

Biodegradabilní stenty – kouzlo pomíjivého?

Vojtěch Novotný, Ivo Varvařovský, Jan Matějka, Vladimír Rozsívál, Tomáš Lazarák

Kardiologické centrum AGEL a.s., Pardubice

Kardiologické oddělení, Pardubická nemocnice

Biodegradabilní stenty (bioresorbable vascular scaffolds, BVS) představují poslední významnou změnu přístupu v oblasti perkutánních koronárních intervencí. Idea poskytnout cévě pouze přechodnou oporu je lákavá zejména proto, že může pomoci překonat některé ze slabin současných metalických lékových stentů. Cílem tohoto přehledného článku je zasadit problematiku BVS do kontextu rychle se rozvíjejícího pole koronárních intervencí, poukázat na potenciální výhody a úskalí této technologie a shrnout dostupná preklinická i klinická data. Přestože v různých fázích vývoje je mnoho různých konceptů BVS, bližší pozornost je věnována pouze těm, které již získaly schválení ke klinickému užívání. Diskutovány jsou technologické aspekty, technika implantace a data z preklinických studií, klinických randomizovaných studií, registrů a metaanalýz.

Klíčová slova: vstřebatelné stenty, biodegradabilní stenty, BRS, BVS, Absorb BVS, DESolve, Magmaris, PCI, DES.

Bioresorbable vascular scaffolds – Magic of the ephemeral?

Bioresorbable vascular scaffolds (BVS) represent the most recent substantial change in direction in the field of percutaneous coronary interventions. The idea of temporary scaffolding the vessel and disappearing thereafter is attractive as it can help overcome some of the current metallic drug-eluting stents limitations. The aim of this review article is to situate the technology of BVS in the context of the rapidly evolving domain of coronary interventions, to highlight its potential benefits and pitfalls and to summarize available evidence, both preclinical and clinical. Although many different concepts of BVS are currently in evolution, only those with certificate for clinical use are discussed in detail. This includes technological aspects, implantation techniques and results from existing preclinical studies, randomized trials, registries and meta-analyses.

Key words: bioresorbable scaffolds, BRS, bioresorbable vascular scaffolds, BVS, Absorb BVS, DESolve, Magmaris, PCI, DES.

Úvod

Biodegradabilní stenty (bioresorbable vascular scaffold, BVS) jsou v posledních letech jedním z nejčastěji skloňovaných témat v intervenční kardiologii. Terminologie pro tyto intervenční pomůcky zatím není ustálená, používají se termíny vstřebatelný stent, vstřebatelná cévní opora či právě anglická zkratka „BVS“, kterou budu v dalším textu používat. Problematice BVS se věnují hlavní sekce nejdůležitějších odborných akcí, v odborné literatuře nelze přehlédnout vysoké tempo, kterým přibývají publikace rozebírající nejrůznější aspekty práce s touto technologií. Nad tím vším se pak vine naděje, že jsme svědky nebo přímo součástí čtvrté revoluce v intervenční kardiologii (1).

První etapu nastartoval v roce 1977 provedením koronární angioplastiky Grüntzig. Nejobávanějšími komplikacemi prosté balonkové angioplastiky (plain old balloon angioplasty, POBA) byl akutní uzávěr intervenované tepny způsobený akutním „recoilem“ v kombinaci s disekcí intimy a medie. V případě příznivého zhojení způsobeného barotraumatem a za podmínek sekundárně preventivních opatření mohly nicméně nastat v cévě pozitivní změny popisované jako regrese plátu, pozdní rozšíření lumen a remodelace cévy (2).

Druhou revolucí bylo zavedení kovových stentů (bare metal stent, BMS) do klinické praxe v roce 1986 (3, 4, 5) nejprve coby nástroje pro

řešení akutního uzávěru tepny („bailout stent“) a posléze jako standardní součásti koronární intervence zabráňující recoilu a konstriktivní remodelaci. Objevila se však restenóza ve stentu způsobená již nikoliv recoilem tepny, ale proliferací vaziva. Druhou a potenciálně fatální komplikací implantace stentu se stala subakutní a pozdní trombóza stentu (6). Přes uvedené nedostatky bylo zavedení kovových stentů klinicky přínosné a učinilo z koronární angioplastiky výkon s předikovatelným výsledkem.

Rok 1999 přinesl další revoluční změnu. Kovové stenty získaly kabát („coating“) tvořený cytostatickou látkou, která postupným uvolňováním z nosného polymeru významným způ-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vojtěch Novotný, vojtanoff@gmail.com

Kardiologické centrum AGEL a.s., Pardubice, Labský palouk 495, 530 09 Pardubice

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 127–134

Článek přijat redakcí: 5. 9. 2016

Článek přijat k publikaci: 30. 9. 2016

sobem snížila tvorbu neointimy ve stentu (7, 8, 9). Nastala éra lékových stentů. I toto „zařízení“ však ukázalo svou odvrácenou tvář. Zpomalení endotelizace a pozdní malapozice se stala ohniskem pozdní až velmi pozdní trombózy ve stentu (10, 11, 12), obávané komplikace s velmi závažnou prognózou. Další generace lékových stentů s menší šířkou strutů a biokompatibilitami, biodegradabilitami či dokonce žádnými polymery představují současný state-of-the-art intervenční kardiologie (13, 14, 15), její přínos na základě robustní evidence v léčbě pacientů se všemi formami ICHS vysoce převyšuje rizika.

Tyto stenty však coby trvalý kovový implantát zůstávají v tepně a mohou být zdrojem budoucích problémů. Proto je idea BVS atraktivní, neboť po poskytnutí dočasné opory cévní stěně po PCI mají schopnost rozložit se a kompletně vstřebat, tedy „odvést svou práci a poté zmizet“ (16). Cílem předkládaného přehledného článku je přiblížit vývoj jednotlivých konceptů BVS, jejich obecné výhody i nevýhody oproti zavedeným metalickým stentům a ukázat dostupná data o jejich použití v klinické medicíně. Podrobněji jsou zmiňovány pouze BVS, které již získaly souhlas ke klinickému užívání (CE mark, schválení FDA), jejich pozice ve článku pak odpovídá pořadí, ve kterém se tak stalo a s tím souvisejícímu množství dostupných klinických dat.

