos os coletados variáveis. Para variáveis contínuas, as seguintes estatísticas foram calculadas: média, desvio padrão, e a comparação avaliada com o Teste t de Student.

Para variáveis discretas, as comparações foram realizadas usando o χ^2 ou testes exatos de Fischer.

O limite de significância para valores P era 0,05. Uma vez que várias avaliações foram derivadas apenas uma vez em todos os 88 pacientes (89 membros tratados em 88 pacientes), na análise, correlação dentro do sujeito não foi levado em consideração. O banco de dados clínico foi projetado em um sistema Oracle Clinic (Redwood Shores, Califórnia) com base na Instalação de cardio Sorin Biomedica. Os dados clínicos foram extraídos e analisados por um bioestatístico profissional da Sorin usando o software estatístico SPSS software (SPSS, Chicago, Ill).

Resultados: Houve 88 pacientes consecutivos inscritos no ensaio (grupo ATP: 44 pacientes; grupo de stent: 44 pacientes), com um total de 131 lesões tratadas (grupo ATP: 69 lesões; grupo de stent: 62 lesões). Características basais do paciente e da lesão são mostrados na Tabela 1. A localização da lesão é mostrada na Figura 1. Três pacientes no grupo ATP e cinco no grupo do stent morreram nos primeiros 3 meses após o tratamento. Dois pacientes adicionais do grupo ATP morreram entre 3 e 6 meses após o tratamento.

Quinze pacientes não estavam disponíveis para investigações de acompanhamento em 3 meses e mais 20 pacientes não estavam disponíveis para investigações aos 9 meses devido à morte ou descumprimento (Fig. 2). A clínica inicial e o sucesso angiográfico foram alcançados em 95,5% (43 de 45 membros em 44 pacientes) de pacientes tratados com ATP e em 100% (44 pacientes tratados com stents). A linha base de resultados angiográficos demonstraram o sucesso do procedimento em todos os pacientes que recebeu um stent (100%) e, exceto dois dos pacientes que foram submetidos a ATP (95,5%) (Tabela 2). Em um desses pacientes, um procedimento de resgate de stent foi preciso. Este paciente foi incluído em o grupo ATP desde que realizamos um Análise ITT. O segundo paciente foi submetido a trombólise.

Endpoints primários: Resultados no acompanhamento de 3 meses. – Investigação clínica no acompanhamento de 3 meses na visita foi realizada em 65 pacientes (73,9%). Com base em uma análise ITT, o grupo ATP teve 32 pacientes com 36 lesões tratadas, e o grupo de stent teve 33 pacientes com 41 lesões tratadas. Aos 3 meses, os resultados clínicos com base na American Heart Association apresentam a pontuação clínica e mostraram melhora clínica em 20 dos 32 pacientes (62,5%) no grupo ATP.

Doze dos 32 pacientes (37,5%) tiveram uma piora clínica ou permaneceram estáveis. Os dados correspondentes para o grupo de stent mostrou uma melhora clínica em 27 dos 33 pacientes (81,8%) e uma piora clínica ou doença estável em seis pacientes (18,2%) (Tabela 3). ITBs em 3 meses foram $0,7 \pm 0,3$ para o grupo ATP e $0,9 \pm 0,1$ para o grupo de stent (diferença não significativa) (Tabela 3).

Em relação ao salvamento de membro para o grupo ATP, pequenas amputações foram realizadas em três pacientes, importante, a amputação foi realizada em um paciente. Para o grupo de stent, pequenas amputações foram realizadas em três pacientes, e grandes amputações foram realizadas em três pacientes.

Resultados no acompanhamento de 9 meses. – Uma segunda investigação clínica foi realizada em 43 pacientes. Com base em uma análise ITT, o grupo ATP tinha 24 pacientes com 30 lesões; e o grupo do stent teve 19 pacientes com 22 lesões. Aos 9 meses, 14 dos 24 pacientes (58,3%) no ATP grupo mostraram melhora do estado clínico, e os 10 pacientes restantes (41,7%) mostrou uma piora clínica ou permaneceu estável. Os dados correspondentes para o grupo de stent revelaram nove de 19 pacientes (47,4%) com melhora clínica e 10 de 19 pacientes (52,6%) com doenças piorando clinicamente ou estáveis (Tabela 4). ITBs em 9 meses foram $0,8 \pm 0,3$ para o grupo ATP e $0,8 \pm 0,1$ para o grupo de stent (sem diferença significativa).

Amputações cumulativas após 9 meses ocorreram em sete pacientes do grupo ATP (cinco menores e dois maiores). Para o grupo de stent, amputações ocorreram em 10 pacientes (cinco menores e cinco principais).

Tabela 2

Procedimento de linha de base e resultados angiográficos

Características	Grupo ATP (n = 69 lesões)	Grupo stent (n = 62 lesões)	Valor do P
Sucesso procedural (%)*	95.7 (66/69)	100 (62/62)	NS
Resultados angiográficos pré procedimento			
RDV (mm)	2.66 ± 0.72	2.54 ± 0.66	NS
DML (mm)	0.65 ± 0.61	0.67 ± 0.66	NS
DE (%)	69.33 ± 19.54	69.69 ± 22.69	NS
Comprimento das lesões (mm)	20.68 ± 20.13	21.08 ± 12.18	NS
Resultados angiográficos pós procedimento			
RDV (mm)	2.55 ± 0.58	2.70 ± 0.66	NS
DML (mm)	1.81 ± 0.36	2.23 ± 0.49	.0022
DE (%)	26.56 ± 12.46	15.62 ± 11.02	.0001

Nota: A menos que especificado de outra forma, os dados seguem a abreviação padrão ±. NS = não significativo, RVD = referência do diâmetro do vaso, DML = diâmetro mínimo do vaso, DE = diâmetro da estenose.

*Dados em parênteses são dados brutos usados para calcular as porcentagens.

Tabela 3

Resultados Clínicos em 3 meses

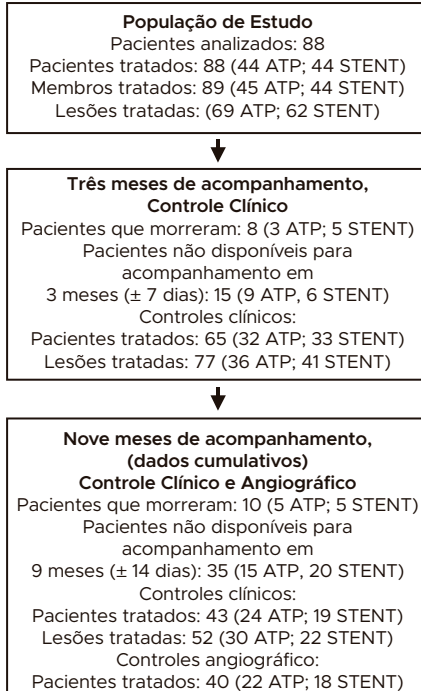
Parâmetros	Grupo ATP (n = 32)	Grupo Stent (n = 33)
Pontuação de melhora clínica*		
+3	21.9 (7/32)	33.3 (11/33)
+2	18.8 (6/32)	18.2 (6/33)
+1	21.9 (7/32)	30.3 (10/33)
0	18.8 (6/32)	9.1 (3/33)
-1	6.2 (2/32)	3.0 (1/33)
-2	6.2 (2/32)	3.0 (1/33)
-3	6.2 (2/32)	3.0 (1/33)
Melhora clínica†	62.5 (20/32)	81.8 (27/33)
Estabilização clínica ou piora‡	37.5 (12/32)	18.2 (6/33)
ITB	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1

Nota: A menos que especificado de outra forma, os dados são porcentagens, com dados brutos entre parênteses. Nenhum dos resultados clínicos foram significativamente diferentes entre os grupos ATP e stent. ITB = índice tornozelo-braquial.* Pontuação de melhora clínica da American Heart Association após intervenções percutâneas: +3 = melhorou acentuadamente (os sintomas desapareceram ou melhoraram significativamente, o ITB aumentou para mais de 0,90); +2 = melhorou moderadamente (ainda sintomático, mas pelo menos uma única categoria com melhora, o ITB aumentou por > 0,1, mas não normalizado); +1 = melhora minimamente (mudança de ITB > 0,1, mas sem mudança categórica); 0 = não mudança (sem mudança categórica, mudança ABI < 0,1); -1 = ligeiramente pior (sem mudança categórica com diminuição do ITB > 0,1 ou deslocamento para baixo com diminuição do ITB < 0,1); -2 = moderadamente pior (uma categoria pior ou amputação menor inesperada); -3 = marcadamente pior (mais de uma categoria pior ou inesperado grande amputação).

