

# Vstřebatelné koronární stenty – správná myšlenka, která stojí za další úsilí

**Viktor Kočka**

III. interní kardiologická klinika, 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Vstřebatelné stenty by v současnosti neměly být používány v rutinní klinické praxi, neboť existují pochybnosti o jejich bezpečnosti. Tato skutečnost by však neměla stát v cestě dalšímu vývoji této intuitivně správné myšlenky, neboť dlouhodobá data po implantaci permanentních kovových stentů ukazují trvale rostoucí výskyt klinických příhod. V budoucnosti lze očekávat lepší techniku implantace vstřebatelných stentů a technologický vývoj je také velmi nadějný. Autor shrnuje několik potenciálních výhod absence permanentního cizího tělesa ve věnčité tepně. Rutinní použití vstřebatelných stentů můžeme v budoucnosti zvážit, pokud se podaří prokázat bezpečnost a efektivitu této technologie v okamžiku kompletní resorpce.

**Klíčová slova:** perkutánní koronární intervence, bioresorbovatelný stent.

## Bioresorbable vascular scaffold – good idea worth further effort

Currently, absorbable stents should not be used in routine clinical practice since their safety has been questioned. This fact, however, should not stand in the way of further development of this intuitively correct concept since long-term data after implantation of permanent metal stents show a constantly increasing incidence of clinical events. In the future, a better technique of implantation of absorbable stents can be expected and technological progress is also very promising. The author summarizes several potential advantages of the absence of a permanent foreign body in a coronary artery. The routine use of absorbable stents can be considered in the future if we manage to demonstrate the safety and efficacy of this technology at the point of complete resorption.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, bioresorbable stent.

Bioresorbovatelné stenty (BRS) jsou novou fascinující technologií, která umožňuje ošetření koronární tepny podobným způsobem jako standardní permanentní kovové stenty potažené lékem (lékové stenty, zkratka DES) a po vstřebání tohoto implantátu dává do budoucna následující přísliby: obnovení vazoreaktivity, možnost pozitivní remodelace – tedy zvětšení kalibru věnčité tepny, menší výskyt neo-aterosklerózy, možnost vyšetření tepny pomocí výpočetní tomografie bez artefaktů způsobených kovem a možnost chirurgické revaskularizace s našitím anastomózy do ošetřeného místa. Tyto teoretické výhody mohou přinést klinický prospěch pro léčené pacienty, ale průkaz bude obtížný a jistě bude vyžadovat velmi dlouhou dobu sledování.

První generaci vstřebatelných stentů představuje Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, US), který obdržel CE značku v roce 2012 a byl implantován více než 150 tis. pacientů. Současný stav znalostí shrnují přehledné články (1–5). V posledních 12 měsících byly prezentovány a publikovány výsledky střednědobého sledování pacientů ve studii ABSORB II (6) a AIDA (7) a je jasné, že první generace BRS – stent Absorb – má horší klinické výsledky než kovový lékový stent Xience, oba jsou potaženy everolimem. Subanalýzy ukazují, že tyto horší výsledky jsou způsobeny výskytem trombózy ve stentu a zdá se, že jsou spojeny se suboptimální technikou výkonu. Ukazuje se také, že úplné vstřebání stentu Absorb – tedy vymizení všech stop po implantaci a obnovení normální morfologie stěny věnčité tepny – trvá déle než

3 roky. Tyto výsledky způsobily velké zklamání a stran celé myšlenky vstřebatelných stentů zavládla jistá skepse.

**Já se tedy v následujících odstavcích budu zabývat obecnější otázkou – máme vůbec pokračovat ve vývoji vstřebatelných stentů?**

## Jsou permanentní kovové lékové stenty dokonalé?

Tato otázka je zásadní, neboť každá nová technologie by měla vylepšovat nějaký nedostatek technologie současné. Současné DES mají po 15 letech vývoje extrémně vysokou procedurální úspěšnost (tedy lze je zavést do koronární tepny a úspěšně implantovat) a mají velmi přesvědčivé klinické výsledky v období několika (2–3) let po výkonu. Naši pacienti ovšem často žijí mnohem

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Viktor Kočka, Ph.D., FESC, viktor.kocka@fnkv.cz