Teoretické výhody konceptu BVS

Potenciálních výhod BVS právě oproti DES je celá řada (1, 17). Větší konformabilita a flexibilita BVS může redukovat změnu distribuce tkáňové biomechaniky a zachovat geometrii cévy (18). Je známo, že pevné kovové stenty mohou právě geometrii cévy biomechanické vlastnosti měnit a je prokázáno, že dlouhodobé narušení toku s chronickým podrážděním cévní stěny vede k nežádoucím klinickým událostem (19–22).

Zbavení cévy „kovové klece“ (17) může vést k obnovení fyziologické vazomotorické aktivity a mechanotransdukce, jak je označován převod mechanických sil do chemických signálů buněk. Cévní stěna zbavená kovové výztuže opět pociťuje nápor pulzatilního krevního toku, který prostřednictvím smykového napětí („shear stress“) a cyklické deformace („cyclic strain“) reguluje buněčnou signalizaci vedoucí ke změně syntézy vazoaktivních látek (např. NO, prostacyklin) ale i metaloproteináz, které se mohou podílet na regresi plátu (23). Testy s acetylcholinem nepřímo

prokazují obnovení funkčního endotelu a cévní vazomotoriky u pacientů po implantaci BVS (24, 25). Po resorpci BVS je popisováno i tzv. pozdní rozšíření lumina („late luminal gain“) oproti opačnému fenoménu („late luminal loss“) pozorovanému u permanentních stentů (17).

Po vymizení cizího materiálu a obnově endotelu by mělo být sníženo riziko pozdní trombózy BVS při absenci spouštěcích mechanismů trombózy jako nepokryté struty stentu či nevstřebatelný polymer. Problémem DES, který by BVS mohly odstranit, je také pozdní získaná malapozice při změnách metabolismu cévní stěny v důsledku působení cytostatických látek. Každá malapozice (tedy získaná i přetrvávající již od vlastní PCI) je možným zdrojem pozdní či velmi pozdní trombózy stentu (12).

Vymizení materiálu může být prospěšné i v situacích uvěznění bočních větví u bifurkačních PCI, přesahu stentu u ostiálních lézí či je-li nutné později na stentovaný úsek našíť by-passový štěp (26). Vstřebaný BVS by neměl bránit ani farmakologicky navozené regresi plátu (17). Výhodnou se jeví i možnost použití neinvazivních zobrazovacích metod (CT koronarografie či MRI), které jsou v přítomnosti kovových stentů pro artefakty prakticky nehodnotitelné (27, 28). Dočasná povaha BVS může hrát i určitou pozitivní psychologickou roli pro pacienta.

Historie, technologie a typy vstřebatelných stentů

Koncept vstřebatelných stentů není nový. První experimentální studie se stenty z biostabilních polymerů byly provedeny již počátkem 90. let (29, 30), koncem 90. let byly publikovány nadějně výsledky se vstřebatelnými stenty na bázi kyseliny poly-L-mléčné (poly-L-lactic acid, dále PLLA) (31, 32, 33). Vůbec prvním BVS implantovaným u člověka byl na přelomu tisíciletí stent Igaki-Tamai (Kyoto Medical Planning Co, Ltd, Kyoto, Japonsko) (32, 33), do klinického použití pro koronární intervence se však nedostal (od roku 2007 je komerčně dostupný pro intervence na tepnách dolních končetin pod názvem Remedy™).

Aktuální BVS jsou složeny buď z polymeru nebo bioabsorbovatelné slitiny kovu. Nejčastěji používaným polymerem je PLLA. Jedná se o semikrystalický polymer, tvořený uspořádanými řetězci polymeru (krystalická složka) a amorfním segmentem, který řetězce spojuje. S ohledem

na fyzikální vlastnosti jsou semikrystalické polymery používány převážně za účelem mechanické opory (vlastní tělo stentu), zatímco amorfní polymery umožňují rovnoměrnou distribuci léčiva a jeho kontrolované uvolňování a tvoří proto potah („coating“) stentu. PLLA je degradována hydrolyticky, několika postupnými kroky se v konečné fázi rozkladu mění na pyruvát, který vstupuje do Krebsova cyklu. Jeho finálními produkty jsou CO₂ a voda a po vyloučení těchto látek ledvinami resp. plicemi je proces bioresorpce kompletní (29). Podle laboratorních modelů trvá vstřebání 2 roky, při klinickém hodnocení optickou koherentní tomografií (OCT) je vstřebání ukončeno po 3 letech (34). Po resorpci PLLA je prostor původních strutů BVS postupně vyplněn proteoglykany a kolagenem (17).

Prvním představitelem této technologie je Absorb BVS™ (Abbott Vascular, Santa Monica, CA, USA), který obdržel CE mark již v roce 2011 a jako jediný má od letošního roku i schválení FDA pro použití v USA. Jako druhý zástupce skupiny se do klinického použití dostal DESolve® NOVOLIMUS™ (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, USA), jemuž byla CE mark udělena v roce 2013.

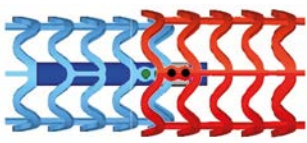
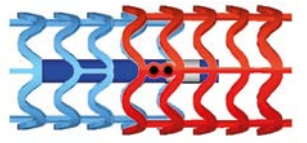
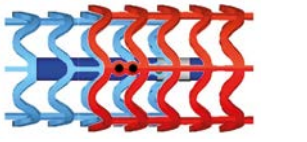
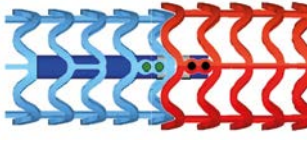
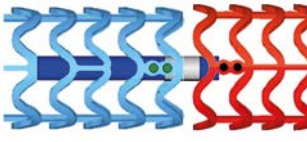
Stenty na bázi slitin hořčíku (Mg) se vzácnými kovy pro posílení radiální síly jsou druhou cestou, snažící se nalézt optimální poměr dostatečně dlouhé fáze mechanické opory a následné degradace bez způsobení přílišné zánětlivé reakce. Představitelem konceptu je Magmaris™ (Biotronik, Berlín, Německo), který CE mark získal jako dosud poslední BVS v letošním roce.