† Pontuação de melhora clínica de +1 a +3.

‡ Estabilização clínica ou pontuação de piora de 0 a -3.

Figura 2



Endpoints Secundários: Resultados do procedimento. - Os resultados angiográficos da linha de base revelaram diferenças significativas para DML e porcentagem de DS.

Os DML pré-procedimento eram de 0,65 mm ± 0,61 para o grupo ATP e 0,67 mm ± 0,66 para o grupo de stent e pós-procedimento DMLs foram 1,81 mm ± 0,36 para o grupo ATP e 2,23 mm ± 0,49 para o grupo do stent (P = 0,0022). Pré-procedimento DSs foram 69,33% ± 19,54% para o grupo ATP e 69,69% ± 22,69% para o grupo de stent, e pós-procedimento DSs foram 26,56% ± 12,46% para o grupo ATP e 15,62% ± 11,02% para o grupo do stent (P = 0,0001) (Tabela 2).

Resultados no acompanhamento de 9 meses. - O DML após 9 meses foi de 1,02 mm ± 1,02 no grupo ATP versus 1,19 mm ± 0,92 no grupo do stent (sem diferença significativa) (Figs 3, 4). DS era 43,31% ± 28,37% no grupo ATP contra 38,68% ± 25,47% no stent grupo (sem diferença significativa) (Tabela 5). Reestenose binária para um limite de 50% foi de 34,6% no grupo ATP versus 23,8% no grupo do stent (sem diferença significativa). Para o limite de 70%, foi de 15,4% no grupo ATP versus 9,5% no grupo do stent (sem diferença significativa).

Taxa de RLA. - Nos primeiros 3 meses após o tratamento, um RLA foi realizado em um paciente no grupo de stent e entre 3 e 9 meses após tratamento, os RLAs foram realizados em outros seis pacientes no grupo ATP e seis pacientes no grupo do stent. Uma trombose foi observada em um paciente no grupo ATP dentro dos primeiros 3 meses, que foi tratado por fibrinólise.

Discussão:

Nos últimos anos, a revascularização endovascular tornou-se um método bem aceito para o tratamento de ICM devido à doença infrainguinal e também demonstrou vantagens sobre cirurgia de ponte de safena (4,19). A introdução de técnicas e dispositivos dedicados tem mostrado que ATP é viável e seguro e produz resultados clínicos satisfatórios em lesões infrapoplíteas.

Em um estudo piloto (InPeria I), Rand et al (5) demonstraram resultados iniciais para o uso de stents com revestimento passivo, com resultados em 6 meses que mostraram resultados positivos e efeitos em relação à taxa de reestenose do stents versus ATP. Desde os resultados do estudo piloto InPeria I foram apresentados em 2006, várias investigações foram realizadas para avaliar o desempenho de stents em artérias infrapoplíteas em ICM. Todos os principais tipos de stents, como stent de liga metálica expansível por balão, nitinol autoexpansível, fármaco, e stents bioabsorvíveis, têm sido avaliados desde então (2-10). Biondi-Zoccai et al (1) reuniu todos os dados recentes de um total de 640 pacientes em uma meta-análise que consiste em 18 estudos e forneceram informações importantes nos resultados iniciais e intermediários após a colocação do stent infrapoplíteo para doença abaixo do joelho. Especificamente, eles descobriram que a colocação do stent de resgate (ou seja, realizado para resultados sub ótimos de angioplastia com balão) com balão ou stents autoexpansíveis foi associado com resultados angiográficos satisfatórios, permeabilidade e resultados clínicos até uma mediana de 12 meses de acompanhamento. Sub análises também foram realizadas com foco mais precisamente no tipo de dispositivo e comparando balão versus stents autoexpansível e bare-metal versus eluição de drogas stents.

Essas análises de interação mostraram que stents expansíveis por balão e autoexpansíveis têm desempenho semelhante no início e no meio do semestre avaliações. Além disso, o dado disponível sugerem a superioridade da eluição de sirolimus stents em comparação com stent de liga metálica ou stents eluídos com

Figura 3

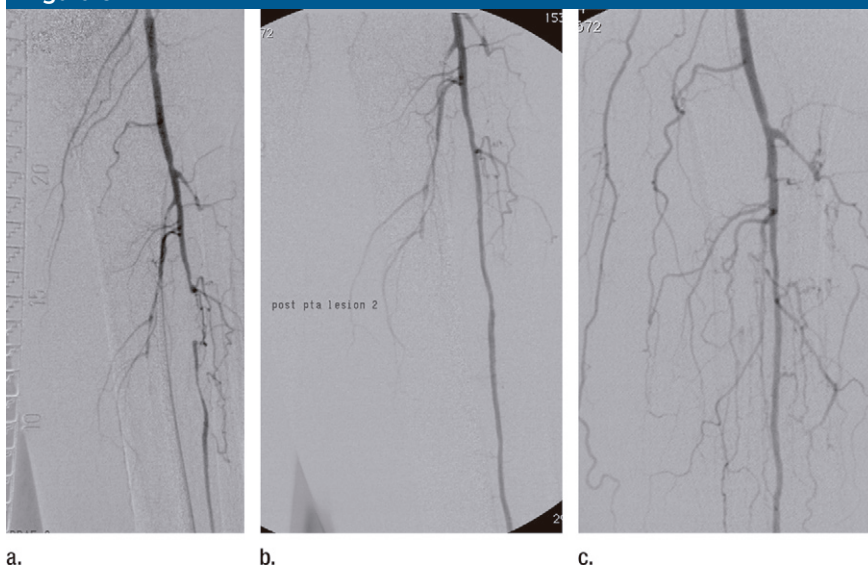


Figura 3: Imagens angiográficas (a) antes e (b) depois ATP da lesão residual singular da artéria infra-poplíteia. (c) Acompanhamento 9 meses depois mostrou nenhuma evidencia de restenoses.

Figura 4

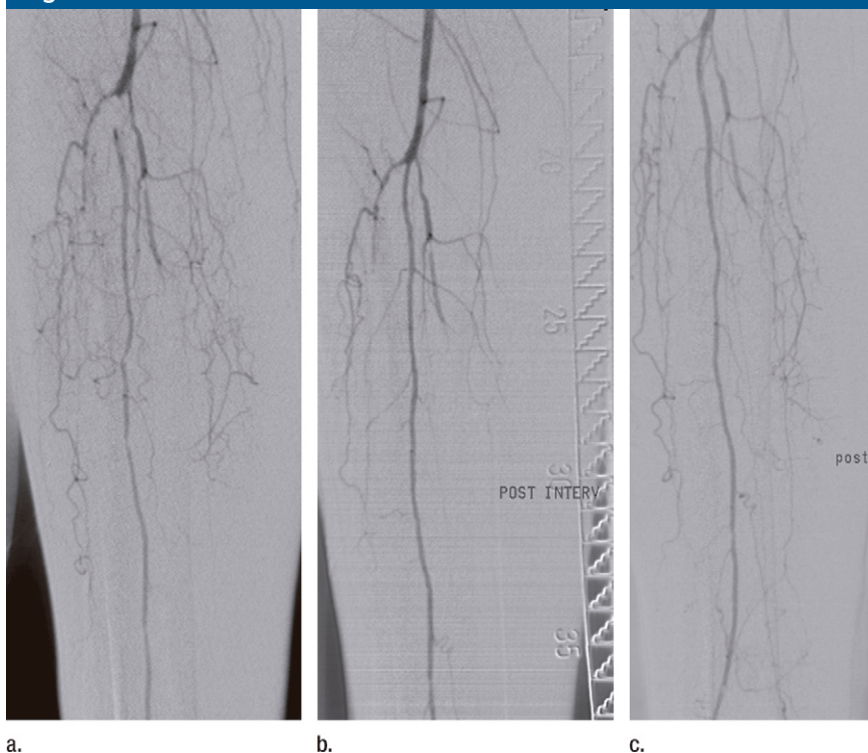


Figura 4: Imagens angiográficas (a) antes e (b) depois da colocação de stent em pacientes com 2 lesões consecutivas em uma única artéria infra-poplíteia residual.

paclitaxel, mesmo se tais análises são consideradas exploratórias (11, 20,21).

