

GLI STENT BIOASSORBIBILI: PRESENTE O FUTURO DELL'INTERVENTISTICA?

A. Colombo, F. Figini

Unità di Emodinamica,
EMO GVM Centro Cuore Columbus di Milano.

Le piattaforme riassorbibili sono state ideate con l'intento di fornire un supporto meccanico alla parete dell'arteria per il tempo necessario ad impedire il *re-coil* elastico o il rimodellamento costrittivo del vaso, a permettere la guarigione di eventuali lembi di dissezione e, eventualmente, per il rilascio di farmaci antiproliferativi.

I potenziali vantaggi della dissoluzione della piattaforma sarebbero ¹⁻⁴:

- ridotto rischio di trombosi intrastent tardiva: dopo la degradazione non rimane alcun substrato potenzialmente trombogenico, come maglie non ricoperte o polimero;
- evitare di compromettere futuri interventi di rivascularizzazione, chirurgica o percutanea;
- possibile riduzione della necessità di terapia prolungata con doppio antiaggregante;
- potenziali migliori risultati dove le maglie coprono l'ostio di branche laterali o protrudono per il trattamento di lesioni aorto-ostiali;
- ripristino della fisiologica risposta a stimoli vasomotori e della naturale curvatura del segmento sottoposto all'impianto;
- potenziale rimodellamento positivo della parete del vaso;
- ripristino della capacità del vaso di trasmettere la fase pressoria sisto-diastolica alla periferia grazie alla riguadagnata elasticità (capacitanza);
- riduzione degli artefatti in imaging non invasivo;
- eliminare la problematica psicologica di alcuni pazienti ad accettare la presenza di protesi permanenti.

In uno studio condotto su 342 pazienti sottoposti ad angioplastica convenzionale e a successivi controlli angiografici a 1, 2, 3 e 4 mesi venne evidenziato che, dopo la procedura, il lume del vaso andava incontro a una progressiva riduzione fino a 3 mesi dall'intervento, e che a 4 mesi il calibro residuo dell'arteria tendeva a stabilizzarsi ⁵. In base ai risultati di questo lavoro è stato quindi ipotizzato

che tale sia il periodo durante il quale è necessario mantenere il supporto meccanico alla parete del vaso.

I dispositivi riassorbibili elaborati sono diversi; dal punto di vista della struttura, possono essere raggruppati in due categorie a seconda del materiale di cui sono composti: polimero biodegradabile oppure metalli erodibili, che si dissolvono in sali inorganici.

Il polimero più utilizzato per le piattaforme riassorbibili è l'acido L-polilattico (PLLA), che nel giro di 12-18 mesi viene metabolizzato e convertito in acqua ed anidride carbonica attraverso il ciclo di Krebs. Il riassorbimento passa attraverso 5 fasi⁶:

1. idratazione;
2. depolimerizzazione per idrolisi;
3. frammentazione in segmenti di polimero a basso peso molecolare; in questa fase il dispositivo perde la sua integrità strutturale e forza radiale. Le catene di polimero sufficientemente corte si possono diffondere in circolo ed essere assorbiti dall'organismo;
4. assimilazione dei monomeri per fagocitosi;
5. conversione dei monomeri di lattato in piruvato, che attraverso il ciclo di Krebs viene ulteriormente convertito in acqua ed anidride carbonica. La degradazione della piattaforma è quindi completa.

Il PLLA è già impiegato in diversi dispositivi medici, come suture riassorbibili o impianti ortopedici.

I principali svantaggi del PLLA rispetto alle leghe metalliche comunemente impiegate per gli stent sono rappresentati dalla ridotta forza radiale, che rende necessarie maglie più spesse e quindi un profilo meno sottile, dalla ridotta deformabilità e dalla scarsa radio-opacità, per cui spesso vengono associati dei marker metallici.

I primi tentativi di produrre piattaforme in leghe metalliche erodibili hanno impiegato il ferro, ma senza superare la fase preclinica. I dispositivi attualmente più studiati (vedi sotto) sono realizzati invece in lega di magnesio, che con il tempo viene degradata a sali inorganici.