Z ostatních typů BVS, které zůstaly (zatím) ve fázi preklinického výzkumu, je třeba zmínit IDEAL™ BRS (Xenogenics Corporation, Canton, MA, USA) využívající v polymerovém řetězci salicylovou kyselinu. Dalším konceptem v preklinickém testování je ReZolve® BRS (REVA® Medical Inc., San Diego, CA, USA), který je tvořen polymerem na bázi tyrozinu (29, 35, 36). Celkově se vývojem BVS zabývá více než 20 společností (37).

1. Absorb BVS™

Největší objem dat z klinických studií je v současnosti dostupný pro Absorb BVS™. Ten je tvořen krostrou z poly-L-laktidu, která je pokryta směsí amorfní matrix poly-D,L-laktidu a antiproliferativní látky everolimu (38–41). BVS je vybaven dvěma platinovými radioopakními značkami na každé straně, které umožňují orientaci při angiografii. Šířka strutů je 150 μm (tedy téměř

Tab. 1. *Techniky implantace dvou a více BVS. Schémata použita se svolením firmy Abbott Vascular*

Schéma	Označení	Výsledný překryv BVS
	marker to marker	~ 1 mm
	marker over marker	~ 2 mm
	marker inside marker	~ 3–4 mm
	scaffold to scaffold	BVS těsně doléhají
	minimal gap	BVS vzdálené o šířku mezery mezi strutty

dvojnásobek oproti aktuálním DES). „Crossing profile“ je 1,2 mm (současné DES kolem 1,0 mm), je kompatibilní s 6F vodičící katétry, radiální síla je 1 200 mmHg (srovnatelná s DES) a BVS si tuto radiální podporu drží po dobu asi 6 měsíců (42). Nejnovější verzí je Absorb GT1 BVS™, veškeré změny se týkají katéetrového zaváděcího systému a vlastní BVS zůstává nezměněn (43).

Zásady implantace Absorb BVS™ lze shrnout do pěti zlatých P, které je možné do češtiny volně přeložit takto: Příprava léze, Přesné stanovení kalibru tepny, Pozor na limity expanze BVS, Postdilatace non-compliantním balonem, Poučení pacienta o důležitosti compliance k DAPT (44).

Zhodnocení přístupové cesty z hlediska přítomnosti kalcifikací a vinutí a následná dostatečná příprava léze jsou nutnými předpoklady dopravení BVS na místo určení a jeho optimální implantace. Predilatace by měla být provedena dobře rozpjatým semi- či non-compliantním balonem v poměru 1:1 k velikosti cévy, někteří autoři doporučují predilataci balonem o 0,5 mm menším a teprve při reziduální stenóze nad 40 % přikročit k dilataci 1:1 (45). Nabízí se i využití scoring či cutting balonů, které může usnadnit optimální rozpjetí a apozici BVS (46). Při rezis-

tenci v tepně a vícenásobném pokusu o zavedení BVS na místo určení či použití větší síly může dojít k poškození BVS či jeho sklouznutí z balonu.

Správné stanovení kalibru tepny je zásadní vzhledem k výrobcem doporučovaným omezením implantace (podle poslední aktualizace z července 2016 lze Absorb BVS implantovat do tepen $\geq 2,5$ mm a $\leq 3,75$ mm) a limitům postdilatace Absorb BVS, který činí maximálně 0,5 mm. Využití QCA či intrakoronárních zobrazovacích metod (OCT, IVUS) je vhodné, u menších tepen (vizuálně posouzený referenční průměr cévy $\leq 2,75$ mm) je výrobcem důrazně doporučováno (47).

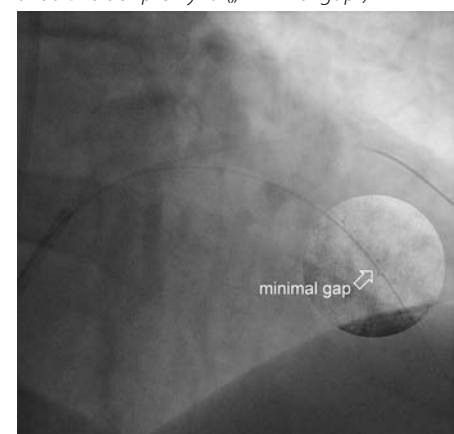
Vlastní implantace má být provedena postupně, optimálně nárůstem 2 atmosfér za 5 sekund, cílový implantační tlak by měl působit po dobu alespoň 30 sekund.

Postdilataci non-compliantním balonem je vhodné provádět rutinně vyššími tlaky (alespoň 16 atm) (48) s vědomím limitů expanze BVS (viz výše), a to i při použití balonu o 0,5 mm většího diametru, u kterých není možné přesáhnout nominální tlak.

Dodatečné zobrazovací vyšetření OCT či IVUS není nutné, ale může být velmi užitečné při pochybách o optimální apozici stentu.

Při implantaci více BVS za sebou je popisováno několik technik (tabulka 1). Orientačními body jsou vždy platinové markery na okrajích BVS. Ty jsou umístěny v závislosti na průměru stentu a jeho expanzi 0,7–1,1 mm od proximálního konce BVS a 0,3 mm od distálního konce. Při technice „marker to marker“ naléhají markery druhého BVS při implantaci přímo na markery prvního, „marker over marker“ značí zarovnání markerů obou BVS do zákrytu a jako „marker inside marker“ označujeme pozici, kdy se dotýkají markery svým vnitřním okrajem. Při těchto technikách vznikne v tepně různý stupeň překrytí strutů BVS („overlap“), což při šíři strutů 150 μ m představuje zmenšení lumina tepny v oblasti překryvu až o 0,6 mm. Proto je doporučováno preferovat při navazování dvou a více BVS následující dvě techniky, a to zejména v tenkých tepnách. Necháme-li mezi markery obou BVS prostor velikosti právě jednoho markeru, budou oba BVS uloženy těsně vedle sebe („scaffold to scaffold“). A konečně, pokud mezi oběma markery ponecháme mezeru velikosti právě dvou markerů, vznikne mezi BVS proluka velikosti asi 1 mm, tedy tak velká, jaký je rozestup jednotlivých strutů BVS (obrázek 1).