No entanto, até agora, estudos abaixo do joelho também revelaram certas limitações e desvantagens. A maioria dos estudos não foram randomizados ou de estudos braço único s e outras investigações foram com base apenas em estratégias de resgate. Além disso, o número de pacientes incluídos foi moderado, e potenciais riscos de viés nem sempre foram excluídos. As questões que ainda lideram permaneciam, eram se stents em uma abordagem infrapoplíteia pode ter um efeito no resultado clínico dos pacientes e se tais stents podem reduzir a taxa de amputação nesses pacientes. Para superar algumas das limitações anteriores e se concentrar em uma abordagem mais clínica e orientada, InPeria II foi projetado como uma perspectiva multicêntrica de estudo randomizado com o primário o objetivo do estudo é o efeito dos stents versus ATP no resultado clínico e taxa

de amputação em uma observação no período de 9 meses. InPeria II foi projetado com base em no estudo piloto InPeria I. O número de pacientes a serem incluídos foi, portanto, calculado para o poder estatístico como uma função do tamanho da amostra e foram necessários 90 pacientes. Além disso, para superar qualquer risco de viés, avaliações angiográficas foram avaliadas por um laboratório núcleo de independente. O comprimento potencial das lesões a ser tratado foi aumentado para 45 mm. Tempo de acompanhamento total foi definido em 9 meses. Em contraste com o estudo anterior, grande interesse também foi dado ao comportamento clínico dos pacientes com avaliação clínica em 3 e 9 meses. No angiograma de conclusão em o ensaio InPeria II, o DML foi significativo ligeiramente maior após a colocação do stent (Grupo ATP, 1,81 mm $\pm$ 0,36; stent grupo, 2,23 mm $\pm$ 0,49; P = 0,0022). O DS pós-procedimento foi significativamente menos após a colocação do stent (grupo ATP, 26,56% $\pm$ 12,46%; grupo de stent, 15,62% $\pm$ 11,02%; P = 0,0001). Isso pode ter contribuiu para uma melhor perfusão do tecido e cicatrização de feridas.

Aos 3 meses, os dados deste ensaio revelaram melhores resultados clínicos para o grupo de stent do que para o grupo ATP, com uma taxa de melhora clínica de 81,8% em o grupo de stent e uma melhora taxa de 62,5% no grupo ATP. ITBs em 3 meses também foram maiores no stent contra grupos ATP (stent, 0,9; ATP, 0,7), mostrando uma tendência de persistência melhor perfusão distal após a colocação do stent, embora as diferenças não fossem significativo.

Aos 9 meses, no entanto, o clínico efeito não foi sustentado como descobrimos sem melhora clínica para o stent grupo. Embora os resultados não tenham sido significativos não posso, a tendência clínica foi revertida quando comparado com os dados de 3 meses.

Tabela 4

Resultados clínicos em 9 meses

Pontuação de melhora clínica*		
+3	25.0 (6/24)	15.8 (3/19)
+2	29.2 (7/24)	10.5 (2/19)
+1	4.2 (1/24)	21.1 (4/19)
0	37.5 (9/24)	36.8 (7/19)
- 1	4.2 (1/24)	15.8 (3/19)
- 2	0 (0/24)	0 (0/10)
- 3	0 (0/24)	0 (0/19)
Melhora clínica [†]	58.3 (14/24)	47.4 (9/19)
Estabilização clínica ou piora [‡]	41.7 (10/24)	52.6 (10/19)
ITB	0.8 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.1

Nota: A menos que especificado de outra forma, os dados são porcentagens, com dados brutos entre parênteses. Nenhum dos resultados clínicos foram significativamente diferentes entre os grupos ATP e Stent. ITB = índice tornozelo-braquial.* Pontuação de melhora clínica da American Heart Association após intervenções percutâneas: +3 = melhorou acentuadamente (os sintomas desapareceram ou melhoraram significativamente, o ITB aumentou para mais de 0,90), +2 = melhorou moderadamente (ainda sintomático, mas pelo menos uma única categoria com melhora, o ITB aumentou por > 0,1, mas não normalizado); +1 = melhora minimamente (mudança de ITB > 0,1, mas sem mudança categórica); 0 = não mudança (sem mudança categórica, mudança ABL <0,1); -1 = ligeiramente pior (sem mudança categórica com diminuição do ITB > 0,1 ou deslocamento para baixo com diminuição do ITB < 0,1); -2 = moderadamente pior (uma categoria pior ou amputação menor inesperada); -3 = marcadamente pior (mais de uma categoria pior ou inesperado grande amputação).

[†] Pontuação de melhora clínica de +1 a +3.

Tabela 5

Resultados angiográficos em 9 meses

Características	Grupo ATP (n = 26)*	Grupo Stent (n = 21)*
RDV (mm)	2.83 $\pm$ 0.75	2.59 $\pm$ 0.61
DML (mm)	1.02 $\pm$ 1.02	1.19 $\pm$ 0.92
DE (%)	43.31 $\pm$ 28.37	38.68 $\pm$ 25.47
Restenose (%)		
DE $\geq$ 50%	34.6 (9/26)	23.8 (5/21)
DE $\geq$ 70%	15.4 (4/26)	9.5 (2/21)

Nota: Nenhum dos resultados angiográficos foram significativamente diferentes entre os grupos ATP e stent. RDV = Referência do diâmetro do vaso.

*Os dados são médias $\pm$ desvios padrão. Os números entre parênteses foram usados para calcular as porcentagens.

Aos 9 meses, 58,3% dos pacientes no O grupo ATP demonstrou uma melhora clínica, enquanto 47,4% no stent o grupo apresentou melhora. ITBs eram equivalente (0,8 em ambos os grupos). No entanto, os dados angiográficos ainda forneceu taxas numericamente inferiores para DML e DS em pacientes tratados com ATP.

Definindo um limite de 50% DS, a probabilidade estimada de um relação restenose foi de 34,6% no grupo ATP contra 23,8% no grupo do stent. RLA foi distribuído igualmente, com duas instâncias no grupo ATP e um em o grupo de stent nos primeiros 3 meses e outros seis no grupo ATP e seis no grupo de stent entre 3 e 9 meses.

No entanto, a abordagem clínica geral para o tratamento de ICM é precoce cura da úlcera. Isso é induzido por um primeiro passe efeito e pode até superar um deterioração secundária ou intermediária de a situação vascular (22). Nossas considerações enfatizar o significado do efeito de primeira passagem; em uma situação crítica, um revascularização de curto prazo pode superar a condição isquêmica, e também, um fluxo diminuído pode ser o suficiente para manter a vitalidade sem a necessidade de permeabilidade permanente.

Embora os dados clínicos indicassem alguns benefício no acompanhamento de 3 meses para o grupo de stent, não encontramos nenhum efeito sobre a taxa de amputação em 3 e 9 meses. As taxas de mortalidade refletiram as de outros estudos, com a observação de que a maioria pacientes que morreram o fizeram no primeiro 3 meses após o tratamento.

Limitações podem surgir devido ao gestão diferente de pacientes após terapia, com clopidogrel sendo administrado no grupo do stent apenas. Este antiplaquetário protocolo é baseado no protocolo no estudo piloto (InPeria I) e foi devido ao regime pós-intervencionista anticoagulação no início do estudos (23,24). Devido ao seu efeito principal na reestenose precoce, foi administrado clopidogrel apenas para pacientes que receberam stents e não para pacientes que realizaram ATP, uma vez que a reestenose precoce não foi considerada um problema principal neste grupo de pacientes.

A principal limitação do nosso estudo foi a alta taxa de abandono dos pacientes do estudo. De 88 pacientes inscritos no estudo, apenas 43 foram submetidos a acompanhamento clínico (49%) e 40 foram submetidos a acompanhamento angiográfico (45%) após 9 meses. Este alto índice de evasão taxa, que era maior do que o taxa estimada de 33%, diminuiu o poder estatístico substancialmente. Alta evasão as taxas são uma desvantagem geral de todos estudos que lidam com pacientes com CLI e refletir a situação dramática neste grupo de pacientes (1).

Outra limitação pode aparecer por um certo viés de atrito, uma vez que os dados podem não ser perdido aleatoriamente. Para abordar uma avaliação mais aprofundada da taxa de atrito efeito na melhora clínica observada, um teste t de Student foi realizado com base em os seguintes métodos: Uma análise preliminar foi baseada na avaliação inicial de parâmetros de linha de base clínicos para todos os pacientes do estudo, comparando esses pacientes com acompanhamento completo de 3 meses com aqueles perdidos para acompanhamento. Houve nenhuma evidência significativa de qualquer diferença exceto para sexo. Uma segunda etapa de análise foi baseada em resultados clínicos de 3 meses estratificado para pacientes que se submeteram Acompanhamento de 9 meses e para pacientes que faltou acompanhamento de 9 meses. A taxa de comparação de melhora clínica nos dois grupos não revelou uma diferença significativa.