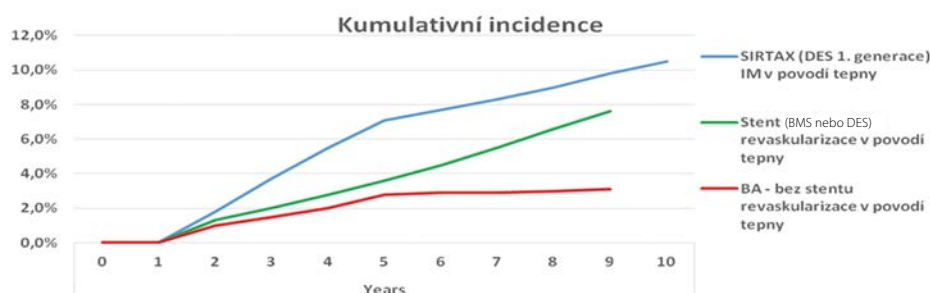
Kardiocentrum 3. LF UK a FNKV, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2017; 16(3): 106–108

Článek přijat redakcí: 21. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 4. 10. 2017

**Obr. 1.** Výskyt klinických příhod (infarkt myokardu nebo revaskularizace v povodí intervenované tepny) v dlouhodobém sledování. Adaptováno z prací (8) a (9)



IM – infarkt myokardu; BMS – holý kovový stent; DES – lékový kovový stent; BA – balonková angioplastika

déle než 2–3 roky, alespoň v to všichni doufáme. Naše znalosti dlouhodobého osudu pacientů po implantaci stentu jsou však dosti omezené. Zajímavá data poskytují 2 práce:

- dlouhodobé sledování pacientů ve studii SIRTAX 10 let po implantaci DES 1. generace (tedy Cypher nebo Taxus) (8),
- dlouhodobé sledování pacientů po primární PCI pro STEMI rozdělené na pacienty s PCI pouze pomocí balonku a na pacienty s implantovaným kovovým stentem (holým nebo lékovým) (9).

Výběr z výsledků těchto dvou prací je shrnut v obrázku 1. Je patrné, že výskyt infarktu nebo revaskularizace v povodí intervenované tepny po 1 roce od výkonu roste v případě stentů prakticky lineárně na rozdíl od pacientů bez implantace stentu, kde od cca 5. roku po intervenci roste již výrazně pomaleji. Vysvětlením tohoto rozdílu může být právě přítomnost permanentního kovového stentu – existuje mnoho prací prokazujících výskyt pozdní malapozice, navíc malapozice může vzniknout i pozdě, kdy mechanismem je často neoateroskleróza.

## Jsou výsledky BRS dramaticky špatné?

Na současné výsledky první generace BRS lze pohlížet ze dvou úhlů – negativem je jistě jasně vyšší výskyt trombózy ve stentu Absorb, pozitivně lze vnímat vcelku vysokou procedurální úspěšnost a absenci dramatických komplikací. Mechanické vlastnosti tohoto stentu jsou v laboratoři jistě horší než u stentů kovových, ale klinické zkušenosti jsou vcelku povzbuzivé – fraktury jsou vzácné, stenty nekolabují. Při hodnocení celkové mortality nenalezly studie ABSORB II ani AIDA žádný rozdíl.

## Lze očekávat zlepšení výsledků vstřebatelných stentů?

- Vstřebatelné stenty vyžadují odlišnou techniku výkonu se zvláštním důrazem na:

- Predilataci zajišťující optimální přípravu tepny.
- Správný výběr velikosti – příliš malé tepny mají pokrytou příliš velkou část lumen vláknů stentu a toto vede k vyššímu výskytu časných trombóz; naopak tepna větší než 4 mm nutně vede k malapozici BRS, což se často projevuje jako pozdní trombóza.
- Postdilataci vysokým tlakem, která vede k optimální expanzi stentu s výsledným velkým průsvitem ve stentu a také k jistému vtlačení vláken BRS do stěny tepny a tedy snížení turbulence za vláknů stentu, která je trombogenní.
- Intravaskulární zobrazení nejčastěji pomocí optické koherenční tomografie může pomoci s výběrem správné velikosti stentu a k potvrzení optimálního morfologického výsledku výkonu.

Dokonalá technika implantace byla v některých post-hoc analýzách spojena s lepšími klinickými výsledky, ale ve studii AIDA tomu tak nebylo, a tak musíme počkat na výsledky studií jako Absorb IV a Compare-Absorb, které tuto optimální techniku studují prospektivně (10, 11).