Implantace Absorb BVS do bifurkačních lézí (40) byla z technického hlediska testována v bench-studii (49) s použitím BVS kalibru 3,0 mm. Dilatace boční větve tohoto BVS balonem o průměru 2,0 mm nezpůsobovala fraktury strutů, dilatace 3,0 mm balonem tlakem do 10 atm rovněž ne. Takzvaná „mini-kissing“ balonová postdilatace (tj. kissing dilatace s minimální protruzí balonu z boční větve do hlavní) do 5 atm BVS rovněž nepoškozuje. Při použití vyšších tlaků se objevují fraktury BVS. V jiné bench-studii (86) bylo na syntetickém arteriálním modelu testováno provádění moderních bi-

Obř. 1. *Praktické provedení techniky implantace dvou BVS bez překryvu („minimal gap“)*

furkačních technik (provisional stenting, T-stenting, crush, culotte). Autoři práci uzavřeli tvrzením, že tyto techniky jsou proveditelné. Převažujícím přístupem by měl být „provisional stenting“ se sekundární dilatací vedlejší a poté hlavní větve, finální nízkotlaká kissing-dilatace by měla být provedena pouze v nutných případech. Při vynuceném přechodu ke dvoustentové technice je optimální variantou T či TAP stenting za využití metalického DES. Použití crush či culotte technik se dvěma BVS by mělo být vyhrazeno pouze pro případy tepen s velkým kalibrem a finální výsledek by měl být vždy kontrolován intravaskulárními zobrazovacími metodami, optimálně OCT. Registry studující BVS v bifurkačních lézích (40, 87) prozatím na desítkách pacientů svědčí o proveditelnosti a střednědobé bezpečnosti tohoto přístupu.

Duální protidestičková léčba (DAPT) je u pacientů s BVS doporučována na minimálně 12 měsíců jak u pacientů s BVS implantovanými pro stabilní formy ICHS, tak i při akutních koronárních syndromech (43).

Absorb BVS má bezpochyby nejrobustnější evidenci a v literatuře bylo publikováno již přes 400 originálních článků, kazuistik, přehledných článků a úvodníků (50, 51), k říjnu 2015 jím bylo léčeno přes 125 tisíc pacientů (42).

Přehled zkratk klinických endpointů (52) používaných ve studiích s BVS uvádí tabulka 2.

Tab. 2. Zkratky používané ve studiích podle definic Academic Research Consortium (52). Pozn.: Klinická definice DOCE a TLF se neliší a v různých studiích jsou používány promiskue

Zkratka	Anglický význam	Vysvětlení
TLR	target lesion revascularization	revaskularizace cílové léze
DOCE = TLF	device-oriented composite endpoint = target lesion failure	srdeční smrt, IM v povodí cílové tepny a klinicky indikovaná TLR
POCE	patient-oriented composite endpoint	smrt, IM, jakákoli revaskularizace

Tab. 3. Přehled randomizovaných studií s BVS vs. DES. Použité zkratky klinických endpointů – viz tabulka 2. Upraveno dle Giacchiho et al. (7)

Studie	Typ studie	Follow-up	Pacientů s BVS	Klinické výsledky
ABSORB II (67)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs. DES Xience v poměru 2:1), subjekty s 1–2 de novo lézemi a stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	501	DOCE BVS 5 % DES 3 %; P=0,35
ABSORB III (68)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs. DES Xience v poměru 2:1), subjekty se stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	1 322	TLF BVS 7,8 % DES 6,1 %; P=0,007 pro noninferioritu, P=0,16 pro superioritu
ABSORB CHINA (71)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs. DES Xience v poměru 2:1), subjekty s 1–2 de novo lézemi a stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	241	POCE BVS 8,0 % DES 9,7 %; P=0,51 DOCE BVS 3,4 % DES 4,2 %; P=0,62
ABSORB JAPAN (70)	jednostranně zaslepená, multicentrická randomizovaná studie, (BVS vs. DES Xience v poměru 2:1), subjekty s 1–2 de novo lézemi a stabilní/nestabilní anginou pectoris či tichou ischemií	1 rok	266	TLF BVS 4,2 % DES 3,8 %; P=0,0001 pro noninferioritu
ABSORB-STEMI TROFI II (73)	jednostranně zaslepená, multicentrická, noninferiorní, randomizovaná studie, (BVS vs. DES Xience v poměru 1:1), subjekty se STEMI	6 měsíců	95	DOCE BVS 1,1 % vs. DES 0,0 %; P=0,05
EVERBIO II (72)	randomizovaná all-comers studie, zaslepená pro hodnotitele, jediné centrum, srovnání BVS vs. DES Promus Element a Biomatrix Flex v poměru 1:1	1 rok	78	POCE BVS 27 % vs. DES 26 %; P=0,83 DOCE BVS 12 % vs. DES 9 %; P=0,6

1.1. Registry a studie s jednou větví

V literatuře lze dohledat již velké množství registrů a studií s jednou větví zabývajících se BVS. Pro jejich kompletní výčet odkazují na práci Giacchiho et al. (43), zde zmiňují pouze nejpodstatnější.

Nejdelší follow-up nabízí multicentrická prospektivní studie s jednou větví ABSORB B (či Cohort B) (53). Kromě analýzy zobrazovacích metod (IVUS, OCT) byly hodnoceny i klinické výsledky po 5 letech a výskyt MACE (srdeční smrt, IM a revaskularizace cílové léze vedená ischemií) u pacientů se spíše jednoduchými lézemi činil 11 %. Nebyla zaznamenána žádná trombóza stentu.

Registr GHOST-EU (54) zkoumal střednědobé výsledky BVS v neselektované populaci („all-comers“). Výskyt TLF po 6 měsících byl 4,4 % a jisté/pravděpodobné trombózy BVS 2,1 %. Tento poměrně vysoký výskyt trombózy BVS přispěl negativně do diskuze o bezpečnosti BVS v porovnání s aktuálními DES. Data z 1ročního follow-up byla prezentována na kongresu EuroPCR 2015 (55). Autoři reportovali výskyt TLF 5,2 % a jisté/pravděpodobné trombózy stentu 2,0 %, přičemž trombotické příhody byly ve většině nahromaděny do prvního měsíce a po 6. měsíci byl jejich výskyt velmi nízký (0,1 %).

