



RESUMO DE ARTIGO

Comparative Clinical Performance of Two Types of Drug-Eluting *Stents* with Abluminal Biodegradable Polymer Coating: Five-Year Results of the DESTINY Randomized Trial

Estudo Comparativo da Performance Clínica de Dois Stents Farmacológicos com Revestimento Polimérico Abluminal Biodegradável: Resultados do Estudo Randomizado DESTINY com Seguimento de Cinco Anos

Adriano Dourado^{1*}

¹Serviço de Hemodinâmica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Correspondence addresses:

Dr. Adriano Dourado

Received: June 21, 2022

Revised: July 25, 2022

Accepted: August 6, 2022

Published: August 31, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

Introduction and Objectives: The *Stents* Coated with the Biodegradable Polymer on Their Abluminal Faces and Elution of Sirolimus *versus* Biolimus Elution for the Treatment of de Novo Coronary Lesions - DESTINY Trial is a non-inferiority randomized study that compared the Inspiron™ sirolimus-eluting *stent* (SES) with the control Biomatrix™ Flex biolimus-eluting *stent* (BES). Previous reports in the first year showed similar outcomes for both *stents*, in clinical, angiographic, optical coherence tomography, and intravascular ultrasound assessments. The present analysis aims to compare the clinical performance of these two biodegradable polymer drug-eluting *stents* five years after the index procedure.

Methods: A total of 170 patients (194 lesions) were randomized in a 2:1 ratio for treatment with SES or BES, respectively. The primary endpoint for the present study was the five-year rate of combined major adverse cardiac events, defined as cardiac death, myocardial infarction, or target lesion revascularization.

Results: At five years, the primary endpoint occurred in 12.5% and 17.9% of the SES and BES groups, respectively ($p=0.4$). There was no definite or probable *stent* thrombosis among patients treated with the novel SES *stent* during the five years of follow-up, and no *stent* thrombosis after the first year in the BES group.

Conclusions: The novel Inspiron™ *stent* had similar good clinical performance in long-term follow-up when compared head-to-head with the control latest-generation Biomatrix™ Flex biolimus-eluting *stent*.

Keywords: Biodegradable Polymers; Drug-Eluting *Stent*; Intravascular Ultrasound; Optical Coherence Tomography.

Introdução e Objetivos: *Stents* Coated with the Biodegradable Polymer on their Abluminal Faces and Elution of Sirolimus *versus* Biolimus Elution for the Treatment

Resumo de Artigo: Prado GFA Jr, Abizaid AAC, Meireles GC, Sarmiento-Leite R, Prudente M, Cantarelli M, Dourado AD, Jr JM, Perin MA, Costantini C, Costa R, Costa JR, Chamie D, Campos CM, Ribeiro EE, Lemos PA. Comparative clinical performance of two types of drug-eluting stents with abluminal biodegradable polymer coating: Five-year results of the DESTINY randomized trial. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2021 Feb;40(2):71-76. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2020.05.017. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33402278.

of de Novo Coronary Lesions (Destiny Trial) é um estudo randomizado de não inferioridade que comparou o *stent* farmacológico eluído com sirolimus, o Inspiron® (SES), ao *stent* controle, Biomatrix® Flex, eluído com biolimus (BES). Relatórios dentro do primeiro ano mostraram resultados semelhantes para ambos os *stents*, em seguimento clínico, angiográfico e também em análise de tomografia de coerência óptica e ultrassom intracoronário. A presente análise tem como objetivo comparar o desempenho clínico desses dois *stents* farmacológicos com polímeros biodegradáveis após cinco anos do procedimento índice.

Métodos: Foram randomizados 170 pacientes (194 lesões) em uma proporção de 2:1 para tratamento com SES ou BES, respectivamente. O desfecho primário para o presente estudo foi a taxa em cinco anos de eventos cardíacos adversos maiores combinados, definida como morte cardíaca, infarto do miocárdio ou revascularização da lesão-alvo.

Resultados: Em cinco anos, o desfecho primário ocorreu em 12,5% e 17,9% para o grupo SES e BES, respectivamente ($p=0,4$). Não houve trombose de *stent* definitiva ou provável entre os pacientes tratados com o novo SES durante os cinco anos de seguimento e ausência de trombose de *stent* após o primeiro ano no grupo BES.

Conclusões: O novo *stent* Inspiron® apresentou uma boa e semelhante performance clínica no seguimento em longo prazo, quando comparado ao controle, o *stent* de última geração Biomatrix® Flex.

Palavras-chave: Polímero Biodegradável; *Stent* Farmacológico; Ultrassom Intracoronário; Tomografia de Coerência Óptica; Trombose de *Stent*.