Dispositivi attualmente in fase di studio

Igaki-Tamai

Il primo stent riassorbibile impiegato nell'uomo è stato lo stent Igaki-Tamai, dispositivo non medicato, realizzato in PLLA, che si biodegrada in 18-24 mesi. Lo stent è montato su un pallone da angioplastica, ma è autoespandibile: per la prima fase di espansione è necessario iniettare contrasto caldo (fino a 70°C) nel pallone, mentre l'autoespansione viene completata a 37°C nel torrente circolatorio nei primi 30 minuti dall'impianto.

Lo studio – *first in man* per le piattaforme riassorbibili – dello stent Igaki-Tamai ha arruolato 15 pazienti con 19 lesioni (trattate con un totale di 25 stent), nei quali non si sono verificati MACE né trombosi a 30 giorni⁷.

Risultati clinici favorevoli sono stati riportati su una serie di 50 pazienti con follow-up a 3 e a 10 anni. A 3 anni l'IVUS ha mostrato la totale degradazione della piattaforma; a 10 anni la sopravvivenza libera da MACE è del 48%, mentre la mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare sono rispettivamente del 2 e 13%⁸. No-

nonostante i buoni risultati, la tecnologia dello stent Igaki-Tamai è stata abbandonata, nel timore che le alte temperature necessarie per l'espansione del dispositivo possano produrre necrosi della parete vascolare con eccessiva proliferazione intimale, o indurre aggregazione piastrinica, predisponendo alla trombosi.

Abbott Vascular BVS

La piattaforma BVS (Bioresorbable eVerolimus-eluting Scaffold, Abbott Vascular) è l'unica attualmente dotata del marchio CE.

Essa è costituita da una struttura in PLLA ricoperta da un sottile strato di una matrice amorfa di acido D, L polilattico (PDLA) ed everolimus; il dispositivo è radiotrasparente, ma dotato di due marcatori in platino. Il rilascio del farmaco avviene per l'80% entro i primi 30 giorni e la piattaforma, secondo quanto osservato in modelli animali, viene riassorbita entro 2 anni (fig. 1), mentre il polimero di rivestimento viene degradato più rapidamente⁹.

La prima versione della piattaforma BVS (Revolution 1.0) aveva maglie dello spessore di 150 µm e un profilo di 1.4 mm. È stata indagata per la prima volta nell'uomo nel gruppo A dello studio ABSORB, che ha arruolato 30 pazienti con lesioni semplici de novo. Dal punto di vista clinico, il dispositivo si è mostrato sicuro ed efficace, con un solo evento avverso (NSTEMI) in 4 anni totali di follow-up, senza casi di trombosi intrastent¹⁰.

Il controllo angiografico a 6 mesi ha mostrato una perdita di calibro del segmento trattato di 0.43 mm, che, sebbene inferiore a quanto riscontrato nei pregressi lavori sugli stent non medicati, resta sensibilmente superiore a quanto riportato negli studi sugli stent a rilascio di everolimus (EES - 0.10 mm)¹¹. Le analisi con IVUS e OCT hanno evidenziato che tale riduzione del lume a 6 mesi è in parte dovuta ad iperplasia intimale, la cui entità è paragonabile a quella registrata per gli EES, in parte a recoil dello stent, acuto e tardivo¹². Se il recoil acuto è lievemente più evidente rispetto alle piattaforme metalliche, la riduzione tardiva dell'area dello stent è un fenomeno nuovo, dovuta alla riduzione della forza radiale della piat-