Některé práce hodnotily použití BVS u akutních koronárních syndromů. Domácí studie Prague

19 hodnotila 6měsíční výsledky BVS u pacientů se STEMI a srovnávala je s kontrolní skupinou léčenou metalickými stenty (56). Klinický endpoint (kombinace úmrtí, IM a revaskularizace cílové tepny) se v obou skupinách nelišil (5 % vs. 7 %, P = 0,674). Podobné výsledky lze nalézt i v dalších studiích či registrech hodnotících BVS u akutních koronárních syndromů (57, 58, 59), ve kterých se výskyt MACE pohyboval v rozmezí od 4,9 % do 10,7 %. Ani tyto práce nezaznamenaly rozdíl v klinických endpointech mezi skupinou léčenou BVS a kontrolní skupinou léčenou metalickými stenty.

V dalších registrech byly hodnoceny výsledky BVS po 1 roce v neselektované populaci (60, 61, 62). Výskyt MACE dosahoval 4,5–8 % a přispívá tedy k potvrzení dobré funkce BVS v rutinní klinické praxi.

Některé autoři přistoupili k porovnání skupin pacientů léčených BVS a DES (případně i BMS) na základě metody párování podle propensity skóre (63–66). V žádné z těchto prací nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu klinických endpointů včetně trombózy stentu.

1.2. Randomizované studie

Publikované randomizované studie s Absorb BVS™ čítají data od 2 337 pacientů zařazených do větve s BVS a 1 481 pacientů ve větvi DES. Design studií se mírně lišil, nejčastěji se jednalo o srovnání Absorb BVS™ proti DES Xience V®, a to buď v poměru 2:1 (ABSORB II, ABSORB III, ABSORB JAPAN) či 1:1 (ABSORB STEMI TROFI II a ABSORB CHINA), pouze studie EVERBIO II srovnávala BVS s DES 2 různých typů (s everolimem a biolimem) v poměru 1:1:1 (tabulka 3).

Ve studii ABSORB II její autoři zvolili primárními endpointy vazomotorickou odpověď (změna v „mean lumen diameter – MLD“ před a po podání nitrátu po 3 letech) a změna mezi MLD po podání nitrátu bezprostředně po PCI a po 3 letech (67). Zároveň byly sledovány klinické endpointy. V publikované 1roční interim analýze nebyl zjištěn rozdíl mezi výskytem DOCE (BVS 5 % vs. DES 3 %; $P = 0,35$) vedené hlavně výskytem IM (4 % vs. 1 %; $P = 0,06$) a TLR (1 % vs. 2 %; $P = 0,69$). Výskyt jisté/pravděpodobné trombózy stentu se mezi oběma skupinami nelišil (0,9 % vs. 0,0 %; $P = 0,55$).

ABSORB III je dosud největší publikovaná randomizovaná studie s BVS (68). Primárním klinickým endpointem byl výskyt TLF po 1 roce. Absorb BVS™ byl srovnatelný s Xience V® z hlediska primárního endpointu. Ve výskytu trombózy stentu se obě větve nelišily (1,5 % vs. 0,7 %; $P = 0,13$). Zajímavé je rozdělení výskytu trombózy stentu podle velikosti BVS/stentu a implantační techniky. Zatímco u tepen s referenčním průměrem cévy (reference vessel diameter, dále jen RVD) dle QCA $\geq 2,25$ mm byl výskyt trombózy BVS pouze 0,9 % vs. DES 0,6 %, u tepen s RVD pod 2,25 činil 4,6 % resp. 1,5 %. U tepen pod touto hranicí RVD byl rovněž patrný výrazný vliv postdilatace BVS/DES na procento trombotických událostí – 8,1 % u BVS resp. 2,5 % u DES bez postdilatace, 3,1 % resp. 0,0 % s postdilatací a 1,9 % resp. 0,0 %, byla-li postdilatace provedena tlakem alespoň 14 atm (69).

Na základě výsledků této studie schválila FDA Absorb BVS GT1™ ke klinickému použití v USA.

Studie ABSORB JAPAN a ABSORB CHINA byly designovány k získání povolení používat BVS v těchto zemích. Obě na cca 250 pacientech ve větvi s Absorb BVS™ prokázaly, že BVS je srovnatelný s DES Xience V® z hlediska výskytu kompozitních klinických endpointů a trombózy stentu (70, 71).

Studie EVERBIO II probíhala na jediném centru, zahrnovala jak pacienty se stabilními formami ICHS, tak s AKS, které randomizovala v poměru 1:1:1 do 3 větví – Absorb BVS™, DES Promus Element (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) s everolimem a Biomatrix Flex™ (Biosensors Europe SA, Morges, Švýcarsko) s biolimem a biodegradabilním polymerem (72). Oba DES byly hodnoceny společně. Primární endpoint byl angiografický („late lumen loss“ po 9 měsících) a neprokázal rozdíl mezi BVS a DES – $P = 0,30$. Výskyt klinických endpointů (POCE, DOCE

i trombóza stentu) byl rovněž pro obě technologie srovnatelný.

Multicentrická studie ABSORB-STEMI TROFI II zařadila 191 pacientů se STEMI, které 1:1 randomizovala mezi Absorb BVS™ a Xience V®. Primárním endpointem bylo skóre zhojení („healing score“) po 6 měsících, hodnocené pomocí OCT a založené na přítomnosti strutů nepokrytých endotelem či s malapozicí (73). V tomto parametru nebylo mezi oběma stenty rozdílu ($P < 0,001$ pro noninferioritu). Dále byly hodnoceny klinické výsledky, konkrétně výskyt DOCE, který byl rovněž srovnatelný v obou větvích. Jediná jistá trombóza stentu byla popsána v případě BVS. Je třeba dodat, že pouze 10 % pacientů přijatých ve sledovaném období pro STEMI, bylo zařazeno do studie.

1.3. Metaanalýzy

Pokud nezávislé studie nejsou dostatečné k průkazu efektu dané intervence, mohou metaanalýzy zvýšit statistickou sílu porovnání typů léčby a nasměrovat tak klinická rozhodnutí.