Introdução

Os *stents* farmacológicos (SF) reduzem significativamente a reestenose e a necessidade de nova intervenção em comparação com os *stents* convencionais.¹ No entanto, ao longo do tempo, surgiram preocupações relacionadas ao desempenho e à segurança do procedimento a longo prazo.² A necessidade de dispositivos mais maleáveis para o tratamento de lesões mais complexas, da suspensão da terapia antiplaquetária dupla mais precoce em pacientes com risco de sangramento e a ocorrência de trombose muito tardia foram alguns dos fatores que estimularam o desenvolvimento de novas plataformas.

Observou-se então o surgimento progressivo de novas gerações de SF, com hastes mais finas, uso de substâncias antiproliferativas menos tóxicas e de revestimentos mais biocompatíveis e / ou bioabsorvíveis, para o carreamento dessas drogas.³ Em geral, os SFs de nova geração têm demonstrado melhores resultados em comparação com as formulações anteriores.⁴ Por outro lado, parecem não apresentar desempenho semelhante, como efeito de classe, existindo relatos em que diferenças sutis, embora consideráveis e mensuráveis, podem existir entre eles.⁵

Estudos recentes mostraram que os suportes vasculares bioabsorvíveis estão associados a complicações ameaçadoras anos após o

procedimento índice,⁶ reforçando à comunidade médica da importância do acompanhamento a longo prazo de qualquer intervenção coronariana, incluindo o SF.

Os *Stents* Revestidos com Polímero Biodegradável em suas Faces Abluminais e Eluição de Sirolimus *versus* Eluição com Biolimus para o Tratamento de Novas Lesões Cardíacas - DESTINY Trial é um estudo randomizado, multicêntrico, brasileiro, que comparou o novo *stent* InspironTM com eluição de sirolimus (SES) cabeça a cabeça com o *stent* BiomatrixTM Flex eluidor de biolimus (BES).^{7,8} Publicações anteriores do DESTINY mostraram resultados semelhantes no primeiro ano para ambos os *stents* nas avaliações clínica, angiográfica, por tomografia de coerência óptica e ultrassom intravascular.^{7,8}

A publicação em análise visa comparar o desempenho clínico de longo prazo dos dois SF de última geração cinco anos após o procedimento índice.

Métodos

O estudo DESTINY foi inicialmente concebido como estudo comparativo de não inferioridade de *stent* SES com BES, tendo como desfecho primário a perda luminal tardia angiográfica em nove meses⁸, com seguimento clínico por cinco

anos. Entre junho e dezembro de 2013, pacientes com uma ou duas lesões "de novo" (n=170) foram randomizados na proporção de 2:1 para tratamento com o *stent* eluidor de sirolimus Inspiron™ (Scitech, Aparecida de Goiânia, Brasil) ou o *Stent* com eluição de biolimus Biomatrix™ (Biosensors Europe SA, Morges, Suíça), respectivamente.

No presente estudo, são apresentados os resultados clínicos de cinco anos dos pacientes incluídos no estudo DESTINY, tendo como desfecho primário eventos cardíacos adversos maiores (ECAM), definidos como morte cardíaca, infarto do miocárdio (IM), ou revascularização da lesão-alvo. As mortes foram consideradas cardíacas, a menos que inequivocamente relacionadas a uma causa não cardíaca. O IM foi diagnosticado conforme a terceira definição universal de infarto do miocárdio.⁸ A revascularização da lesão-alvo foi definida como qualquer reintervenção coronariana (cirúrgica ou percutânea) para tratar uma lesão localizada no *stent* e / ou em até 5 mm de suas bordas proximais ou distais. A trombose de *stent* foi classificada de acordo com as definições propostas pelo Academic Research Consortium.¹⁰ Um conselho independente de segurança e monitoramento de dados revisou periodicamente os dados acumulados do estudo para recomendações sobre segurança e eficácia dos participantes, conduta do estudo e continuação ou modificações. Todas as complicações foram julgadas por um comitê independente de eventos adversos.

As variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens e comparadas pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrão e comparadas pelo teste t de Student. O risco de eventos adversos foi estimado pelo método de Kaplan-Meier e comparado pelo teste de Breslow (Wilcoxon generalizado). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o IBM SPSS versão 21.0 (IBM Corporation).

Resultados

Ao todo, 170 pacientes e 194 lesões tratadas foram incluídos e compõem a população final do estudo. As características clínicas e anatômicas dos vasos e lesões tratadas foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 1).

Dezesseis pacientes (9,4%) foram perdidos no seguimento de cinco anos, todos por impossibilidade de contato após falta à consulta agendada. Ao final do período de análise, o desfecho primário de MACE ocorreu em 12,5% e 17,9% dos grupos SES e BES, respectivamente ($p=0,4$; Figura 1). Ambos os *stents* apresentaram baixas taxas de nova revascularização da lesão-alvo. Observou-se uma tendência a menor ocorrência de IM no grupo tratado com SES, apesar de não atingir significância estatística. Não houve trombose de *stent* definitiva ou provável entre os pacientes tratados com o novo *stent* SES durante os cinco anos de acompanhamento, e nenhuma trombose de *stent* após o primeiro ano no grupo BES.