Outras questões potenciais da análise podem surgir em relação ao potencial com o assunto correlações. Desde múltiplas avaliações foram derivados apenas uma vez ao todo 88 pacientes (89 membros tratados em 88 pacientes), correlação dentro do sujeito não foi levado em consideração na análise real. Preocupações levantadas sobre o uso do stent infrapoplíteo e riscos de fratura, restenose e trombose em um vaso difusamente doente (25). Em nosso grupo de paciente, não encontramos nenhuma fratura de stent e compressão do stent. A taxa de reestenose binárias meses foi 34,6% para o grupo ATP versus 23,8% para o grupo de stent (sem diferença significativa). Trombose de stent não foi observada em qualquer um dos pacientes.

Em conclusão, nosso estudo destaca o papel dos stents com revestimento passivo no tratamento da estenose infrapoplíteia em à base da melhora clínica em o estado isquêmico dos pacientes após 3 meses.

Agradecimentos: Agradecemos às nossas enfermeiras do estudo, Ruth Swatosch, CRC e Isabella v. Katzler, RN, BSN, MJ, por seu trabalho e Mary Mc Allister, MA, pela edição do manuscrito.

Divulgações de potenciais conflitos de interesse: T.R. Atividades financeiras relacionadas ao presente artigo: recebeu despesas de viagem da Maquet, Sorin Biomedica Cardio fornecido sob investigação dispositivos. Atividades financeiras não relacionadas com o presente artigo: pago por uma palestra convidada em um simpósio satélite de Maquet. Outra relação restenose: nenhum para divulgar. J.L. Sem potenciais conflitos de interesse em divulgar. C.R. Sem conflito potencial informações de interesse a divulgar. MILÍMETROS. Sem potencial conflitos de interesse a divulgar. T.Z. Sem potencial conflitos de interesse a divulgar. T.J. Sem potencial conflitos de interesse a divulgar. S.M. Atividades financeiras relacionadas ao presente artigo: nenhuma a divulgar. Atividades financeiras não relacionadas com o artigo presente: instituição é remunerada pelo serviço como consultor para a Terumo Japan. De outros relacionamentos: nenhum a divulgar. D.S. Sem potencial conflitos de interesse a divulgar. H.I.M. Atividades financeiras relacionadas ao presente artigo: instituição recebeu uma taxa de recrutamento para despesas de estudos de acompanhamento de pacientes de ensaio. Atividades financeiras não relacionada ao presente artigo: pago para palestras pela Boston Scientific e Medtronic. Outros relacionamentos: nenhum a divulgar.



PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY VERSUS TURBOSTATIC CARBON-COATED STENTS IN INFRAPOPLITEAL ARTERIES: INPERIA II TRIAL 1

Purpose: To determine the clinical outcome and the success of stent application for high-grade lesions of the infrapopliteal arteries compared with treatment with percutaneous transluminal angioplasty (PTA) in critical limb ischemia (CLI).

Materials and Methods: In this ethics board-approved randomized prospective study, PTA or stent application was performed on 131 lesions in 88 patients with CLI. The primary end points were clinical improvement after endovascular treatment and limb salvage rate. Secondary end points were defined by the minimal lumen diameter (MLD) before and after the revascularization procedure, percentage of residual diameter stenosis (DS), binary restenosis rate ($>50\%$ DS and $>70\%$ DS), and incidence of target lesion revascularization at 9-month follow-up.

Results: At 3 months, the clinical status in the PTA group was less improved than that in the stent group ($P = .008$). At 9 months, there had been five minor and two major amputations in the PTA group and five major and five minor amputations in the stent group. MLD was significantly larger and the percentage of DS was significantly less in the stent group at completion angiography. At 9 months, the angiographic control showed better trends for the stent group in comparison to the PTA group despite that no significant differences were detected (MLD, $1.19 \text{ mm} \pm 0.92$ vs $1.02 \text{ mm} \pm 1.02$; DS, $38.68\% \pm 25.47$ vs $43.31\% \pm 28.37$).

Conclusão: Infrapopliteal stent application is an effective treatment modality in CLI. The PTA and stent groups were essentially equal at 3 and 9 months except for the difference in clinical improvement in the stent group at 3 months.

To date, several trials and clinical series have reported the use of stents for the treatment of infrapopliteal lesions. Various devices, such as passive-coated stents, balloon expandable stents, bioabsorbable stents, balloon-expandable drug-eluting stents, and self-expanding nitinol stents, have been tested so far (1-15). However, dedicated stents for below-the-knee applications have only become available recently, and data about the use of stents in the infrapopliteal arteries are still limited. Moreover, all studies of below-the-knee applications have some limitations, such as relatively small numbers of patients, high dropout rates, decreased statistical power, and an inability to be defined as level 1 evidence at the time of the study. Therefore, the role of stents in infrapopliteal arteries in patients with critical limb ischemia (CLI) is still controversial.

In a pilot study (InPeria I), Rand et al (5) demonstrated initial results for the use of passive-coated stents with 6-month results, which showed positive effects for stents versus percutaneous transluminal angioplasty (PTA) with regard to the restenosis rate.

To overcome the limitations of this initial study and to achieve a more clinically driven approach, the InPeria II study was designed as a multicenter prospective randomized study, with study questions about the effects of stents on the clinical outcome and the amputation rate in a 9-month observation period as primary end points. Secondary end points at 9 months were defined by the minimal lumen diameter (MLD) before and after revascularization, percentage of residual diameter stenosis (DS), binary restenosis rate (>50% DS and >70% DS), and the target lesion revascularization (TLR).

Materials and Methods: This study was pursued with support from Sorin Biomedica Cardio (Saluggia, Italy), which provided the investigational devices. The authors had complete control of the data and information submitted for publication, which was firmly in the hands of the Medical University of Vienna and the Karl Landsteiner Society, St Poelten, Austria and was unbiased by industry.

Study Design: Between May 2006 and October 2008, 88 consecutive patients (median age, 68.4 years; range, 48–86 years) with CLI (stage 4 or 5 according to the Rutherford Becker classification) were prospectively enrolled in the InPeria II study at six centers in Europe. InPeria II was designed as a prospective multicenter randomized study to evaluate the clinical and angiographic outcome of the treatment of infrapopliteal lesions in patients with chronic CLI. The clinical results after primary stent implantation were compared with the results after PTA alone. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on investigation in humans and was approved by the institutional ethics committees at the participating institutions. All patients provided written informed consent.

Implications for Patient Care:

- Patients with CLI benefit from interventional therapy.
- Dedicated use of stents further improves patients clinical outcome.
- Clinical improvement is mainly defined within the first 3 months after treatment.

Patients were eligible for enrollment in the InPeria II trial if they had symptomatic peripheral artery disease due to a de novo lesion of an infrapopliteal artery. Lesions with stenosis of at least 50% of their diameter were considered for the trial when their length ranged from 1 to 45 mm and they arose in target vessels with diameters between 2 and 4 mm. Patients with substantial inflow stenosis were eligible for inclusion if the stenosis had been successfully treated without complication. The target infrapopliteal artery was eligible provided that in-line circulation to the foot distal to the lesion was present. Key exclusion criteria included previous treatment, total occlusion located in the target vessel, no distal arterial run off, and underlying disease (eg, renal failure or bleeding disorders).

The primary end points were the assessment of clinical improvement after endovascular treatment and the evaluation of the limb salvage rate at 3 and 9 months. The secondary end points calculated at 9 months were defined by the MLD before and after revascularization, percentage of DS, two binary restenosis rates ($\geq 50\%$ DS and $\geq 70\%$ DS), and the percentage of TLR. Percentage of DS was defined as $100[(RVD - 2 \text{ MLD})/RVD]$, where RVD is the reference vessel diameter.

Randomization (stent vs PTA) was performed in a 1:1 ratio, so that all patients enrolled in this

study were randomized to undergo either stent placement or PTA alone for each leg separately. This means each leg in each patient was treated individually (stent vs PTA), but all lesions in the same leg would have been treated with the same procedure allocated to that leg. Based on the evaluation of the InPeria I investigation, where the 50% binary restenosis rate after 6 months was 53.1% in the PTA group and 16.0% in the stent group, for InPeria II, a sample size of 33 patients for each study group was calculated to reach a statistical power of 90%. With an estimated 30% of patients who would be lost to follow-up, the number of patients that should be included in the study was assumed to be 90 patients.

Clinical Investigations: All patients underwent a clinical examination during the enrollment phase of the study, prior to discharge, during all follow-up visits at 3 and 9 months from the original implant date, and when adverse events occurred. A general screening of baseline blood parameters was requested, in addition to the assessment of the baseline level of serum creatinine, blood urea nitrogen, cholesterol, and triglycerides during the pre-procedural phase, during the follow-up visits at 3 and 9 months, in all the cases in which an adverse event occurred, and when required by the investigators.