V letošním roce bylo publikováno hned pět metaanalýz zabývajících se klinickými výsledky Absorb BVS (51, 74–77), které však nabídly rozdílné výsledky. Capodanno si ve svém editoriale o „překryvu“ těchto metaanalýz (78) pokládá otázku, zda do problematiky srovnání BVS vs. DES přinesly jasno či spíše zmatení. V obecné rovině metaanalýzy pracovaly s různými studiemi případně registry, používaly různé definice endpointů i různé statistické metody (tabulka 4).

Stone et al. shrnuli data ze studií ABSORB II, ABSORB III, ABSORB CHINA a ABSORB JAPAN na pacientské úrovni a analyzovanými parametry byly 1roční relativní výskyt POCE a DOCE (74). Žádný z těchto kompozitních klinických endpointů se co do zastoupení mezi oběma skupinami nelišil. IM

cílové tepny byl častější ve skupině BVS, ve které byl rovněž zaznamenán trend k vyššímu výskytu jisté/pravděpodobné trombózy stentu.

Cassese et al. ve své metaanalýze přidali ke studiím analyzovaným Stonem ještě randomizované studie EVERBIO II a TROFI II (75). Primárním endpointem byla TLR, primárním bezpečnostním endpointem byla jistá/pravděpodobná trombóza stentu, medián sledování byl 12 měsíců. Výskyt TLR se mezi skupinami nelišil, pacienti s BVS však měli větší riziko trombózy stentu, obzvláště pak v prvním měsíci po PCI (OR 3,11, 95 % CI: 1,24–7,82; $P = 0,02$).

Lipinski s kolektivem zahrnul do metaanalýzy na studijní úrovni data z randomizovaných studií ABSORB II a TROFI II a dále nerandomizovaná srovnání. Celkem hodnotil klinický průběh u 10 510 pacientů, z nichž 8 351 bylo léčeno BVS a 2 159 DES (51). Endpointy bylo relativní riziko výskytu trombózy stentu při nejdelším dokumentovaném follow-up i výskyt klinických událostí jako úmrtí, IM a MACE. Pacienti s BVS byli více ohroženi trombózou stentu a IM. Výskyt MACE ani úmrtí z kardiovaskulárních příčin se mezi oběma skupinami nelišil, v BVS skupině pak byl zaznamenán trend k nižší mortalitě z jakékoli příčiny.

Zatímco Stone v pozitivně laděném závěru abstraktu své metaanalýzy uvádí, že BVS nevedl oproti DES k rozdílnému výskytu kompozitních endpointů (DOCE i POCE) při ročním sledování (74), Lipinski vyznívá na stejném místě o poznání skeptičtější a uzavírá, že implantace BVS ve srovnání s DES představuje zvýšené riziko trombózy stentu a IM (51).

2. DESolve® NOVOLIMUS™

Druhým BVS, který získal CE mark pro použití v klinické medicíně, je DESolve®

Tab. 4. Metaanalýzy srovnání BVS a everolimových lékových stentů. Tučně vyznačeny statisticky významné rozdíly

Charakteristika práce	Stone et al. (74)	Lipinski et al. (51)	Cassese et al. (75)
Počet pacientů	3 389	10 510	3 738
Počet studií	4 RCT	2 RCT, 7 OS	6 RCT
Follow-up	1 rok	6 měsíců (průměr)	1 rok (medián)
DOCE (TLF)	1,22 (0,91–1,64)	NA	1,20 (0,90–1,60)
POCE	1,09 (0,89–1,34)	NA	NA
Smrt z jakékoli příčiny	1,12 (0,47–2,69)	0,40 (0,15–1,06)	0,95 (0,45–2,00)
Infarkt myokardu	1,34 (0,97–1,85)	2,06 (1,31–2,22)	1,36 (0,98–1,89)
Infarkt myokardu cílové tepny	1,45 (1,02–2,07)	NA	NA
Revaskularizace cílové léze (TLR)	NA	0,77 (0,48–1,25)	0,97 (0,66–1,43)
Jistá/pravděpodobná trombóza	2,09 (0,92–4,75)	2,06 (1,07–3,98)	1,99 (1,00–3,98)

RCT – randomizovaná studie; OS – observační studie; NA – údaj nedostupný; ostatní zkratky – viz tabulka 2. Upraveno podle Capodanno et al. (78)

NOVOLIMUS™, který je rovněž tvořen kostrou z PLLA potaženou směsí resorbovatelného polymeru a cytostatika novolimu, který je aktivním metabolitem everolimu. BVS je vybaven platinovými markery na obou okrajích. Šířka strutů původně schválené verze činí 150 µm jako u Absorb BVS, novější verze již disponuje šířkou 100 µm a je označována výrobcem jako DESolve 100. Doba resorpce BVS je 1–2 roky, coating vymizí po 6–9 měsících (42). Oproti Absorb BVS je popisován větší rozsah možné expanze BVS (3,0 mm BVS může být postdilatován až na 4,5 mm) a ve výčtu jeho vlastností je uváděna schopnost „sebekorekce“ v případě méně výrazné malapozice (42, 79, 80).

Klinické zkušenosti jsou zatím výrazně chudší. Systém byl schválen pro klinické použití na základě multicentrické studie s jedinou větví DESolve Nx, která prokázala na 126 pacientech účinnost i bezpečnost tohoto BVS. Optická koherenční tomografie po 6 měsících ukázala úplnou endotelizaci strutů v 99%, IVUS po 6 měsících demonstroval významné zvětšení rozměrů cévy, lumina i BVS. Výskyt klinických endpointů (DOCE) byl 3,3% po 6 měsících a 7,4% po 2 letech (81).

LITERATURA

1. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *Eur Heart J* 2014; 35(12): 765–776.
2. Ormiston JA, Stewart FM, Roche AH, Webber BJ, Whitlock RM, Webster MW. Late regression of the dilated site after coronary angioplasty: a 5-year quantitative angiographic study. *Circulation* 1997; 96: 468–474.
3. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701–706.
4. Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 916–927.
5. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991; 83: 148–161.
6. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13–17.
7. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 192–195.
8. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22: 2125–2130.
9. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–1780.
10. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435–2441.

