

GLI STENT RIASSORBIBILI: TANTE SPERANZE A LUNGO TERMINE, QUALCHE PROBLEMA IN FASE ACUTA

P. Capranzano, Claudia Tamburino, D. Capodanno, Corrado Tamburino

**Divisione di Cardiologia, Ospedale Ferrarotto,
Università degli Studi di Catania.**

Una delle più rilevanti innovazioni apparse di recente nel campo della cardiologia interventistica è rappresentata dagli stent coronarici completamente riassorbibili, la cui struttura di sostegno è costituita da materiale polimerico e non da una lega metallica, venendo più appropriatamente definiti come “scaffold”^{1,2}. Numerosi scaffold biorisorbibili, differenti per materiali di cui sono composti, per design strutturali e per cinetiche di assorbimento, sono in diverse fasi di sviluppo. L'ABSORB™ BVS (Bioresorbable Vascular Scaffold, Abbott®), con una struttura di sostegno costituita da lamelle cristalline di acido poli-L-lattico (PLLA) rivestite e connesse da una matrice amorfa in acido poli-DL-lattico (PDLA) responsabile del rilascio di everolimus, rappresenta uno dei due dispositivi che hanno ottenuto il marchio CE per l'utilizzo nella pratica clinica³. Inoltre, l'ABSORB™ BVS ha accumulato un considerevole numero di evidenze cliniche che derivano da una consistente serie di studi clinici, randomizzati e non, di cui alcuni già completati e altri in fase di arruolamento e/o di follow-up³. Tali evidenze cliniche saranno riportate nel presente capitolo.

Vantaggi degli scaffold coronarici riassorbibili

Con gli scaffold riassorbibili è stata ipotizzata la possibilità di una “terapia di riparazione vascolare” (VRT, Vascular Restoration Therapy), con i seguenti vantaggi potenziali rispetto agli stent metallici permanenti^{1,2}:

- superiore conformabilità e flessibilità, che garantirebbero una biomeccanica più favorevole e preserverebbero la geometria vasale;
- liberazione del vaso dall’“incarceramento metallico” con potenziale ripristino della vasomotilità e della funzione endoteliale, con guadagno tardivo del lume vasale e rimodellamento tardivo della parete vasale di tipo espan-

sivo, che potenzialmente permetterebbero di ridurre l'infiammazione e la neo-aterosclerosi;

- risoluzione della malapposizione e della frattura dello stent come conseguenza del processo di rimodellamento;
- copertura della placca con uno strato di neo-media nello spazio lasciato dagli struts che si riassorbono, che potenzialmente permetterebbe di ridurre la neo-aterosclerosi e di stabilizzare le placche vulnerabili;
- possibilità di eseguire un by-pass in corrispondenza del segmento trattato.

In generale, i suddetti effetti biologici degli scaffold riassorbibili, implicano una potenziale riduzione dell'angina e dell'incidenza di eventi trombotici tardivi (dopo un anno).

Evidenze cliniche con ABSORB™ BVS

L'ABSORB Coorte A è stato il primo eseguito per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia della prima generazione di ABSORB™ (BVS 1.0)⁴. In questo studio sono stati arruolati complessivamente trenta pazienti con singola lesione "de novo" focale (stenosi >50% e <100% con flusso TIMI >1, lunghezza massima ≤ di 8 mm per il BVS da 12 mm o ≤ di 14 mm per il BVS da 18 mm) su un vaso nativo con diametro di 3.0 mm. A cinque anni (dal 2006 al 2011) è stata osservata una bassa incidenza (3.4%) di Eventi Cardiovascolari Avversi Maggiori (MACE) e non sono stati osservati casi di trombosi dello scaffold o di morte cardiaca¹. Tuttavia, a sei mesi è stata riscontrata una riduzione dell'area dello scaffold pari all'11.8% con perdita tardiva del lume di 0.43 mm, come conseguenza di un'insufficiente forza radiale e di recoil tardivo. Questi fenomeni sono stati messi in relazione a più fattori, tra cui: a) basso rapporto tra superficie del polimero e parete vasale; b) non ottimale design geometrico; c) riduzione precoce e non uniformità del supporto fornito dalle maglie polimeriche dello scaffold, probabilmente dovuta alla precocità del riassorbimento. Per tali motivi il processo produttivo e il disegno dello scaffold sono stati modificati nella seconda generazione (BVS 1.1), che assicura una distribuzione del sostegno radiale più uniforme, aumentando la superficie vascolare supportata e migliorando la diffusione del farmaco, mentre il rallentamento del processo di riassorbimento del polimero si traduce in un prolungamento dell'integrità meccanica e della forza radiale dello scaffold, che garantiscono un supporto alla parete vasale maggiore e più duraturo nei primi sei mesi dopo l'impianto³.