- Vývoj vstřebatelných stentů pokračuje a na podzim roku 2017 je pro klinické použití v EU schválen polymerový BRS DESolve (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, US) (12, 13), polymerový BRS Fantom (REVA Medical, San Diego, US) (Frey, EuroPCR 2016) a kovový BRS Magmaris (Biotronic AG, Bulach, Switzerland) (14–18). Nejméně 10 dalších rozdílných designů BRS je předmětem pre-

klinického výzkumu. Zavádění nové technologie metalického BRS do klinické praxe se snaží strukturovat poziční článek publikovaný v časopise EuroIntervention (19). Můžeme očekávat tato zlepšení:

- Kratší dobu resorpce – např. již dostupný stent Magmaris se vstřebává do 12 měsíců.
- Tenčí vlákna stentů – několik stentů ve vývoji má velikost vláken již podobnou současným kovovým DES, tedy mezi 80 a 100 mikrometry.
- Lepší mechanické vlastnosti s možností rychlé implantace (a tedy kratší doby ischemie), minimálním rizikem fraktur a také s možností postdilatace většími balonky.
- Zlepšení viditelnosti při angiografii – např. již dostupný stent Fantom je vyroben z desaminotyrosinového polykarbonátu a je dobře viditelný pod RTG zářením.
- Menší trombogenicitu – slitiny magnézia mají v laboratorních podmínkách menší adheenci krevních destiček (20).

## Může být „normální“ koronární tepna pro pacienta v budoucnosti výhodná?

- Obvyklé doporučení medikace po implantaci každého permanentního kovového stentu zahrnuje slova „aspirin trvale“. Toto ovšem vede ke zvýšení rizika krvácení a způsobuje pacientům i jiné obtíže, například při potřebě jiné, nekardiální operace i mnoho let po PCI. Vysadit před operací aspirin a riskovat trombózu ve stentu i mnoho let po jeho implantaci nebo operovat bez vysazení aspirinu a riskovat krvácení v perioperačním období? O co jednodušší by bylo rozhodování po kompletní resorpci stentu – prostě se na 1–2 týdny podávání aspirinu přerušit.
- Můžeme ale spekulovat i dále – objevují se nové léky, které velmi výrazně snižují hladinu LDL cholesterolu. Snížení je tak výrazné, že nás opravňuje přemýšlet nad regresí aterosklerózy. A nemohlo by být výhodnější pro naše nyní mladé pacienty nemít svou věčitou tepnu permanentně vyztuženou kovovým stentem, aby mohla v budoucnosti opět zvětšit svou velikost procesem zvaným pozitivní remodelace? Ano, jsou to spekulace, ale pomyslíme-li na rychlý rozvoj medicíny za posledních 20 let, pak to jistě není nepředstavitelné.

■ Blíží se okamžik, kdy na zobrazení koronárních tepen nebudeme potřebovat invazivní zákrok, ale prostě použijeme výpočetní tomografii – koneckonců stejně jako u tepen ve všech ostatních povodích. A v tomto okamžiku bude přítomnost permanentního kovového stentu nevýhodou, neboť kovové struktury velmi ztěžují hodnocení lumen touto metodou. Podobně to v ještě delší perspektivě může platit pro magnetickou rezonanci.

## Potřebujeme na všechno v současné medicíně randomizované mortalitní studie?

Operace zaníceného slepého střeva nikdy nebyla prospektivně testována ve dvojité slepé placebem kontrolované mortalitní studii – a přesto nepochybujeme o prospěšnosti apendektomie. Jaká data tedy potřebujeme, aby se používání vstřebatelných koronárních stentů mohlo stát rutinní? Dle mého soudu je nutné prokázat, že klinické a současně i angiografické výsledky v okamžiku kompletní resorpce vstřebatelného stentu nejsou horší než

při použití standardního kovového lékového stentu (tedy průkaz non-inferiority). Informace o prospěšnosti každé jednotlivé BRS technologie bude možno získat až po velmi dlouhé době – tedy v okamžiku, kdy je pravděpodobně již tato technologie zastaralá a nahrazená modernějšími stenty.

