

Multicentre, randomized comparison of two-stent and provisional stenting techniques in patients with complex coronary bifurcation lesions: the DEFINITION II trial

Jun-Jie Zhang 1†, Fei Ye 1†, Kai Xu 2†, Jing Kan 1†, Ling Tao 3, Teguh Santoso 4, Muhammad Munawar 5, Damras Tresukosol 6, Li Li 7, Imad Sheiban 8, Feng Li 9, Nai-Liang Tian 10, Alfredo E. Rodríguez 11, Chotnoparatpat Paiboon 12, Francesco Lavarra 13, Shu Lu 14, Kitigon Vichairuangthum 15, Hesong Zeng 16, Lianglong Chen 17, Ruiyan Zhang 18, Shiqin Ding 19, Fengtang Gao 20, Zening Jin 21, Lang Hong 22, Likun Ma 23, Shangyu Wen 24, Xueming Wu 25, Song Yang 26, Wei-Hsian Yin 27, Jun Zhang 28, Yan Wang 29, Yonghong Zheng 30, Lei Zhou 31, Limin Zhou 32, Yuansheng Zhu 33, Tan Xu 34, Xin Wang 35, Hong Qu 36, Yulong Tian 37, Song Lin 38, Lijun Liu 39, Qinghua Lu 40, Qihua Li 41, Bo Li 42, Qing Jiang 43, Leng Han 44, Guojun Gan 45, Mengyue Yu 46, Defeng Pan 47, Zhenglu Shang 48, Yanfang Zhao 49, Zhizhong Liu 50, Ye Yuan 51, Cynthia Chen 52, Gregg W. Stone 53, Yaling Han 2, and Shao-Liang Chen 1,54*

European Heart Journal (2020) 41, 2523–2536 CLINICAL RESEARCH

Doi:10.1093/eurheartj/ehaa543

Introdução:

A angioplastia coronária (PCI) com colocação de stent em lesões envolvendo bifurcações continua a ser associada a resultados subótimos, essencialmente por aumento da trombose de stent (TS) e maior necessidade de revascularização subsequente, comparativamente com lesões que não acometam vasos laterais (SB).¹

Apesar de resultados de estudos randomizados prévios terem demonstrado que o uso por rotina de uma estratégia de dois stents em bifurcações não era benéfico^{2,3}, a técnica de *Double-kissing Crush* (DK crush) tem vindo a demonstrar superioridade relativamente a outras técnicas no que concerne ao tratamento de bifurcações complexas. Este benefício reflete-se nas atuais guidelines de revascularização miocárdica, com uma indicação IIb e nível de evidência B, a favor do DK-crush vs. *Provisional stenting* em lesões consideradas verdadeiras bifurcações (comprimento de lesão no SB >5mm, diâmetro do SB >2.75 mm ou se se antecipar dificuldade no acesso ao SB após *stenting* do vaso principal).

A definição de verdadeira bifurcação continua a ser um tema de debate. Foi por esta razão que, em 2014, os mesmos autores definiram critérios para classificação de bifurcações complexas no estudo DEFENITION, inicialmente revistos em 1500 doentes e posteriormente validados numa coorte de 3660 doentes. No entanto, até à data de realização deste estudo, estes critérios não tinham ainda sido utilizados de forma prospectiva.

Objetivo do estudo:

Avaliar os benefícios da revascularização percutânea de bifurcações complexas com uma técnica de dois stents vs. *provisional stenting*, de acordo com os critérios definidos no estudo DEFINITION.

Métodos:

Os doentes foram randomizados, de forma aleatória e num ratio de 1:1, para revascularização com técnica de dois stents (DS) ou *provisional stenting* (PS). No grupo da estratégia de DS, as técnicas de DK Crush e de *Culotte* foram fortemente recomendadas, enquanto que no grupo do PS, a estratégia de resgate foi deixada ao critério do operador.