Discussão

O *stent* eluidor de sirolimus Inspiron™ mostrou ter resultados clínicos semelhantes ao *stent* eluidor de biolimus Biomatrix™ Flex nesse estudo, no seguimento de cinco anos.

Ambos os *stents* são considerados SF de terceira geração pois possuem hastes metálicas mais finas, utilizam tecnologia de polímeros biocompatíveis (bioabsorvíveis) para o carregamento e liberação da substância antiproliferativa (Inspiron => sirolimus; Biomatrix => biolimus) que, teoricamente, sofrem degradação total em 6-9 meses, após os quais o implante remanescente deve se assemelhar a um *stent* convencional.⁷ Além disso, apresentam cobertura abluminal do polímero, ou seja, apenas na face externa da armação metálica. Essas características mantêm a função principal dos SF de modular a reação inflamatória local, reduzindo drasticamente a reestenose, ao mesmo tempo em que favorecem a endotelização luminal

Tabela 1. Características da população do estudo.

	SES (n=114 pacientes; 132 lesões)	BES (n=56 pacientes; 62 lesões)	p
Idade (anos)	59.9±9.4	59,9±9,8	>0,9
Sexo masculino	66 (57,9)	27 (48,2)	0,2
Diabetes	41 (36,6)	20 (36,4)	>0,9
Infarto prévio	51 (45,1)	23 (41,1)	0,6
DAC estável	85 (74,6)	39 (69,6)	0,5
Vaso alvo ^a			
DA	60 (45,5)	27 (43,6)	0,8
CX	34 (25,8)	18 (29,0)	0,6
CD	38 (28,8)	17 (27,4)	0,8
Comprimento da lesão (mm)	14,6±6,4	15,5±6,8	0,4
Diâmetro de referência (mm)	2.74±0.44	2,83±0,43	0,2
Diâmetro luminal mínimo (mm)	0.89±0.35	0,92±0,40	0,6
Grau estenose (%)	67.6±11.9	67,5±12,5	0,9

^a por lesão

Valores em média ± desvio padrão ou n (%).

BES: *stent* eluidor de biolimus; DA: artéria descendente anterior esquerda; CX: artéria circunflexa; IM: infarto do miocárdio; CD: artéria coronária direita; SES: *stent* eluidor de sirolimus.

mais rápida dos *stents*, diminuindo a chance de trombose tardia e muito tardia. É importante ressaltar que no estudo não foi relatado nenhum caso de trombose de *stent* definitiva ou provável após o primeiro ano do implante. Dados anteriores do estudo DESTINY mostraram que ambos os *stents* estão associados a excelente inibição do crescimento neointimal e desempenho clínico nos primeiros meses após o implante.^{7,8}

No DESTINY, as taxas de eventos adversos foram baixas tanto no braço SES quanto no braço controle BES. Esse achado pode estar relacionado ao perfil de risco relativamente baixo da população incluída. Por outro lado, esses resultados favoráveis estão de acordo com vários outros ensaios clínicos com SF revestidos com polímeros biodegradáveis, nos quais as taxas de eventos combinados em cinco anos variaram entre 10,0% a 13,4%.¹¹⁻¹⁴ No estudo randomizado LEADERS, o grupo de pacientes tratados com um BES semelhante ao *stent* do DESTINY, apresentou uma taxa de eventos combinados, morte por todas

as causas, qualquer IM ou revascularização por todas as causas de 35,1%, em cinco anos.⁴

As baixas taxas de nova revascularização da lesão-alvo, observadas nos dois braços do estudo, sugerem fortemente que os dois *stents* mantêm a eficácia por longo tempo após o implante. Igualmente importante, tanto SES quanto BES foram associados a taxa zero de trombose intrastent após o primeiro ano, destacando o perfil de segurança de ambos os *stents* até cinco anos. O DESTINY foi inicialmente desenhado como estudo de não inferioridade comparando os resultados angiográficos entre dois SF com polímero bioabsorvível e revestimento abluminal. Portanto, apesar da análise de eventos clínicos ter sido pré-definida, os resultados apresentados devem ser tomados com cautela. Por apresentar uma amostra pequena, a análise de eventos pouco frequentes, como a trombose muito tardia do *stent*, pode estar prejudicada. No entanto, a taxa zero de trombose muito tardia é tranquilizadora e indica fortemente um bom perfil de segurança.

Figura 1. Fluxograma de perdas de seguimento.