### ***Závěrem si dovolím shrnout svůj osobní současný pohled na technologii vstřebatelných stentů.***

- Vstřebatelné stenty by v současnosti neměly být používány v rutinní klinické praxi, neboť existují pochybnosti o jejich bezpečnosti. Při spíše výjimečném použití by operátor měl znát optimální techniku výkonu a dle mého soudu by měl zvážit použití intravaskulárních zobrazovacích metod.
- Další výzkum nových, vylepšených vstřebatelných stentů je velmi žádoucí, neboť permanentní kovové lékové stenty nejsou dokonalé a existuje potřeba zlepšit dlouhodobé výsledky.
- Lze reálně očekávat zlepšení výsledků vstřebatelných stentů v horizontu několika let – data získaná s BRS Absorb budou použita ke

zlepšení techniky výkonu a vývoj technologií pokračuje na mnoha frontách.

- Přítomnost permanentní kovové výztuhy ve věnitě tepně má potenciální nevýhody – například nutnost trvalého užívání antiagregační terapie, omezenou možnost pozitivní remodelace tepny a horší hodnocení průsvitu tepny pomocí výpočetní tomografie.
- Rozšíření vstřebatelných stentů do rutinní klinické praxe můžeme znovu zvážit, až se podaří prokázat bezpečnost a efektivitu srovnatelnou s permanentními kovovými lékovými stenty v okamžiku kompletní resorpce stentu.

Každá přelomová technologie se na začátku potýká s „dětskými nemocemi“. Pro příklad nemusíme chodit daleko – lékové stenty byly před 10 lety předmětem kritiky pro vyšší výskyt trombóz ve stentu, ale po vylepšení vlastností lékových stentů je nyní bezpečně a rutinně používáme. Doufám, že za 10 let budeme podobně rutinně a bezpečně používat koronární stenty, které „odvedou svou práci a poté zmizí“.

## LITERATURA

1. 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).
2. Kocka V, Tousek P, Widimsky P. Absorb bioresorbable stents for the treatment of coronary artery disease. *Expert Rev Med Devices.* 2015; 12(5): 545–557.
3. Tenekcioglu E, Farooq V, Bourantas CV, Silva RC, Onuma Y, Yilmaz M, et al. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16: 38.
4. Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, Stone GW. Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Revascularization. *Circulation.* 2016; 134(2): 168–182.
5. Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, Tenekcioglu E, Virmani R, Kleiman NS, et al. Bioresorbable Scaffold: The Emerging Reality and Future Directions. *Circ Res.* 2017; 120(8): 1341–1352.
6. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2016; 388(10059): 2479–2491.
7. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ II, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med.* 2017; 376(24): 2319–2328.
8. Yamaji K, Raber L, Zanchin T, Spitzer E, Zanchin C, Pilgrim T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) VERY LATE trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(45): 3386–3395.
9. Brodie BR, Pokharel Y, Garg A, Kissling G, Hansen C, Milks

- S, et al. Very late hazard with stenting versus balloon angioplasty for ST-elevation myocardial infarction: a 16-year single-center experience. *J Interv Cardiol.* 2014; 27(1): 21–28.
10. Everaert B, Wykrzykowska JJ, Koolen J, van der Harst P, den Heijer P, Henriques JP, et al. Recommendations for the use of bioresorbable vascular scaffolds in percutaneous coronary interventions: 2017 revision. *Netherlands heart journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation.* 2017; 25(7–8): 419–428.
11. Puricel S, Cuculi F, Weissner M, Schmermund A, Jamshidi P, Nyffenegger T, et al. Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(8): 921–931.
12. Abizaid A, Costa RA, Schofer J, Ormiston J, Maeng M, Witzentichler B, 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; 9(6): 565–574.
13. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, 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(1): 89–99.
14. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Vermeersch P, et al. 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. *EuroIntervention.* 2016; 12(2): e160–166.

15. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, 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; 37(35): 2701–2709.
16. Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, von Birgelen C, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet.* 2016; 387(10013): 31–39.
17. Waksman R, Prati F, Bruining N, Haude M, Bose D, Kitabata H, et al. Serial observation of drug-eluting absorbable metal scaffold: multi-imaging modality assessment. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013; 6(6): 644–653.
18. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet.* 2013; 381(9869): 836–844.
19. Fajadet J, Haude M, Joner M, Koolen J, Lee M, Tolg R, et al. Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016. *EuroIntervention.* 2016; 12(7): 828–833.
20. Waksman R, Lipinski MJ, Acampado E, Cheng Q, Adams L, Torii S, et al. Comparison of Acute Thrombogenicity for Metallic and Polymeric Bioabsorbable Scaffolds: Magmaris Versus Absorb in a Porcine Arteriovenous Shunt Model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017; 10(8).