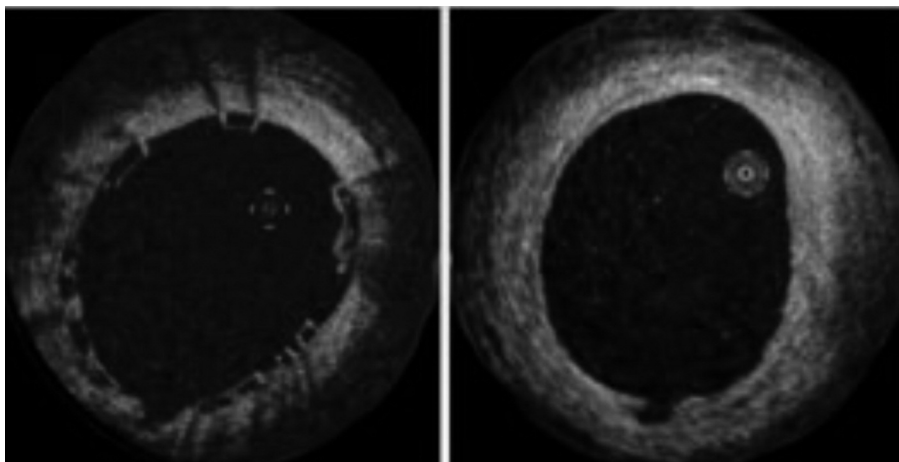


Fig. 1. Immagini OCT di uno stent BVS appena impiantato (a sinistra) e dello stesso segmento a due anni dalla procedura⁴.

taforma per via del progressivo riassorbimento. Le stesse metodiche di imaging hanno confermato che a due anni la degradazione del dispositivo è completa, con ripristino della risposta vasomotoria nei segmenti trattati¹³.

Per ovviare a questo problema è stata disegnata una nuova versione dello stent (Revolution 1.1- fig. 2), che impiega lo stesso polimero ma con un differente disegno delle maglie, garantendo un supporto più uniforme alla parete del vaso; inoltre, il polimero viene idrolizzato più lentamente, per fornire un supporto più prolungato nel tempo. Rispetto alla precedente versione, il nuovo stent ha infine il vantaggio di poter essere conservato a temperatura ambiente, e non più a -20°C ¹⁴.

Il dispositivo Revolution 1.1 è stato studiato nel gruppo B dello studio ABSORB, che ha arruolato in maniera prospettica, non randomizzata, 101 pazienti. Per 45 pazienti è stato programmato un follow-up angiografico a 6 e a 24 mesi; i restanti 56 pazienti vengono studiati a 1 e a 3 anni dall'impianto. I dati di imaging invasivo a 6 mesi hanno mostrato una perdita di calibro di 0.19 ± 0.18 mm, valore molto vicino a quello degli stent Xience V negli studi SPIRIT I e II (fig. 3)¹⁵. Le analisi con OCT hanno mostrato che il fenomeno del recoil tardivo è pressoché totalmente abolito a 6 mesi.

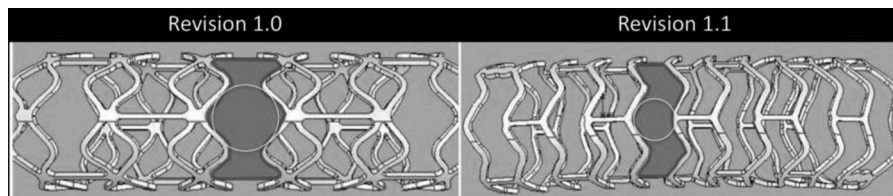


Fig. 2. Differente disegno delle maglie tra BVS 1.0 e 1.1: la nuova versione è stata sviluppata per garantire un supporto più omogeneo alla parete del vaso¹⁴.

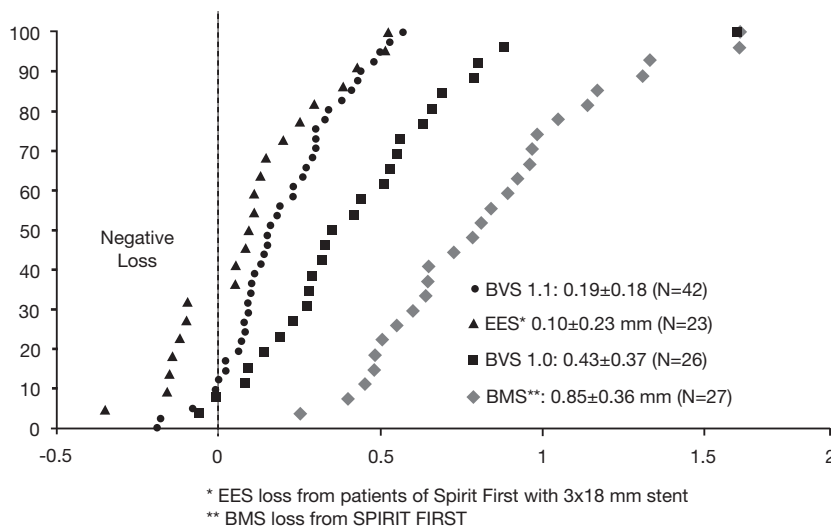


Fig. 3. Perdita di calibro a 6 mesi degli stent BVS 1.0 e BVS 1.1 confrontata con stent non medicati e stent a rilascio di everolimus Xience¹⁵.