Critérios de elegibilidade de pacientes:

- Idade >18 anos;
- Apresentação com angina estável, angina instável, enfarte agudo miocárdio com >24h de evolução prévio ao tratamento ou isquemia silenciosa;
- Lesão coronária, 'de novo', envolvendo uma bifurcação complexa (Medina 1,1,1 ou 0,1,1), cumprindo os critérios definidos no estudo DEFENITION.

Critérios DEFENITION para bifurcações complexas:

- Classificação de Medina 1,1,1 ou 0,1,1;
- SB com diâmetro de referência visual >2.5 mm;
- Um critério **Major**:
 - Comprimento de lesão no SB >10mm e estenose >70% se TC distal ou >90% se outro vaso que não o TC;
- Pelo menos dois critérios **Minor**:
 - Calcificação moderada a severa;
 - Lesões múltiplas;
 - Ângulo de bifurcação <45° ou >70°;
 - Diâmetro do vaso principal (MV) <2.5 mm;
 - Comprimento lesão MV >25 mm;
 - Lesão com trombo associado.

Critérios de exclusão:

- Se expectável a necessidade de 3 ou mais *stents*;
- Expectativa de vida <1 ano;
- Doentes com cirurgia agendada nos primeiros 6 meses exigindo a suspensão de anti-agregação plaquetar;
- Doentes com indicação para anticoagulação oral;
- Qualquer condição que pudesse interferir com a *compliance* terapêutica ou follow-up.

Follow-up:

- Clínico aos 1, 6 e 12 meses;
- Coronariografia de controlo os 13 meses ou mais cedo se indicação clínica.

Endpoint primário:

Falha do Tratamento da Lesão-alvo (TLF) a 1 ano; *endpoint* composto de:

- Morte cardiovascular;
- Enfarte agudo do miocárdio do vaso alvo que incluía (TVMI);
- Revascularização da lesão alvo (TLR), percutânea ou cirúrgica, por sintomas sugestivos de isquemia ou isquemia documentada em exames complementares de diagnóstico.

Endpoint secundário:

- Morte cardiovascular;
- TVMI;
- TLR;
- Mortalidade por todas as causas.

Endpoint de segurança:

Ocorrência de trombose de stent de acordo com o *Academic Research Consortium* 14.

Definição de sucesso:

- MV com estenose residual <20% e fluxo TIMI 3, sem oclusão do SB;
- SB com fluxo TIMI 3 final.

Resultados:

Foram randomizados 660 doentes, 329 para a estratégia de PS e 331 para estratégia de DS, com um follow-up de 12 meses, conseguida em 325 e 327 doentes, respetivamente.

Características clínicas:

Relativamente às características clínicas, os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. No que concerne a representação dos fatores de risco cardiovascular: aproximadamente 35% dos doentes era diabético, 30% era fumador ativo e 70% tinha dislipidemia e hipertensão arterial.

Apenas 1.5% apresentavam depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo. Menos de 20% dos doentes apresentava antecedentes de insuficiência cardíaca, PCI prévia, enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência renal.

Quanto à apresentação clínica, metade (50%) dos doentes apresentava sintomas de angina instável, 22% enfarte agudo do miocárdio com evolução >24h e os restantes apresentavam sintomas de angina estável ou isquemia silenciosa.

Características das lesões tratadas:

A localização das lesões foi semelhante nos dois grupos, sendo mais frequente o envolvimento da descendente anterior (DA) e ramo diagonal e o TC distal (62.5% vs. 60.6% e 28.7% vs. 28.9% $p=0.552$, respetivamente).

Em 60% dos casos constatou-se doença multivaso e em aproximadamente 85% múltiplas lesões envolvendo bifurcações.

A angioplastia foi guiada por IVUS em mais de um quarto dos procedimentos (27.7%).

Características do procedimento:

A abordagem radial foi a preferida em ambos os grupos (80%).

A técnica de DS foi associada a maior tempo de duração do procedimento (71.74 ± 38.71 vs. 83.70 ± 42.33 min; $p < 0.001$) e a quantidade de contraste utilizada semelhante nos dois grupos.

O pré-tratamento do SB foi realizado em 84% no grupo de DS e em 46% no grupo de PS ($p < 0.001$).