L'ABSORB™ BVS 1.1 è stato valutato nello studio ABSORB Coorte B, anch'esso non randomizzato, con follow-up previsto fino al 2015⁵. Lo studio ha arruolato un totale di 101 pazienti suddivisi in due gruppi, il gruppo B1 (n = 45) sottoposto a imaging invasivo (angiografia coronarica quantitativa, ecografia intravascolare [IVUS], IVUS con istologia virtuale e tomografia a coerenza ottica [OCT] a 6 e 24 mesi) e il gruppo B2 (n = 56), sottoposto alle stesse indagini a 12 e 36 mesi⁵. I criteri d'inclusione comprendevano fino a due lesioni coronariche "de novo" in due vasi differenti, con lunghezza massima della lesione pari a 14 mm. I dati preliminari del follow-up a tre anni mostrano un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello emerso dallo studio ABSORB Coorte A (10% di MACE, assenza di trombosi dello scaffold e solo tre rivascolarizzazioni della lesione target [TLR] tra uno e tre anni di follow-up)⁶.

Nella Coorte B non è stata osservata una rilevante riduzione dell'area dello scaffold, che era stata invece riscontrata nella Coorte A, e la perdita tardiva del lume è stata significativamente minore. Inoltre, lo studio ha confermato il rimodellamento positivo del vaso sottoposto all'impianto dello scaffold, mostrando un aumento progressivo dell'area del lume sia tra sei mesi e due anni nel gruppo B1, sia tra uno e tre anni nel gruppo B2 ⁶.

L'ABSORB EXTEND è un registro multicentrico non randomizzato che sta arruolando pazienti (fino a 800) con malattia coronarica più complessa rispetto a quella trattata negli studi precedenti. In questo registro lo scaffold è disponibile anche con lunghezza maggiore (28 mm) e può quindi essere utilizzato per il trattamento di lesioni più lunghe (>22 mm e ≤28 mm), situate in vasi di diametro maggiore (grazie all'introduzione di uno scaffold di 3.5 mm di diametro) e con la possibilità d'impianto in overlapping. I dati a dodici mesi provenienti dai primi 512 pazienti arruolati nello studio hanno mostrato incidenze cumulative di MACE di 4.3%, di fallimento del vaso target (TLF) guidato dall'ischemia di 4.9% e di trombosi definita e probabile di 0.8% ⁷. In un'analisi preliminare aggiustata per propensity score, che confronta i dati degli studi sull'ABSORB™ BVS (ABSORB Coorte B e ABSORB EXTEND) e quelli ottenuti negli studi con lo stent medicato (DES) Xience V (braccio Xience V dei trial SPIRIT FIRST, II e III), a due anni di follow-up, l'incidenza di TLF, TLR guidata dall'ischemia e MACE è stata inferiore nei pazienti trattati con lo scaffold. Un dato interessante, anche se ancora molto preliminare, proviene dal confronto tra i dati del registro ABSORB EXTEND e quelli dello studio SPIRIT IV con lo stent Xience V, che ha evidenziato una riduzione significativa dell'incidenza di angina a distanza di un anno dall'impianto nei pazienti trattati con lo scaffold rispetto a quelli trattati con lo stent Xience (16.5 vs 25.8%, p=0.0002).