The clinical data required to determine the primary end point included infrapopliteal angiography at the 9-month postprocedure visit. Clinical changes were scored according to the Clinical Improvement Score after Percutaneous Interventions, as defined by the American Heart Association (16–18).

Endovascular Treatment: Prior to the interventional procedure and after successful guide-wire passage of the target lesion, diagnostic angiography was performed to classify all lesions and to assess the lesion eligibility for the study. De novo stenotic ($\geq 50\%$) lesions that had a length of up to 45 mm, were located distal to the trifurcation, and were coverable by a maximum of two stents were eligible. Following PTA or stent positioning, additional angiography was performed to assess the procedural result and to obtain the baseline angiographic data. A further angiographic examination was performed during the 9-month follow-up visit to assess vessel patency and to evaluate the presence and grade of restenosis. In addition, angiography would be performed when an adverse event occurred. All angiography was performed under standard conditions suitable for a quantitative analysis. All image and data analyses were performed by an independent core laboratory (Angiographic Core Laboratory Bio-Imaging Technologies, Leiden, the Netherlands).

Preparation of the access site and percutaneous access were performed according to the protocol usually adopted at each investigation center. After arterial cannulation with an introducer sheath, 5000 units of heparin (Ebewe, Unterach, Austria) were administered intraarterially in both study groups.

Generally, the lesions were assessed visually by the interventional radiologist, and the target lesion was crossed using a 0.014-inch guide wire. Stent placement was performed by using the InPeria Carbostent (Sorin), which is a balloon-expandable stainless-steel slotted tube device characterized by a permanent coating of a thin film of turbostatic carbon (Carbofilm; Sorin). PTA procedures were carried out by using a Pegaso balloon (Sorin) when the balloon length was suitable for the lesion length (lesion length ≤ 30 mm) or any other peripheral balloon for lesions longer than 30 mm. The balloon diameter was selected to equal the diameter of the artery. Primary stent placement was performed when the vessel diameter was 2.0–4.0 mm and the length was 15–25 mm.

The implant procedure was

Table 1

Clinical and Lesion Characteristics			
Characteristic	PTA Group	Stent Group	P Value
Patient			
No. of analyzed patients	44	44	...
No. of treated limbs	45	44	...
Male sex	62.2 (28/45)	68.2 (30/44)	NS
Age (y)	72.1 $\pm$ 9.5	71.4 $\pm$ 8.0	NS
Clinical status			
Diabetes	75.6 (34/45)	79.5 (35/44)	NS
Rest pain	22.2 (10/45)	2.3 (1/44)	...
Ulcer and/or gangrene	77.8 (35/45)	97.7 (43/44)	.0042
Lesion			
No. of lesions	69	62	...
De novo	100 (69/69)	98.4 (61/62)	NS
Concentric	46.4 (32/69)	45.2 (28/62)	NS
Calcification	78.3 (54/69)	79.0 (49/62)	NS
Total occlusion	27.5 (19/69)	19.4 (12/62)	NS

Note.—Unless otherwise specified, data are percentages, with raw data in parentheses. NS = not significant.

considered to be successfully completed only if the residual stenosis was less than 30%. Any residual stenosis and flowlimiting dissection that occurred in the PTA group was treated with the InPeria stent. In such cases, the PTA procedure was considered a failure, and the patient crossed over into the stent group. After arterial cannulation with an introducer sheath (percutaneously), 5000 units of heparin were administered intraarterially in both study groups.

Postinterventional anticoagulation therapy for the PTA group consisted of low-molecular-weight heparin (enoxaparin, Sanofi Aventis, Vienna, Austria; 40 mg 2 times daily) for 3 days and acetylsalicylic acid (Thrombo ASS; Gerot Lannacher, Lannach, Austria; 100 mg per day) permanently. In the stent group, clopidogrel (Plavix; Sanofi Aventis, Vienna, Austria) was administered as a loading dose of 300 mg on the day of the procedure and 75 mg per day orally for 4 weeks, and acetylsalicylic acid medication was given permanently.

Statistical Analysis: The study was designed as a superiority randomized trial. The patient sample size was calculated by using the results obtained from the previous randomized study with Sorin Carbostent (InPeria I) as a reference. The primary end point of InPeria I was the evaluation of the patency rate 6 months after the procedure. The patency was assessed in both study groups with clinical or instrumental examination, adopting a restenosis threshold of 50% to indicate a subcritical stenosis and a threshold of 70% to indicate a critical stenosis. The primary analysis of efficacy was an intention to treat (ITT) analysis. The descriptive statistics tables were based on all randomized patients. Summary statistics were provided for all collected variables. For continuous variables, the following statistics were calculated: mean, standard deviation, and the comparison evaluated with the Student t test. For discrete variables, comparisons were performed by using the χ^2 or Fischer exact tests. The significance threshold for P values was .05.

Since multiple assessments were derived only once in all 88 patients (89 treated limbs in 88 patients), in the actual analysis, within-subject correlation was not taken into consideration.

The clinical database was designed on an Oracle Clinic System (Redwood Shores, Calif) based at the Sorin Biomedica Cardio facility. The clinical data were extracted and analyzed by a Sorin professional biostatistician by using SPSS statistical software (SPSS, Chicago, Ill).

Results: There were 88 consecutive patients enrolled in the trial (PTA group: 44 patients; stent group: 44 patients), with a total of 131 treated lesions (PTA group: 69 lesions; stent group: 62 lesions). Baseline patient and lesion characteristics are shown in Table 1. Lesion location is shown in Figure 1. Three patients in the PTA group and five in the stent group died within the first 3 months after treatment. Two additional patients in the PTA group died between 3 and 6 months after treatment. Fifteen patients were not available for follow-up investigations at 3 months, and an additional 20 patients were not available for investigations at 9 months owing to death or noncompliance (Fig 2). Initial clinical and angiographic success was achieved in 95.5% (43 of 45 limbs in 44 patients) of patients treated with PTA and in 100% (44 stents in 44 patients) of patients treated with stents. Baseline angiographic results demonstrated procedural success in all patients who received a stent (100%) and in all but two of the patients who underwent PTA (95.5%) (Table 2). In one of these patients, a stent bailout procedure was needed. This patient was included in the PTA group since we performed an ITT analysis. The second patient underwent thrombolysis.

Three patients in the PTA group and five in the stent group died within the first 3 months after treatment. Two additional patients in the PTA group died between 3 and 6 months after treatment. Fifteen patients were not available for follow-up investigations at 3 months, and an additional 20 patients were not available for investigations at 9 months owing to death or noncompliance (Fig 2). Initial clinical and angiographic success was achieved in 95.5% (43 of 45 limbs in 44 patients) of patients treated with PTA and in 100% (44 stents in 44 patients) of patients treated with stents. Baseline angiographic results demonstrated procedural success in all patients who received a stent (100%) and in all but two of the patients who underwent PTA (95.5%) (Table 2). In one of these patients, a stent bailout procedure was needed. This patient was included in the PTA group since we performed an ITT analysis. The second patient underwent thrombolysis.

Primary Endpoints: Results at 3-month follow-up.—Clinical investigation at the 3-month follow-up visit was performed in 65 patients (73.9%). On the basis of an ITT analysis, the PTA group had 32 patients with 36 treated lesions, and the stent group had 33 patients with 41 treated lesions. At 3 months, clinical results based on the American Heart Association Clinical Improvement Score showed clinical improvement in 20 of the 32 patients (62.5%) in the PTA group. Twelve of the 32 patients (37.5%) had a clinical worsening or remained stable. The

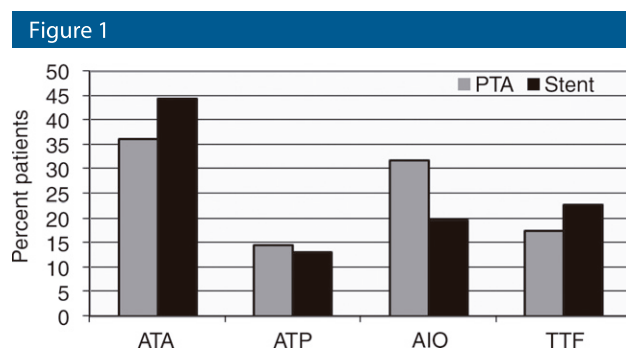


Figure 1: Bar graph shows distribution of target vessels. AIO = interosseal artery, ATA = anterior tibial artery, ATP = posterior tibial artery, TTF = tibio fibular trunk.