Relativamente a estratégia de PS:

Durante o procedimento de PS, 8.6% ($n=28$) dos SB ficaram ocluídos, tendo sido possível restabelecer fluxo na maioria ($n=25$).

Em 22.5% ($n=73$) foi necessária colocação de stent no SB, sendo a técnica de resgate mais comum a TAP (64.4%).

Relativamente a estratégia de DS:

Em 7.9% (26) não foi colocado stent no SB por: diâmetro do SB < 2.5 mm por IVUS ($n=8$); falha ao cruzar o guia para o SB ($n=4$); falha a avançar o stent no SB ($n=10$); pré-dilatação do MV que resultou em compromisso de fluxo no mesmo (TIMI < 3), exigindo *stenting* urgente do MV ($n=4$).

No grupo de DS, a técnica mais frequentemente utilizada foi o DK Crush (77.8%; n=235) seguida da técnica de *Colotte* (17.9%; n=54).

A taxa de complicações intra-procedimento foi discretamente superior no grupo de PS, mas sem diferença estatística significativa (9.2% vs. 6.7%; p=0.234).

O sucesso do procedimento foi alcançado em mais de 98% dos doentes, independentemente do grupo.

End-point primário e secundários (Fig.1):

O *end-point* primário foi significativamente superior no grupo PS (11.4% vs. 6.1%, HR 0.52; IC 95% 0.30-0.90, p=0.019). Este desvio deveu-se maioritariamente à necessidade de revascularização da lesão alvo (5.5% vs. 2.4%, HR 0.43, IC 95% 0.19-1.0, p=0.049) e a enfarte do vaso alvo (7.1% vs. 3.0%, HR 0.43, 95% CI 0.2-0.9, p=0.025). O enfarte periprocedimento foi também superior no grupo PS (5.8% vs. 2.1%, HR 0.37, 95%CI 0.15-0.87, p=0.022). Não se observou diferença estatisticamente significativa relativamente a morte de causa cardiovascular, morte por todas as causas ou trombose de stent.

A redução do *end-point* primário no grupo de DS foi consistente na análise de subgrupos.

Discussão/comentário:

Este estudo foi o primeiro a comparar os resultados de uma estratégia de dois stents (maioritariamente DK Crush) com uma estratégia de *provisional stenting* no tratamento percutâneo de bifurcações complexas, segundo os critérios DEFENITION. O resultado mostrou uma redução significativa da incidência de TLF com uma estratégia de dois stents, essencialmente pelo menor número de enfartes do vaso alvo ou revascularização do vaso alvo por recorrência de sintomas. A razão pela qual a taxa de TVMI foi superior no grupo de *provisional stenting*, apesar das taxas de trombose de stent terem sido semelhantes, pode ser explicada pela maior taxa de reestenose do SB neste grupo. Recentemente foram descritas técnicas de proteção do SB, como a técnica de *Jailed ballon* (JB) ou *Corsair*, que não estavam recomendadas durante a realização deste estudo.¹³ Mais estudos são necessários para avaliar as vantagens destas técnicas, principalmente em doentes com apresentações em enfarte agudo do miocárdio.

Em geral, a taxa de utilização de IVUS para guiar os procedimentos foi baixa, mesmo comparando com o estudo DKCRUSH V. Não é possível afirmar se o seu uso mais frequente teria impacto nos resultados do presente estudo.

É importante lembrar que no presente estudo não foram incluídas bifurcações mais simples ou sem lesão importante no SB. Nestas, uma abordagem de *provisional stenting* pode ser a mais apropriada.

Apesar de a técnica de DK Crush ter sido a mais utilizada (77.8%) no grupo de DS, sugerindo que os benefícios desta estratégia se devem maioritariamente a esta técnica específica, o estudo não foi desenhado de forma a comparar as diferentes técnicas de duplo *stenting* e o número de doentes submetido a outras técnicas de DS não é suficiente para retirar conclusões. A durabilidade a longo termo da estratégia de DS merece estudos subsequentes, já que a revascularização da lesão alvo parece começar a aumentar aos 12 meses no grupo PS.