3. Magmaris™

Technologie BVS na bázi slitin hořčíku (Mg) se vzácnými kovy pro posílení radiální síly ve své první verzi (AMS-1, absorbable magnesium stent) trpěla příliš rychlou degradací s vysokým výskytem TLR (target lesion revascularization) až 45% za 12 měsíců dokumentovaným ve studii PROGRESS AMS (82). Dalšími technologickými úpravami (jiná slitina Mg i design stentu) vznikly postupně stenty AMS-2 a po přidání antiproliferativního léčiva vznikl koncept DREAMS (DRug Eluting AMS). Ve své první verzi s paclitaxelem ve first-in-man studii BIOSOLVE-I prokázal po 3letém sledování nízký výskyt TLF – 6,6% (83). Současná verze DREAMS2G má šířku strutů 150 µm a tantalové markery na obou okrajích BVS, paclitaxel byl nahrazen sirolimem. Celý systém získal v letošním roce CE mark pod komerčním názvem Magmaris™. Resorpce Mg slitin probíhá rychleji než u stentů na bázi polymeru (cca 12 měsíců) a základním principem je degradace na anorganické soli (42, 84). First-in-man studie BIOSOLVE II (85), která podpořila schválení systému pro klinické použití, dokumentovala na 123 pacientech účinnost i bezpečnost BVS

s výskytem TLF 3,4% po 1 roce. V tomto období nebyla zaznamenána žádná jistá či pravděpodobná trombóza BVS.

Závěr

Biodegradabilní stenty (BVS) otevřely v posledních letech možnost ošetření nemocné koronární tepny s perspektivou zachování její anatomické i fyziologické integrity („vascular restoration therapy“) (1). Technologický vývoj již zavedených BVS není zdaleka ukončený a zároveň se v nejbližších letech očekává vstup nejméně desítky nově vyvíjených systémů do klinické medicíny. Laboratorně i klinicky hodnocená účinnost BVS je srovnatelná s nejmodernějšími typy lékových stentů. Vyšší výskyt subakutní trombózy BVS je omezený na tepny menšího kalibru, je řešitelný procedurálními opatřeními při implantaci (OCT, IVUS, vysokotlaká dilatace, agresivní farmakoterapie) a očekává se snížení výskytu této komplikace s dalším technologickým vývojem stentů. Definitivní hodnocení místa BVS v intervenční kardiologii bude možné po získání dlouhodobých dat a po dokončení technologického vývoje.

11. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193–202.
12. Cook S, Ladich E, Nakazawa G, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 2009; 120: 391–399.
13. Stone GW, Rizvi A, Newman W, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1663–1674.
14. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 1940–1948.
15. Iqbal J, Sumaya W, Tatman V, et al. Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting. *EuroIntervention* 2013; 9: 62–69.
16. Waksman R. Biodegradable stents: they do their job and disappear. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 70–74.
17. 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.
18. Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, et al. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1190–1198.
19. Wentzel JJ, Whelan DM, van der Giessen WJ, et al. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. *J Biomech* 2000; 33: 1287–1295.
20. Gyongyosi M, Yang P, Khorsand A, Glogar D. Longitudinal straightening effect of stents is an additional predictor

- for major adverse cardiac events. Austrian Wiktor Stent Study Group and European Paragon Stent Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1580–1589.
21. Gomez-Lara J, Brugaletta S, Diletti R, et al. A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *Eur Heart J* 2011; 32: 294–304.
22. Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1190–1198.
23. Lehoux S, Tedgui A. Cellular mechanics and gene expression in blood vessels. *J Biomech* 2003; 36: 631–643.
24. 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.
25. Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, 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: 1578–1588.
26. Okamura T, Serruys PW, Regar E. Cardiovascular flashlight. The fate of bioresorbable struts located at a side branch ostium: serial three-dimensional optical coherence tomography assessment. *Eur Heart J* 2010; 31: 2179.
27. Eggebrecht H, Rodermann J, Hunold P, et al. Images in cardiovascular medicine. Novel magnetic resonance compatible coronary stent: the absorbable magnesium-alloy stent. *Circulation* 2005; 112: e303–e304.
28. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009; 373: 897–910.

29. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011; 123: 779–797.
30. van der Giessen WJ, Slager CJ, van Beusekom HM, et al. Development of a polymer endovascular prosthesis and its implantation in porcine arteries. *J Interv Cardiol* 1992; 5: 175–185.
31. Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, et al. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 780–786.
32. Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000; 102: 399–404.
33. Tsuji T, Tamai H, Igaki K, et al. Four-year follow-up of the biodegradable stent (Igaki-Tamai stent). *Circ J*. 2004; 68: 135.
34. Onuma Y, Serruys P, Perkins L, et al. Intracoronary optical coherence tomography (OCT) and histology at 1 month, at 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 OCT images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010; 122: 2288–2300.
35. Ielasi A, Tespili M. Current and future perspectives on drug-eluting bioresorbable coronary scaffolds. *Future Cardiol*. 2014 May; 10(3): 409–420.
36. Jabara R, Pendyala L, Geva S, Chen J, Chronos N, Robinson K. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention*. 2009; 5 Suppl F: F58–64.
37. Tenekecioglu E, Farooq V, Bourantas CV, et al. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16: 38.
38. Testa L, Latib A, Montone RA, Colombo A, Bedogni F. Coronary Bioresorbable Vascular Scaffold Use in the Treatment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016; 9(7).
39. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al; ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015; 36: 3332–3342.
40. Lesiak M, Araszkiewicz A. "Leaving nothing behind": is the bioresorbable vascular scaffold a new hope for patients with coronary artery disease? *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2014; 10(4): 283–288.
41. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus – and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 791–801.
42. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(23): 2541–2551.
43. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabaté M. Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments. *Med Devices (Auckl)*. 2016; 9: 185–198.
44. Everaert B, Felix C, Koolen J, et al. Appropriate use of bioresorbable vascular scaffolds in percutaneous coronary interventions: a recommendation from experienced users: a position statement on the use of bioresorbable vascular scaffolds in the Netherlands. *Neth Heart J*. 2015; 23: 161–165.
45. Rzeszutko L, Depukat R, Dudek D. Biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS™ – scientific evidence and methods of implantation. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2013; 9(1): 22–30.
46. Miyazaki T, Latib A, Ruparel N, et al. The use of a scoring balloon for optimal lesion preparation prior to bioresorbable scaffold implantation: a comparison with conventional balloon predilatation. *EuroIntervention*. 2016; 11(14): e1580–e1588.
47. Urgentní bezpečnostní oznámení pro terén/doporučení pro lékaře, 27. července 2016, Abbott Vascular
48. Abellas-Sequeiros RA, Ocaranza-Sanchez R, Galvão Braga C, et al. Assessment of effectiveness and security in high pressure postdilatation of bioresorbable vascular scaffolds during percutaneous coronary intervention. Study in a contemporary, non-selected cohort of Spanish patients. *Int J Cardiol*. 2016; 219: 264–270.
49. Ormiston JA, Webber B, Ubod B, Webster MW, White J. Absorb everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in coronary bifurcations: a bench study of deployment, side branch dilatation and post-dilatation strategies. *EuroIntervention*. 2015; 10(10): 1169–1177.
50. Lu C, Filion KB, Eisenberg MJ. The safety and efficacy of absorb bioresorbable vascular scaffold: a systematic review. *Clin Cardiol*. 2016; 39: 48–55.
51. Lipinski MJ, Escarcega RO, Baker NC, et al. Scaffold thrombosis after percutaneous coronary intervention with ABSORB bioresorbable vascular scaffold: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9: 12–24.
52. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007; 115(17): 2344–2351.
53. Serruys PW, Ormiston J, van Geuns RJ, et al. A polylactide bioresorbable scaffold eluting everolimus for treatment of coronary stenosis: 5-year follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 766–776.
54. Capodanno D, Gori T, Nef H, 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*. 2015; 10: 1144–1153.
55. Internetová stránka EuroPCR Congress 2015. Data dostupná na: <http://www.pcronline.com/Lectures/2015/Ghost-EU-update>. Zobrazeno 22. srpna 2016.
56. Kočka V, Malý M, Toušek P, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study 'Prague 19'. *Eur Heart J*. 2014; 35: 787–794.
57. Cortese B, Ielasi A, Romagnoli E, et al. Clinical comparison with short-term follow-up of bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting stent in primary percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2015; 116: 705–710.
58. Gori T, Schulz E, Hink U, et al. Early outcome after implantation of Absorb bioresorbable drug-eluting scaffolds in patients with acute coronary syndromes. *EuroIntervention*. 2014; 9: 1036–1041.
59. Wiebe J, Möllmann H, Most A, et al. Short-term outcome of patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) treated with an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103: 141–148.
60. Wöhrle J, Naber C, Schmitz T, et al. Beyond the early stages: insights from the ASSURE registry on bioresorbable vascular scaffolds. *Euro-Intervention*. 2015; 11: 149–156.
61. Costopoulos C, Crowson MC, Brown AJ, et al. Mid-term clinical outcomes of ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation in a real-world population: A single-center experience. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015; 16: 461–464.
62. Robaei D, Back L, Ooi SY, Pitney M, Jepson N. Twelve-month outcomes with a bioresorbable everolimus-eluting scaffold: results of the ESHCBVS registry at two Australian centers. *J Invasive Cardiol*. 2016; 28(8): 316–322.
63. Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, et al. Comparison of early clinical outcomes between ABSORB bioresorbable vascular scaffold and everolimus-eluting stent implantation in a real-world population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85: e10–e15.
64. Sato K, Latib A, Panoulas VF, et al. Procedural feasibility and clinical outcomes in propensity-matched patients treated with bioresorbable scaffolds vs new-generation drug-eluting stents. *Can J Cardiol*. 2015; 31: 328–334.
65. Muramatsu T, Onuma Y, van Geuns RJ, et al. 1-year clinical outcomes of diabetic patients treated with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: a pooled analysis of the ABSORB and the SPIRIT trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 482–493.
66. Brugaletta S, Gori T, Low AF, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015; 8: 189–197.
67. 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*. 2015; 385: 43–54.
68. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1905–1915.
69. Kereiakes D. Absorb III Study. Prezentováno na: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics 2015, 12. října 2015, San Francisco, USA.
70. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015; 36: 3332–3342.
71. Gao R, Yang Y, Han Y, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 2298–2309.
72. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus – and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 791–801.
73. Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, et al. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 229–240.
74. Stone GW, Gao R, Kimura T, et al. 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387(10025): 1277–1289.
75. Cassese S, Byrne RN, Ndrepepa G, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2016; 387(10018): 537–544.
76. Bangalore S, Toklu B, Bhatt DL. Outcomes with bioabsorbable vascular scaffolds versus everolimus eluting stents: Insights from randomized trials. *Int J Cardiol* 2016; 212: 214–222.
77. Kang SH, Chae I, Park J, et al. Stent Thrombosis with Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds: Evidence from a Network Meta-Analysis of 147 Trials. *JACC: Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1203–1212.
78. Capodanno D. Overlapping metaanalyses of bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus eluting stents: bringing clarity or confusion? *J Thorac Dis* 2016; 8(7): 1366–1370.
79. Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, Ishida K, Sabaté M. Bioresorbable vascular scaffold implantation in acute coronary syndromes: clinical evidence, tips and tricks. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015; 11: 161–169.
80. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6 – and 12-month clinical and multimodality imaging results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; 7: 89–99.
81. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, et al. Serial Multimodality Imaging and 2-Year Clinical Outcomes of the Novel DESolve Novolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffold System for the Treatment of Single De Novo Coronary Lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Mar 28; 9(6): 565–574.
82. Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007; 369: 1869–1875.
83. Haude M, Erbel R, Erne P. Safety and performance of the DRUG-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Euro Intervention*. 2016; 12(2): e160–e166.

84. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68: 607–617.

85. Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting

absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J.* 2016 May 17.

86. Džavík V, Colombo A. The absorb bioresorbable vascular

scaffold in coronary bifurcations: insights from bench testing. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jan; 7(1): 81–88.

87. Capranzano P, Gargiulo G, Capodanno D, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions with bioresorbable vascular scaffolds. *Minerva Cardioangiol.* 2014 Jun; 62(3): 229–234.