Primary Endpoints: Results at 3-month follow-up.—Clinical investigation at the 3-month follow-up visit was performed in 65 patients (73.9%). On the basis of an ITT analysis, the PTA group had 32 patients with 36 treated lesions, and the stent group had 33 patients with 41 treated lesions. At 3 months, clinical results based on the American Heart Association Clinical Improvement Score showed clinical improvement in 20 of the 32 patients (62.5%) in the PTA group. Twelve of the 32 patients (37.5%) had a clinical worsening or remained stable. The corresponding data for the stent group showed a clinical improvement in 27 of 33 patients (81.8%) and clinically worsening or stable disease in six patients (18.2%) (Table 3). ABIs at 3 months were 0.7 ± 0.3 for the PTA group and 0.9 ± 0.1 for the stent group (no significant difference) (Table 3).

Regarding limb salvage for the PTA group, minor amputations were performed in three patients, and a major amputation was performed in one patient. For the stent group, minor amputations were performed in three patients, and major amputations were performed in three patients.

Results at 9-month follow-up.—At the 9-month follow-up, a second clinical investigation was performed in 43 patients. On the basis of an ITT analysis, the PTA group had 24 patients with 30 lesions; and the stent group had 19 patients with 22 lesions. At 9 months, 14 of the 24 patients (58.3%) in the PTA group showed improved clinical status, and the remaining 10 patients (41.7%) showed a clinical worsening or remained stable. The corresponding data for

the stent group revealed nine of 19 patients (47.4%) with a clinical improvement and 10 of 19 patients (52.6%) with clinically worsening or stable disease (Table 4). ABIs at 9 months were 0.8 ± 0.3 for the PTA group and 0.8 ± 0.1 for the stent group (no significant difference).

Cumulative amputations after 9 months occurred in seven patients in the PTA group (five minor and two major). For the stent group, amputations occurred in 10 patients (five minor and five major).

Table 2

Characteristic	PTA Group (n= 69 Lesions)	Stent Group (n= 62 Lesions)	PValue
Procedural success (%)*	95.7 (66/69)	100 (62/62)	NS
Preprocedure angiographic results			
RVD (mm)	2.66 ± 0.72	2.54 ± 0.66	NS
MLD (mm)	0.65 ± 0.61	0.67 ± 0.66	NS
DS (%)	69.33 ± 19.54	69.69 ± 22.69	NS
Lesions length (mm)	20.68 ± 20.13	21.08 ± 12.18	NS
Postprocedure angiographic results			
RVD (mm)	2.55 ± 0.58	2.70 ± 0.66	NS
MLD (mm)	1.81 ± 0.36	2.23 ± 0.49	.0022
DS (%)	26.56 ± 12.46	15.62 ± 11.02	.0001

Note.—Unless otherwise specified, data are means $\pm$ standard deviations. NS = not significant, RVD = reference vessel diameter.
* Data in parentheses are raw data used to calculate percentages.

Table 3

Parameter	PTA Group (n= 32)	Stent Group (n= 33)
Clinical improvement score*		
+3	21.9 (7/32)	33.3 (11/33)
+2	18.8 (6/32)	18.2 (6/33)
+1	21.9 (7/32)	30.3 (10/33)
0	18.8 (6/32)	9.1 (3/33)
-1	6.2 (2/32)	3.0 (1/33)
-2	6.2 (2/32)	3.0 (1/33)
-3	6.2 (2/32)	3.0 (1/33)
Clinical improvement†	62.5 (20/32)	81.8 (27/33)
Clinical stabilization or worsening‡	37.5 (12/32)	18.2 (6/33)
ABI	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1

Note.—Unless otherwise specified, data are percentages, with raw data in parentheses. None of the clinical results were significantly different between the PTA and stent groups. ABI = ankle-brachial index.
* American Heart Association Clinical Improvement Score after Percutaneous Interventions: +3 = markedly improved (symptoms gone or markedly improved, ABI increased to more than 0.90), +2 = moderately improved (still symptomatic but at least a single category with improvement, ABI increased by > 0.1 but not normalized); +1 = minimally improved (ABI change > 0.1 but no categorical shift); 0 = no change (no categorical shift, ABI change < 0.1); -1 = mildly worse (no categorical shift with ABI decrease > 0.1 or downward shift with ABI decrease < 0.1); -2 = moderately worse (one category worse or unexpected minor amputation); -3 = markedly worse (more than one category worse or unexpected major amputation).
† Clinical improvement score of +1 to +3.
‡ Clinical stabilization or worsening score of 0 to -3.

Figure 2

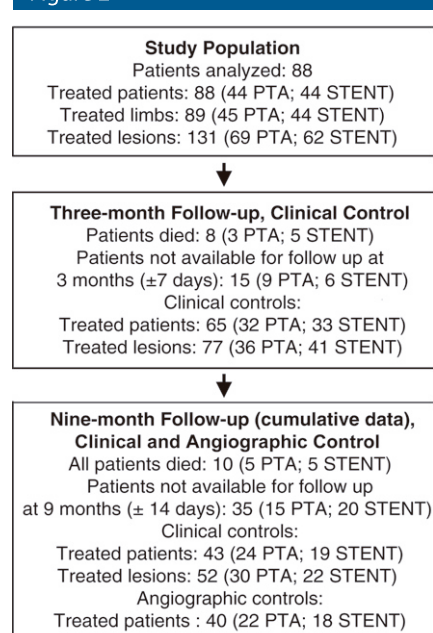


Figure 2: Study flowchart.

Secondary Endpoints: Procedural results.—The angiographic baseline results revealed significant differences for MLD and percentage of DS. Preprocedure MLDs were $0.65 \text{ mm} \pm 0.61$ for the PTA group and $0.67 \text{ mm} \pm 0.66$ for the stent group, and postprocedure MLDs were $1.81 \text{ mm} \pm 0.36$ for the PTA group and $2.23 \text{ mm} \pm 0.49$ for the stent group ($P = .0022$). Preprocedure DSs were $69.33\% \pm 19.54\%$ for the PTA group and $69.69\% \pm 22.69\%$ for the stent group, and postprocedure DSs were $26.56\% \pm 12.46\%$ for the PTA group and $15.62\% \pm 11.02\%$ for the stent group ($P = .0001$) (Table 2).

Results at 9-month follow-up.—

The MLD after 9 months was $1.02 \text{ mm} \pm 1.02$ in the PTA group versus $1.19 \text{ mm} \pm 0.92$ in the stent group (no significant difference) (Figs 3, 4). DS was $43.31\% \pm 28.37\%$ in the PTA group versus $38.68\% \pm 25.47\%$ in the stent group (no significant difference) (Table 5). Binary restenosis for a 50% threshold was 34.6% in the PTA group versus 23.8% in the stent group (no significant difference). For the 70% threshold, it was 15.4% in the PTA group versus 9.5% in the stent group (no significant difference).

Rate of TLR.—Within the first 3 months after treatment, one TLR was performed in a patient in the stent group, and between 3 and 9 months after treatment, TLRs were performed in another six patients in the PTA group and six patients in the stent group. A thrombosis was observed in one patient in the PTA group within the first 3 months, which was treated by fibrinolysis.

Discussion:

Over the last several years, endovascular revascularization has become a well-accepted method for the treatment of CLI due to infrainguinal disease and has also demonstrated advantages over bypass surgery (4,19). The introduction of dedicated techniques and devices has shown that PTA is feasible and safe and yields satisfactory clinical results in infrapopliteal lesions.

In a pilot study (InPeria I), Rand et al (5) demonstrated initial results for the use of passive-coated stents, with results at 6 months that showed positive effects with regard to the restenosis rate for stents versus PTA. Since the results of the InPeria I pilot study were presented in 2006, several investigations have been performed to evaluate the performance of stents in infrapopliteal arteries in CLI. All major stent types, such as balloon-expandable bare-metal, self-expandable nitinol, drug-eluting, and bioabsorbable stents, have been evaluated since then (2-10).

Biondi-Zoccai et al (1) gathered all the recent data from a total of 640 patients in a meta-analysis consisting of 18 studies and provided important insights on early and midterm outcomes following infrapopliteal stent placement for below-the-knee disease. Specifically, they found that bailout stent placement (ie, performed for suboptimal results of balloon angioplasty) with either balloon or self-expandable stents was associated with satisfactory angiographic results, patency, and clinical outcomes up to a median of 12 months of follow-up. Subanalyses were also performed focusing more precisely on device type and comparing balloon versus self-expandable stents and bare-metal versus drug-eluting stents. Such interaction analyses showed that balloon and self-expandable stents perform similarly at early and midterm evaluations. In addition, the available data suggest the superiority of sirolimus-eluting stents compared with bare-metal or paclitaxel-eluting stents, even if such analyses are considered exploratory (11,20,21).