Nel 2011 si giunge all'ABSORB II, primo trial randomizzato di confronto tra ABSORB™ BVS e DES di seconda generazione (Xience Prime™, Abbott®). Lo studio, che terminerà nel 2015, coinvolge circa 40 centri in Europa e prevede la randomizzazione in rapporto 2:1 tra ABSORB™ BVS e Xience ⁸. L'end-point primario dello studio è valutare a 3 anni dall'impianto la vasomotilità e il diametro luminale minimo del segmento coronarico sottoposto a impianto dello scaffold. Nei pazienti arruolati in questo studio potevano essere trattate fino a un massimo di due lesioni coronariche de novo in vasi differenti, di lunghezza ≤48 mm, con possibilità d'impianto di stent o scaffold in overlapping. L'arruolamento è terminato nel giugno 2013, con un totale di 501 pazienti. Recentemente sono stati pubblicati i risultati procedurali e clinici (end-point secondari) ad un anno di follow-up. Nel contesto delle lesioni semplici incluse nel trial, nonostante le differenze nel profilo dei due device (1.4 mm per l'ABSORB vs 1.1 mm per lo stent Xience), la percentuale di successo di impianto del device polimerico è stata simile a quella dello stent metallico. Inoltre, è notevole considerare che il recoil acuto di entrambi i device è stato di simile entità. Un'altra interessante osservazione procedurale emersa dal trial ABSORB II è il più piccolo guadagno di lume post-procedura con l'ABSORB rispetto allo stent metallico, dovuto all'uso di palloni più piccoli espansi a pressioni più basse per espandere lo scaffold, suggerendo la tendenza dell'emodinamista ad usare una tecnica meno "aggressiva" per impiantare l'ABSORB. A quest'ultimo risultato procedurale è comunque attribuibile un

trascurabile significato clinico. Infatti, nell'ABSORB II, le incidenze di TLF ad un anno sono state simili nei 2 gruppi: 16 pazienti (5%) nel gruppo ABSORB™ BVS vs 5 pazienti (3%) nel gruppo Xience ($p=0.35$). L'incidenza dell'infarto miocardico è stata tendenzialmente ($p=0.06$) più alta nel gruppo ABSORB (4%) rispetto a quella del gruppo Xience (1%), con una differenza sostanzialmente guidata da un eccesso, con ABSORB, di infarti periprocedurali, in particolare da quelli definiti da un rialzo dell'enzima creatin-fosfo-chinasi maggiore di 1 o 2 volte il limite superiore del range di normalità, che non sono stati associati ad eventi clinici avversi. Nel trial sono stati documentati solo 2 casi di trombosi definita che si sono verificati nel gruppo ABSORB (0.6%): un caso si è verificato in acuto entro 24 ore dall'impianto di ABSORB in una biforcazione (deviazione di protocollo); l'altro caso è stata una trombosi subacuta che si è verificata dopo 2 giorni in scaffold impiantati in overlapping. Una trombosi di scaffold probabile si è verificata tardivamente a 335 giorni, con un'incidenza totale di trombosi definita/probabile con ABSORB di 0.9% e con Xience di 0% ($p=0.55$). Nonostante la valutazione funzionale con test da sforzo, e lo stato dell'angina valutato con il Questionario sull'Angina di Seattle (SAQ) siano risultati simili tra i due device, l'incidenza cumulativa dell'angina ricorrente o ingravescente, riportata dai centri come evento avverso, è stata significativamente più bassa nel gruppo ABSORB rispetto al gruppo Xience. In sintesi, l'analisi clinica ad interim pre-specificata dell'ABSORB II, nonostante manchi di un potere statistico adeguato, poiché gli end-point clinici sono secondari, suggerisce che lo scaffold ABSORB™ BVS ha una sicurezza ed efficacia simili a quelle dello stent metallico permanente migliore nella sua categoria, con risultati probabilmente più favorevoli in termini di eventi anginosi, almeno per il trattamento di lesioni coronariche relativamente semplici.