Take Home messages:

- Os resultados do presente estudo aplicam-se apenas ao tratamento de bifurcações complexas;
- A aplicação dos critérios DEFINITION parece ter reprodutibilidade na definição de bifurcações complexas;
- Uma técnica de dois stents parece ser a mais apropriada para o tratamento de verdadeiras bifurcações;
- Mais estudos são necessários para avaliar o benefício do uso de técnicas de proteção do SB nas técnicas de *provisional stenting*;

Referências:

1. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbutė I, Gunnes PL, Mannsverk J, Meyerdieks O, Rotevatn S, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galløe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aarøe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjøgren I, Thayssen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114:1955–1961.
2. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, Sheiban I, Paloscia L, Grube E, Schofer J, Bolognese L, Orlandi M, Niccoli G, Latib A, Airolidi F. Randomized study of the crush technique versus provisional sidebranch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009;119:71–78.
3. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, McCarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010;121:1235–1243.
4. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, Chieffo A, Lefevre T, Stankovic G, Burzotta F, Pan M, Ferenc M, Bennett L, Hovasse T, Spence MJ, Oldroyd K, Brunel P, Carrie D, Baumbach A, Maeng M, Skipper N, Louvard Y. The EBC two study (European Bifurcation Coronary TWO): a randomized comparison of provisional t-stenting versus a systematic 2 stent culotte strategy in large caliber true bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003643.
5. Ge'ne'reux P, Kumsars I, Schneider JE, Lesiak M, Redfors B, Cornelis K, Selmon MR, Dens J, Hoye A, Metzger DC, Muyldermans L, Slagboom T, Francese DP, Ayele GM, Laak LL, Bartorelli AL, Cutlip DE, Kaplan AV, Leon MB. Dedicated bifurcation stent for the treatment of bifurcation lesions involving large side branches: outcomes from the Tryton confirmatory study. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1338–1346.
6. Chen SL, Sheiban I, Xu B, Jepson N, Paiboon C, Zhang JJ, Ye F, Sansoto T, Kwan TW, Lee M, Han YL, Lv SZ, Wen SY, Zhang Q, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Chen LL, Tian NL, Cao F, Qiu CG, Zhang YJ, Leon MB. Impact of the complexity of bifurcation lesions treated with drug-eluting stents: the DEFINITION study (Definitions and impact of complex bifurcation lesions on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents). *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1266–1276.
7. Chen SL, Santos T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:914–920.
8. Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dangas GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB. Comparison of double kissing crush versus culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1482–1488.
9. Chen SL, Zhang JJ, Han Y, Kan J, Chen L, Qiu C, Jiang T, Tao L, Zeng H, Li L, Xia Y, Gao C, Santos T, Paiboon C, Wang Y, Kwan TW, Ye F, Tian N, Liu Z, Lin S, Lu C, Wen S, Hong L, Zhang Q, Sheiban I, Xu Y, Wang L, Rab TS, Li Z, Cheng G, Cui L, Leon MB, Stone GW. Double kissing crush versus provisional stenting for left main distal bifurcation.
10. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Ge'ne'reux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM 3rd, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Boga'ts G, Mansour S, Noisieux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223–2225.
11. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, Reilly JP, Zoghbi G, Holper E, Stone GW.
12. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1563–1570.
13. Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Regar E, Barlis P, Wentzel J, Onuma Y, Ligthart J, Serruys PW. In vivo assessment of high-risk coronary plaques at bifurcations with combined intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:473–482.
14. Kuno T, Sugiyama T, Imaeda S, Hashimoto K, Ryuzaki T, Yokokura S, Saito T, Yamazaki H, Tabei R, Kodaira M, Numasawa Y. Novel insights of jailed balloon and jailed corsair technique for percutaneous coronary intervention of bifurcation lesions. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:1065–1072.
15. Burzotta F, Trani C. Jailed balloon protection and rescue balloon jailing techniques set the field for safer bifurcation provisional stenting. *Int J Cardiol* 2015;201: 376–377.