Sono stati recentemente presentati i risultati ad un anno del gruppo B: si sono registrati complessivamente 3 NSTEMI (3%) e 4 TLR (4%). I dati angiografici registrati nei 56 pazienti sottoposti a studio di imaging invasivo a 1 anno hanno mostrato¹⁶:

1. una perdita di calibro di 0.27 ± 0.32 mm, lievemente superiore rispetto a quella riscontrata nelle analisi eseguite a 6 mesi, ma ancora comparabile con quella degli stent Xience;
2. il ripristino della risposta vasomotoria allo stimolo con metilergonovina o acetilcolina, il che indica indirettamente che l'integrità strutturale dello stent è ormai venuta meno;
3. segni (all'analisi con OCT ed IVUS) di iniziale riassorbimento delle maglie dello stent.

Questi dati registrati a un anno, confermando i buoni risultati angiografici rilevati a 6 mesi, dimostrano come, rallentando la degradazione del dispositivo e quindi prolungando il supporto alla parete del vaso, la perdita di calibro per recoil tardivo sia significativamente ridotta, e non semplicemente ritardata.

È attualmente in corso l'arruolamento per il registro multicentrico ABSORB EXTEND, che si propone di arruolare 1.000 pazienti da trattare con stent BVS, in attesa di uno studio randomizzato che confronti direttamente la piattaforma BVS con uno stent medicato correntemente in uso.

REVA

La piattaforma REVA (REVA Medical, Inc) è uno stent in polimero, privo di rivestimento antiproliferativo, che viene degradato ad acqua, anidride carbonica, etanolo e desamintirosintirosina iodata, sostanza che viene assorbita ed escreta; il riassorbimento viene completato entro 36 mesi. Lo iodio rende la piattaforma radio-opaca. Caratteristica peculiare di questo stent è che l'espansione avviene con un meccanismo di scorrimento e incastramento delle varie parti della piattaforma piuttosto che con la deformazione delle maglie.

I lavori preclinici hanno mostrato che il recoil acuto dello stent è minimo e che la forza radiale della piattaforma è comparabile a quella degli stent metallici¹⁷. Lo studio RESORB FIM ha testato il dispositivo in 27 pazienti con lesioni de novo, evidenziando buoni risultati in acuto ed un grado di iperplasia intimale comparabile con i BMS, ma un'elevata incidenza di TLR (66.7%) a 4-6 mesi, dovuta ad aree focali di perdita di forza del polimero¹⁸.

Lo stent è stato quindi ridisegnato ed è stata prodotta la piattaforma di seconda generazione ReZolve™, dotata di un polimero più robusto, un nuovo disegno e un rivestimento di sirolimus (che viene rilasciato per il 95% entro 90 giorni); non sono ancora disponibili studi sull'uomo con questo dispositivo.

IDEAL

Lo stent IDEAL BRS (Bioresorbable Therapeutics, Inc.) ha una struttura in polimero ricoperto di acido salicilico e sirolimus: il rivestimento dovrebbe quindi conferire proprietà sia antiproliferative che antinfiammatorie.

Il dispositivo è radiopaco, balloon-expandable e richiede un catetere da 8 Fr. Il rilascio del sirolimus viene completato entro 30 giorni, mentre la degradazione completa dello stent avviene in 12 mesi; al momento dell'impianto la forza radiale della piattaforma è superiore rispetto a quella di uno stent metallico o dello stent

Cypher, ma a causa della degradazione decresce con il tempo, diventando sovrapponibile a quella di un Cypher dopo circa 2 mesi dall'impianto. Lo studio FIM WHISPER ha mostrato tuttavia un'insoddisfacente soppressione della proliferazione intimale, verosimilmente dovuta all'inadeguata concentrazione e al rilascio troppo rapido del sirolimus⁶.