Altri due studi randomizzati, l'ABSORB III e IV, sono in corso negli Stati Uniti, per valutare la sicurezza e l'efficacia dell'ABSORB™ rispetto agli stent della famiglia Xience. I criteri angiografici d'inclusione dell'ABSORB III e IV includono fino a un massimo di due lesioni coronariche de novo di lunghezza ≤ 24 mm, situate in vasi differenti con diametro compreso tra 2.50-3.75 mm. L'end-point primario dell'ABSORB III è la TLF a un anno (disegnato per testare la non-inferiorità). Mentre gli end-point primari dell'ABSORB IV includono angina a un anno e TLF tra uno e cinque anni.

Gli studi ABSORB Coorte A e B, EXTEND, II, III e IV hanno tutti i seguenti criteri di esclusione: infarto acuto del miocardio, aritmie, frazione di eiezione del ventricolo sinistro $<30\%$, occlusioni croniche totali, lesioni del tronco comune o localizzate su graft, lesioni con trombo, vasi coronarici eccessivamente tortuosi, lesioni severamente calcifiche, biforcazioni con branca collaterale di diametro ≥ 2 mm, e presenza di più di una lesione critica nello stesso vaso. Diversi registri "all-comers" con ABSORB™, che non prevedono gran parte dei criteri di esclusione sopra citati, sono in corso.

Tra i registri con ABSORB™ BVS 1.1, recentemente sono stati pubblicati i risultati del registro GHOST-EU, in cui sono state valutate la sicurezza e l'efficacia dello scaffold in 1.189 pazienti trattati in 10 centri europei, rappresentativi della pratica interventistica di routine contemporanea. Il registro ha incluso pazienti con malattia coronarica notevolmente più complessa, compresi quelli esclusi negli studi precedenti con ABSORB. L'incidenza cumulativa

di TLF è stata 2.2% a 30 giorni e 4.4% a 6 mesi. Le incidenze a sei mesi di morte cardiaca, infarto miocardico nel territorio del vaso target e TLR sono state 1.0%, 2.0%, e 2.5%, rispettivamente. Un dato clinico di notevole importanza emerso dal registro GHOST-EU ⁹, è stato quello relativo alla trombosi definita/probabile dello scaffold, che si è verificata con un'incidenza non trascurabile dell'1.5% a 30 giorni e del 2.1% a 6 mesi. Nel registro sono stati osservati in totale 20 casi di trombosi definita dello scaffold, confermata angiograficamente, e 3 casi di trombosi probabili. Di questi casi, il 70% si è verificato nel primo mese, ad una mediana di 5 giorni dall'impianto dello scaffold. Quest'ultima distribuzione temporale, caratterizzata da una concentrazione di eventi nel periodo periprocedurale, suggerisce il sostanziale impatto sulla trombosi delle variabili tecniche condizionanti il risultato procedurale, facendo ritenere necessario il miglioramento della selezione della lesione e della tecnica d'impianto specifica dello scaffold.

Aspetti peculiari degli scaffold riassorbibili con impatto sulla tecnica d'impianto

La funzione fondamentale di uno stent è di provvedere al contenimento della placca e delle dissezioni, garantendo una forza radiale che si oppone al recoil precoce e tardivo del vaso. In particolare, i sei mesi successivi all'impianto dello stent costituiscono un periodo critico in cui è di cruciale importanza che la struttura dello stent mantenga un'adeguata forza radiale per contrastare il ritorno elastico del vaso ed evitare una riduzione significativa del lume interno. A tal proposito è stato dimostrato che la forza radiale esercitata al tempo 0 (impianto del dispositivo) e a distanza di sei mesi dall'ABSORBTM BVS è comparabile a quella sviluppata dallo stent metallico Xience V (Abbott [®]), stent medicato di ultima generazione ¹⁰. L'aumentato spessore degli strut dello scaffold rispetto a uno stent metallico non riassorbibile è il prezzo che questa nuova tecnologia ha dovuto pagare per assicurare una forza radiale non inferiore a quella degli stent metallici di uso comune; tale maggiore "ingombro", che a sua volta limita la "crossability" del BVS, rende comprensibile il motivo per cui è opportuno adottare alcuni accorgimenti tecnici per il suo impianto. In particolare, lo spessore degli strut comporta l'utilizzo di alcune tattiche interventistiche tra cui:

- 1) un'accurata selezione di cateteri dotati di buon back-up e di guide con maggiore supporto;
- 2) la conoscenza di specifiche strategie tecniche per attraversare tortuosità, angolazioni e lesioni, e un altro BVS eventualmente già impiantato;
- 3) la necessità di un'efficace predilatazione;
- 4) la necessità di ottenere una minima/nulla sovrapposizione nelle sedi di "overlapping".

Inoltre, va ricordato che le proprietà meccaniche di uno scaffold polimerico differiscono da quelle di uno stent metallico, e ciò deve essere considerato per un appropriato impianto del device. Le caratteristiche meccaniche del BVS, infatti, ne limitano la post-espansione, con conseguente rischio di frattura in caso di eccessiva dilatazione. Da ciò derivano altre importanti implicazioni tecniche quali:

- 1) un'ottimale preparazione della lesione;

- 2) un'appropriata stima del calibro vasale;
- 3) l'espansione dello scaffold proporzionata al suo calibro nominale, da ottimizzare sistematicamente con la post-dilatazione mediante palloni non-compliant con diametro di 0.25-0.5 mm in più rispetto al diametro dello scaffold.

Conclusioni

Gli scaffold riassorbibili offrono l'opportunità per una "terapia di riparazione vascolare", con potenziali implicazioni cliniche in termini di riduzione degli eventi atero-trombotici tardivi e di miglioramento della sintomatologia anginosa. Per tale motivo, un ampio spettro di lesioni coronariche ne potrebbero potenzialmente trarre beneficio.

La performance clinica dell'ABSORB™ BVS è attualmente risultata simile a quella dello Xience in lesioni relativamente semplici in studi preliminari. Tuttavia la sicurezza e l'efficacia degli scaffold riassorbibili rispetto agli stent metallici permanenti necessitano valutazione in larghi studi clinici randomizzati adeguatamente disegnati e attualmente in corso con l'ABSORB™ BVS. Diversi registri attualmente disponibili con ABSORB™ BVS, hanno mostrato risultati di efficacia promettenti anche nel contesto di malattia coronarica più complessa, ma hanno fatto emergere un problema di sicurezza dello scaffold che ha suggerito la necessità di una più accurata tecnica di impianto e contestuale miglioramenti tecnologici del device. Dati clinici a lungo termine derivati dai registri e dagli studi randomizzati sono necessari per confermare la possibilità che uno scaffold riassorbibile diventi nel futuro la terapia di scelta per la maggior parte delle lesioni coronariche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Corti R. A further step towards vascular reparative therapy. *Eur Heart J* 2012; 33:1302-04
- 2) Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J* 2012; 33:16-25b
- 3) Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable Scaffold: The Advent of a New Era in Percutaneous Coronary and Peripheral Revascularization? *Circulation* 2011; 123:779-797
- 4) Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, 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; 371:899-907
- 5) Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, 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; 122:2301-12
- 6) Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *Euro Intervention* 2014; 9:1271-84
- 7) Abizaid AI, Costa JR Jr, Bartorelli AL, et al. The ABSORB EXTEND study: pre-

- liminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled. *EuroIntervention*. 2014 Apr 29. pii: 20130827-06 [Epub ahead of print]
- 8) *Serruys PW, Chevalier B, Dudek D et al.* A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 2014 Sep 12 [Epub ahead of print]
 - 9) *Capodanno D, Gori T, Nef H, Latib A, Mehilli J, Lesiak M, Caramanno G, Naber C, Di Mario C, Colombo A, et al.* Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *Euro Intervention* 2014 [Epub ahead of print]
 - 10) *Agrawal CM, Haas KF, Leopold DA, Clark HG.* Evaluation of poly (L-lactic acid) as a material for intravascular polymeric stents. *Biomaterials* 1992; 13:176-182