However, to date, below-the-knee studies also have revealed certain limitations and drawbacks. Most of the studies were not randomized or single-arm studies, and other investigations were based on bailout strategies only. Moreover, the number of patients included was moderate, and potential bias risks were not always excluded. The leading questions that still remained were whether stents in an infrapopliteal approach might have an effect on the clinical outcome of patients and whether such stents might reduce the amputation rate in these patients.

To overcome some of the previous limitations and to focus on a more clinically driven approach, InPeria II was designed as a multicenter prospective randomized study with the primary study objective being the effect of stents versus PTA on clinical outcome and amputation rate over a 9-month observation period. InPeria II was designed based on the pilot InPeria I study. The number of patients to be included was, therefore, calculated for the statistical power as a function of the sample size and required 90 patients. In addition, to

overcome any bias risk, angiographic assessments were evaluated by an independent core laboratory. The potential length of lesions to be treated was increased to 45 mm. Time of total follow-up was set to 9 months. In contrast to previous studies, major interest was also given to the clinical behavior of patients with clinical evaluation at 3 and 9 months. At the completion angiogram in the InPeria II trial, the MLD was significantly larger after stent placement (PTA group, $1.81 \text{ mm} \pm 0.36$; stent group, $2.23 \text{ mm} \pm 0.49$; $P = .0022$). The postprocedure DS was significantly less after stent placement (PTA group, $26.56\% \pm 12.46\%$; stent group, $15.62\% \pm 11.02\%$; $P = .0001$). This may have contributed to better tissue perfusion and wound healing.

At 3 months, the data of this trial revealed better clinical results for the stent group than for the PTA group, with a clinical improvement rate of 81.8% in the stent group and an improvement rate of 62.5% in the PTA group. ABIs at 3 months were also higher in the stent versus PTA groups (stent, 0.9; PTA, 0.7), showing a trend toward persistent better distal perfusion after stent placement, although the differences were not significant.

At 9 months, however, the clinical effect was not sustained as we found no clinical improvement for the stent group. Although results were not significant, the clinical trend was reversed when compared with the 3-month data. At 9 months, 58.3% of patients in the PTA group demonstrated a clinical improvement, whereas 47.4% in the stent group showed improvement. ABIs were equivalent (0.8 in both groups). Nevertheless, the angiographic data still provided numerically inferior rates for MLD and DS in patients treated with PTA. Defining a threshold of 50% DS, the estimated probability for a restenosis was 34.6% in the PTA group versus 23.8% in the stent group. TLR was equally distributed, with two instances in the PTA group and one in the stent group in the first 3 months and another six in the PTA group and six in the stent group between 3 and 9 months. However, the general clinical approach to the treatment of CLI is early ulcer healing. This is induced by a first-pass effect and might even overcome a secondary or midterm deterioration of the vascular situation (22). Our considerations emphasize the meaning of the first-pass effect; in a critical situation, a short-term revascularization might overcome the

Figure 3

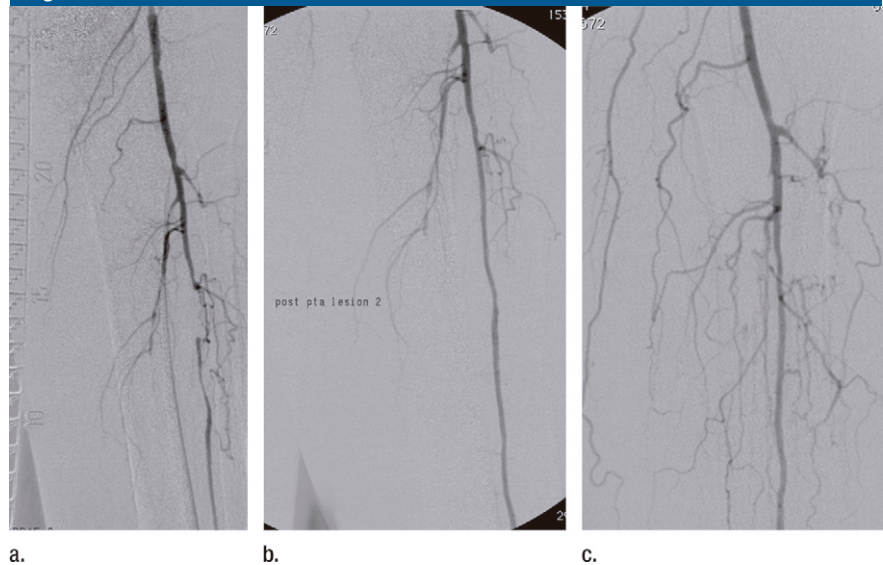


Figure 3: Angiographic images (a) before and (b) after PTA of a lesion in a single residual infrapopliteal artery. (c) Follow-up 9 months later shows no evidence of restenosis.

Figure 4

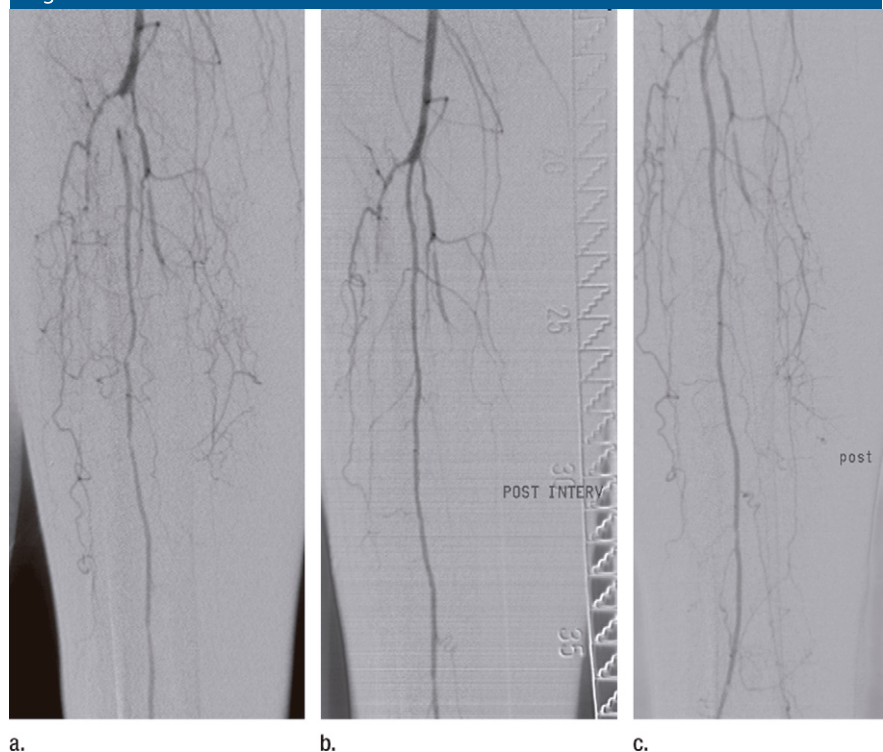


Figure 4: Angiographic images (a) before and (b) after stent application in a patient with two consecutive lesions in a single residual infrapopliteal artery. (c) Follow-up image after 9 months shows no evidence of restenosis.

ischemic condition, and also, a diminished flow might be enough to maintain vitality without the need for permanent patency.

Although clinical data indicated some benefit at 3-month follow-up for the stent group, we did not find any effect on the amputation rate at 3 and 9 months. Mortality rates reflected those of other studies, with the observation that most patients who died did so within the first 3 months after treatment.

Limitations might arise owing to the different management of patients after therapy, with clopidogrel being administered in the stent group only. This antiplatelet protocol is based on the protocol in the pilot study (InPeria I) and was due to the regimen in postinterventional anticoagulation at the beginning of the studies (23,24). Owing to its main effect on early restenosis, clopidogrel was given only to patients who had received stents and not to patients who underwent PTA, since early restenosis was not regarded a major problem in this patient group.

The major limitation of our study was the high dropout rate of study patients. Of 88 patients enrolled in the study, only 43 underwent clinical follow-up (49%) and 40 underwent angiographic follow-up (45%) after 9 months. This high dropout rate, which was greater than the estimated rate of 33%, decreased the statistical power substantially. High dropout rates are a general drawback of all studies dealing with patient with CLI and reflect the dramatic situation in this patient group (1). Another limitation might appear by a certain attrition bias, since data may not be lost at random. To address a more in-depth evaluation of the attrition rate effect on observed clinical improvement, a Student t test was conducted based on the following methods: A preliminary analysis was based on the baseline evaluation of clinical baseline parameters for all study patients, comparing those patients with completed 3-month follow-up with those lost to follow-up. There was no significant evidence of any difference except for sex. A second step of analysis was based on 3-month clinical results stratified for patients that underwent 9-month follow-up and for patients that missed 9-month follow-up. The comparison for clinical improvement rate in the two groups did not reveal a significant difference.