È stata quindi sviluppata una seconda piattaforma, con una concentrazione maggiore di farmaco e un rilascio più lento; questo dispositivo ha un nuovo disegno ed è compatibile con cateteri 6Fr. Se ne attendono studi sull'uomo.

AMS

La Biotronik ha prodotto uno stent in lega di magnesio (fig. 4), che si dissolve dando origine a sali inorganici, con scarsa risposta infiammatoria associata.

L'AMS-1 BRS ha proprietà meccaniche simili agli stent metallici, viene rapidamente endotelizzato ed entro 60 giorni viene degradato^{19,20}. La degradazione produce una carica elettrica negativa che rende il dispositivo poco trombogenico.

Lo studio PROGRESS AMS ha sperimentato 71 stent AMS-1 su 63 pazienti; a 12 mesi di follow-up non si sono verificate morti, infarti o trombosi intrastent²¹. Tuttavia, si è registrato un elevato tasso di TLR (45% a 12 mesi), verosimilmente dovuto alla perdita precoce di forza radiale. D'altra parte, la funzione vasomotoria in risposta alla nitroglicerina risulta ripristinata allo studio di follow-up.

Lo stent AMS-2 è stato modificato impiegando una diversa lega di magnesio, che garantisce maggiore forza radiale e una degradazione più lenta nonostante lo spessore delle maglie sia stato ridotto da 165 a 120 μm .

Lo stent DREAMS (Drug Eluting AMS) è un'ulteriore evoluzione dell'AMS-2 che prevede una matrice bioriassorbibile per il rilascio del farmaco antiproliferativo pimecrolimus. Il dispositivo è in corso di analisi nello studio prospettico, non randomizzato, BIOSOLVE I, che arruola pazienti con lesioni semplici de novo: i primi 22 pazienti sono stati sottoposti al controllo angiografico a 6 mesi, che ha mostrato una perdita di calibro di 0.68 ± 0.57 mm²², inferiore rispetto a quella registrata per l'AMS-1 ma superiore rispetto a quella riportata nello studio ABSORB.

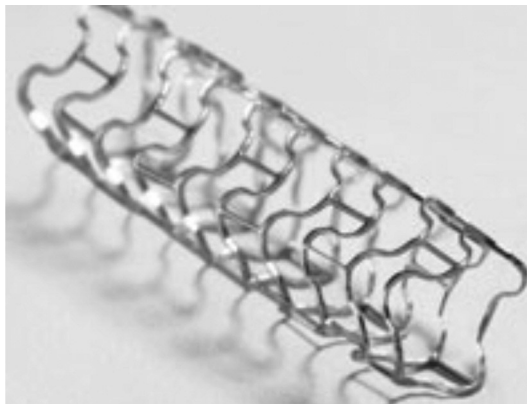


Fig. 4. Stent in lega di magnesio.

Conclusioni

I dati disponibili dagli studi finora eseguiti sugli stent assorbibili suggeriscono alcune considerazioni generali. Per quanto riguarda la durata necessaria del supporto meccanico, sembra che il rimodellamento negativo del vaso avvenga prevalentemente tra 1 e 6 mesi dopo l'impianto, e che siano quindi necessarie piattaforme in grado di mantenere un'adeguata forza radiale per i primi sei mesi dal posizionamento. Trascorso questo termine, come suggeriscono i dati ricavati dal gruppo B dello studio ABSORB, la degradazione dello stent non comporta una significativa perdita di calibro del vaso.

Una seconda considerazione è che i trial con piattaforme degradabili senza rilascio di farmaco hanno mostrato tassi di rivascularizzazione delle lesioni target inaccettabilmente elevati: il rilascio di farmaci antiproliferativi appare quindi essenziale per rendere gli stent assorbibili clinicamente vantaggiosi.

Diversi studi hanno poi mostrato che, a differenza delle piattaforme convenzionali, gli stent riassorbibili consentono il ripristino della risposta vasomotoria a vari stimoli: tuttavia, sebbene sia stato dimostrato che nell'aterosclerosi un'anomala risposta vasomotoria è correlata a una prognosi peggiore, resta ancora da stabilire la rilevanza clinica di questo fenomeno dopo l'impianto di stent.