DESTINY Trial n=170 pacientes	
SESa n=114	BESb n=56
30 dias n=114	30 dias n=56
9 meses n=113 (1 perda)	9 meses n=55 (1 perda)
1 ano n=112 (1 perda + 1 morte)	1 ano n=55 (1 perda)
2 anos n=110 (2 perdas + 2 mortes)	2 anos n=54 (1 perdas + 1 morte)
3 anos n=103 (4 perdas + 7 mortes)	3 anos n=52 (1 perda + 3 mortes)
4 anos n=99 (5 perdas + 10 mortes)	4 anos n=51 (2 perdas + 3 mortes)
5 anos n=91 (12 perdas + 11 mortes)	5 anos n=49 (4 perdas + 3 mortes)

^aInspiron™ *s*stent com sirolimus; ^bBiomatrix™ Flex *stent* com biolimus.

A relativa baixa complexidade dos pacientes e das lesões tratadas dessa coorte pode ter influenciado os resultados favoráveis encontrados, que não podem ser extrapolados para outros subgrupos. No entanto, o novo *stent* Inspiron™, assim como o *stent* do grupo controle Biomatrix™, foram testados em cenários de maior complexidade, nos

quais também apresentaram bom desempenho clínico.^{4,15}

Conclusão

O *stent* Inspiron™, um dispositivo com eluição de baixa dosagem de sirolimus, haste ultrafina

e com revestimento de polímero biodegradável abluminal, teve desempenho clínico semelhante no seguimento de longo prazo quando comparado cabeça a cabeça com o *Stent* flexível Biomatrix™ de última geração com eluição de biolimus.

Financiamento

O estudo foi patrocinado pela Scitech Medical (Aparecida de Goiânia, Brasil). A empresa contribuiu para o desenho do estudo, mas não teve acesso aos dados brutos e nenhum papel na condução do estudo (coleta de dados e monitoramento), bem como nenhum papel na análise de dados, interpretação ou redação do manuscrito.

Referências

1. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2496-507.
2. Nakazawa G, Finn AV, Joner M, et al. Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study. *Circulation*. 2008;118:1138-45.
3. Shi, H. T., Chu, H. X., Gu, W., Cai, X. Y., Guo, J. J., Ding, Z. G., Gao, W., Ma, L. L., Zhu, J. B., Liu, H. B., Huang, Z. Y., Wang, Q. B., Ge, J. B., & Wen, S. J. (2016). Second-generation *versus* first-generation drug-eluting stents in saphenous vein graft disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal Of Cardiology*, 214, 393–397.
4. Serruys PW, Farooq V, Kalesan B, et al. Improved safety and reduction in stent thrombosis associated with biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents *versus* durable polymer-based sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report of the LEADERS (Limus Eluted From A Durable *Versus* ERodable Stent Coating) randomized, noninferiority trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:777-89.
5. Jensen LO, Thayssen P, Maeng M, et al. Randomized comparison of a biodegradable polymer ultrathin strut sirolimus-eluting stent with a biodegradable polymer biolimus-eluting stent in patients treated with percutaneous coronary intervention: the SORT OUT VII Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9.
6. Zhang XL, Zhu QQ, Kang LN, et al. Mid- and long-term outcome comparisons of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds *versus* everolimus-eluting metallic stents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:642-54.
7. Costa JR Jr, Chamie D, Abizaid AA, et al. Intravascular imaging comparison of two metallic limus-eluting stents abluminally coated with biodegradable polymers: IVUS and OCT results of the DESTINY trial. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:161-8.
8. Lemos PA, Abizaid AA, Meireles GC, et al. Metallic limus-eluting stents abluminally coated with biodegradable polymers: angiographic and clinical comparison of a novel ultra-thin sirolimus stent *versus* biolimus stent in the DESTINY Randomized Trial. *Cardiovasc Ther*. 2015;33:367-71.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
10. Serruys PW, Daemen J. Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation*. 2007;115:1433-9, discussion 9.
11. Niemelä KO. Biodegradable coating for drug-eluting stents-more than a facelift? *Eur Heart J*. 2008;29:1930-1.
12. Waltenberger J, Brachmann J, van der Heyden J, et al. Five-year results of the bioflow-III registry: real-world experience with a biodegradable polymer sirolimus-eluting stent. *Cardiovasc Revascular Med*. 2020;21:63-9.
13. Danzi GB, Piccolo R, Chevalier B, et al. Five-year clinical performance of a biodegradable polymer-coated biolimus-eluting stent in unselected patients. *Heart*. 2017;103:111.
14. Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents *versus* durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: final 5-year report from the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent *Versus* Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC: Cardiovasc Interv*. 2017;10:1215-21.
15. Prado GF Jr, Ribeiro EE, Melo PH, et al. Clinical performance of a novel ultrathin strut, low-dose, sirolimus-eluting stent with abluminal-only biodegradable polymeric coating for patients undergoing percutaneous coronary intervention in the daily practice. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2015;5:414-9.