Other potential questions from analysis may arise regarding potential within-subject correlations. Since multiple assessments were derived only once in all 88 patients (89 treated limbs in 88 patients), within-subject correlation was not been taken into consideration in the actual analysis.

Concerns raised about the infrapopliteal use of stents are the risks of fracture, restenosis, and thrombosis in a diffusely diseased vessel (25). In our patient groups, we did not find any stent fracture and stent compression. The binary restenosis rate at 9 months

Table 4

Clinical Results at 9 Months

	PTA Group (n= 24)	Stent Group (n= 19)
Clinical improvement score*		
+3	25.0 (6/24)	15.8 (3/19)
+2	29.2 (7/24)	10.5 (2/19)
+1	4.2 (1/24)	21.1 (4/19)
0	37.5 (9/24)	36.8 (7/19)
-1	4.2 (1/24)	15.8 (3/19)
-2	0 (0/24)	0 (0/10)
-3	0 (0/24)	0 (0/19)
Clinical improvement†	58.3 (14/24)	47.4 (9/19)
Clinical stabilization or worsening‡	41.7 (10/24)	52.6 (10/19)
ABI	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1

Note.—Unless otherwise specified, data are percentages, with raw data in parentheses. None of the clinical results were significantly different between the PTA and stent groups.

* American Heart Association Clinical Improvement Score after Percutaneous Interventions: +3 = markedly improved (symptoms gone or markedly improved, ABI increased to more than 0.90); +2 = moderately improved (still symptomatic but at least a single category with improvement, ABI increased by > 0.1 but not normalized); +1 = minimally improved (ABI change > 0.1 but no categorical shift); 0 = no change (no categorical shift, ABI change < 0.1); -1 = mildly worse (no categorical shift with ABI decrease > 0.1 or downward shift with ABI decrease < 0.1); -2 = moderately worse (one category worse or unexpected minor amputation); -3 = markedly worse (more than one category worse or unexpected major amputation).

† Clinical improvement score of +1 to +3.

‡ Clinical stabilization or worsening score of 0 to -3.

Table 5

Angiographic Results at 9 Months

Characteristic	PTA Group (n= 26)*	Stent Group (n= 21)*
RVD (mm)	2.83 ± 0.75	2.59 ± 0.61
MLD (mm)	1.02 ± 1.02	1.19 ± 0.92
DS (%)	43.31 ± 28.37	38.68 ± 25.47
Restenosis (%)		
DS ≥ 50%	34.6 (9/26)	23.8 (5/21)
DS ≥ 70%	15.4 (4/26)	9.5 (2/21)

Note.—None of the angiographic results were significantly different between the PTA and stent groups. RVD = reference vessel diameter.

* Data are means ± standard deviations. Numbers in parentheses were used to calculate percentages.

was 34.6% for the PTA group versus 23.8% for the stent group (no significant difference). Stent thrombosis was not observed in any of the patients.

In conclusion, our study highlights the role of passive-coated stents in the treatment of infrapopliteal stenosis on the basis of the clinical improvement in the ischemic status of the patients after 3 months.

Acknowledgments: We thank our study nurses, Ruth Swatosch, CRC, and Isabella v. Katzler, RN, BSN, MJ, for their work and Mary Mc Allister, MA, for editing the manuscript.

Disclosures of Potential Conflicts of Interest: Financial activities related to the present article: has received travel costs from Maquet, Sorin Biomedica Cardio supplied investigational devices. Financial activities not related to the present article: paid for an invited lecture at a satellite symposium by Maquet. Other relationships: none to disclose. J.L. No potential conflicts of interest to disclose. C.R. No potential conflicts of interest to disclose. M.M. No potential conflicts of interest to disclose. T.Z. No potential conflicts of interest to disclose. T.J. No potential conflicts of interest to disclose. S.M. Financial activities related to the present article: none to disclose. Financial activities not related to the present article: institution is compensated for service as a consultant to Terumo Japan. Other relationships: none to disclose. D.S. No potential conflicts of interest to disclose. H.I.M. Financial activities related to the present article: institution received a recruitment fee for expenses of follow-up studies of trial patients. Financial activities not related to the present article: paid for lectures by Boston Scientific and Medtronic. Other relationships: none to disclose.

Referências/References

1. Biondi-Zoccai GG, Sangiorgi G, Lotrionte M, et al. Infragenicular stent implantation for below-the-knee atherosclerotic disease: clinical evidence from an international collaborative meta-analysis on 640 patients. *J Endovasc Ther* 2009;16(3):251-260.
2. Dorros G, Hall P, Prince C. Successful limb salvage after recanalization of an occluded infrapopliteal artery utilizing a balloon expandable (Palmaz-Schatz) stent. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;28(1):83-88.
3. Feiring AJ, Wesolowski AA, Lade S. Primary stent-supported angioplasty for treatment of below-knee critical limb ischemia and severe claudication: early and one-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(12):2307-2314.
4. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9501):1925-1934.
5. Rand T, Basile A, Cejna M, et al. PTA versus carbofilm-coated stents in infrapopliteal arteries: pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(1):29-38.
6. Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of "below-the-knee" critical limb ischemia: early outcomes following the use of sirolimus-eluting stents. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47(2):171-176.
7. Kickuth R, Keo HH, Triller J, Ludwig K, Do DD. Initial clinical experience with the 4-F self-expanding XPERT stent system for infrapopliteal treatment of patients with severe claudication and critical limb ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(6):703-708.
8. Peregrin JH, Smírová S, Kožnar B, et al. Self-expandable stent placement in infrapopliteal arteries after unsuccessful angioplasty failure: one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(5):860-864.
9. Tepe G, Zeller T, Heller S, et al. Self-expanding nitinol stents for treatment of infragenicular arteries following unsuccessful balloon angioplasty. *Eur Radiol* 2007;17(8):2088-2095.
10. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Diamantopoulos A, Christeas N, Kagadis GC. Infrapopliteal application of paclitaxel-eluting stents for critical limb ischemia: midterm angiographic and clinical results. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(11):1351-1361.
11. Commeau P, Barragan P, Roquebert PO. Sirolimus for below the knee lesions: midterm results of SiroBTK study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(5):793-798.
12. Scheinert D, Ulrich M, Scheinert S, Sax J, Bräunlich S, Biamino G. Comparison of sirolimus-eluting vs. bare-metal stents for the treatment of infrapopliteal obstructions. *EuroIntervention* 2006;2(2):169-174.
13. Rosales OR, Mathewkutty S, Gnaïm C. Drug eluting stents for below the knee lesions in patients with critical limb ischemia : longterm follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(1):112-115.
14. Bosiers M, Deloose K, Verbist J, Peeters P. Nitinol stenting for treatment of "below-the-knee" critical limb ischemia: 1-year angiographic outcome after Xpert stent implantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2007; 48(4):455-461.
15. Grant AG, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Reilly JP, Ramee SR. Infrapopliteal drug-eluting stents for chronic limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71(1): 108-111.
16. Rutherford RB, Becker GJ. Standards for evaluating and reporting the results of surgical and percutaneous therapy for peripheral arterial disease. *Radiology* 1991: 277-281.
17. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. *Circulation* 1994;89:511-531.
18. Rutherford RB. Standards for evaluating results of interventional therapy for peripheral vascular disease. *Circulation* 1991;83: I-6-I-11.
19. Dorros G, Jaff MR, Dorros AM, Mathiak LM, He T. Tibioperoneal (outflow lesion) angioplasty can be used as primary treatment in 235 patients with critical limb ischemia: five-year follow-up. *Circulation* 2001;104(17): 2057-2062.
20. Siablis D, Kraniotis P, Karnabatidis D, Kagadis GC, Katsanos K, Tsolakis J. Sirolimus eluting versus bare stents for bailout after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: 6-month angiographic results from a nonrandomized prospective single-center study. *J Endovasc Ther* 2005; 12(6):685-695.
21. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, et al. Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: enduring 1-year angiographic and clinical benefit. *J Endovasc Ther* 2007;14(2):241-250.
22. Graziani L, Piaggese A. Indications and clinical outcomes for below knee endovascular therapy: review article. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75(3):433-443.
23. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102(6):624-629.
24. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):576S-599S.
25. Karnabatidis D, Katsanos K, Spiliopoulos S, Diamantopoulos A, Kagadis GC, Siablis D. Incidence, anatomical location, and clinical significance of compressions and fractures in infrapopliteal balloon-expandable metal stents. *J Endovasc Ther* 2009;16(1):15-22.