Un potenziale limite dei dispositivi riassorbibili è la possibilità di frattura delle maglie in caso di postdilatazione con palloni di diametro maggiore²: sebbene questo fenomeno debba essere ulteriormente indagato, al momento appare consigliabile rispettare il diametro nominale dello stent.

Fino ad ora, peraltro, le piattaforme degradabili sono state testate prevalentemente su lesioni semplici: dal punto di vista clinico, in teoria il beneficio dovrebbe apparire più evidente nelle situazioni più complesse; d'altra parte, nelle procedure su lesioni complesse acquistano più peso le proprietà meccaniche dello stent, fattore che potrebbe invece favorire i dispositivi convenzionali.

Resta da chiarire se una piattaforma integralmente degradabile a rilascio di farmaco abbia un profilo di sicurezza superiore agli stent metallici medicati di ultima generazione, in particolare rispetto ai nuovi stent con polimero biodegradabile o senza polimero. In teoria, un dispositivo totalmente degradabile offre maggiori garanzie di non lasciare alcun substrato per la trombosi intrastent tardiva; tuttavia, bisogna considerare che il rischio di trombosi con i dispositivi di ultima generazione è ormai molto basso, e non sarà quindi facile dimostrarne un'ulteriore riduzione. Inoltre, non è scontato che la completa degradazione dello stent garantisca la totale assenza di rischio di trombosi: si può infatti ipotizzare che l'esposizione, anche se limitata nel tempo, ai farmaci antiproliferativi, possa indurre una disfunzione endoteliale persistente, predisponendo a trombosi tardive anche dopo la rimozione del substrato.

Se infine le piattaforme metalliche di ultima generazione e quelle degradabili dovessero dimostrarsi equivalenti per quel che riguarda il rischio trombotico, rimane il fatto che al momento gli stent metallici garantiscono migliori proprietà meccaniche ad un costo sensibilmente inferiore.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rogacka R *et al.* Bioabsorbable and biocompatible stents. Is a new revolution coming? *Minerva Cardioangiol* 2008; 56(5):483-91

- 2) *Onuma Y, Serruys PW*. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011;123(7):779-97
- 3) *Garg S, Serruys PW*. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(10 Suppl):S43-78
- 4) *Serruys PW*. Beyond Next: Bioabsorbable DES of the Future. TCT 2008
- 5) *Serruys PW et al*. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988; 77(2):361-71
- 6) *Onuma Y, Ormiston J, Serruys PW*. Bioresorbable scaffold technologies. *Circ J* 2011; 75(3):509-20
- 7) *Tamai H et al*. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation* 2000; 102(4):399-404
- 8) *Nishio S*. Long-term (>10 years) clinical outcomes of first-in-man biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents. EuroPCR 2010
- 9) *Onuma Y et al*. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation* 2010; 122(22):2288-300
- 10) *Dudek D et al*. Four-year clinical follow-up of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. EuroIntervention 2011
- 11) *Serruys PW et al*. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention* 2005; 1(1):58-65
- 12) *Ormiston JA et al*. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008; 371(9616):899-907
- 13) *Serruys PW et al*. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 373(9667):897-910
- 14) *Onuma Y et al*. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioresorbable everolimus-eluting coronary scaffolds (revision 1.0 and 1.1) and the metallic everolimus-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78(1):3-12
- 15) *Serruys PW et al*. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation* 2010; 122(22):2301-12
- 16) *Serruys PW et al*. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(15):1578-88
- 17) *Pollman M*. Engineering a bioresorbable stent: REVA programme update. *Eurointervention* 2009; 5(Suppl):F54-7
- 18) *Grube E*. Bioabsorbable stent. The Boston Scientific and REVA technology. Paper presented at EuroPCR 2009; May 19-22
- 19) *Barlis P, Tanigawa J, Di Mario C*. Coronary bioabsorbable magnesium stent: 15-month intravascular ultrasound and optical coherence tomography findings. *Eur Heart J* 2007; 28(19):2319
- 20) *Ghimire G et al*. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention* 2009; 4(4):481-4
- 21) *Erbel R et al*. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007; 369(9576):1869-75
- 22) *Haude M*. BIOSOLVE-I. EuroPCR 2011