

# Biodegradabilní stenty: nejistá budoucnost

**Michael Želízko**

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Zavedení koronárních stentů v roce 1986 změnilo praxi intervenční kardiologie od svého vzniku v roce 1977. Další vývoj vedl k metalickým lékovým stentům (DES) se zlepšenými mechanickými vlastnostmi, sníženou tloušťkou tzv. strutu stentu s využitím odbouratelného polymeru či bezpolymerového, abluminálně uvolňovaného léčiva. Nutnost celoživotního ponechání stentu vyvolala zájem o biologicky odbouratelnou technologii. Tyto biodegradabilní cévní opory, vyrobené z polymerů nebo kovových slitin s lékovým krytím, slouží jako dočasná mechanická opora, která je po ukončení přirozeného hojení cévy degradována a postupně vstřebávána. Vývoj této technologie byl pomalý a do klinických studií bylo zařazeno několik typů biologicky odbouratelných stentů. Článek uvádí přehled problematiky včetně rozboru příčin, které vedou k horším klinickým výsledkům ve srovnání s metalickými stenty s nejistou budoucností.

**Klíčová slova:** koronární stenty, lékové stenty, biodegradabilní cévní stenty.

## Biodegradable stents: an uncertain future

The introduction of coronary stents in 1986 change the practice of interventional cardiology since its inception in 1977. Further development lead to metallic drug eluting stents (DES) with improving mechanical properties, decreasing strut thickness and introducing degradable polymer or nonpolymer, abluminal drug coating. Leaving metallic support lifelong have generated interest towards biodegradable technology. These temporary biodegradable vascular supports, made of polymers or metal alloys with a drug coating, have the potential to scaffold the artery to allow natural healing, and then biodegrade. The development of this technology has been slow, several biodegradable stents have entered into clinical trials. This article will review the status of biodegradable stents with an analysis of the causes that lead to worse clinical outcomes with uncertain future as compared to metallic stents.

**Key words:** coronary stents, drug eluting stents, biodegradable vascular scaffolds.

## Technologický vývoj PCI

Za 40 let od první balonkové dilatace zúžené koronární tepny prošel vývoj perkutánních koronárních intervencí (PCI) rozsáhlým vývojem technologie. Balonková dilatace koronárních stenóz byla zatížena omezenou technickou úspěšností výkonu (navzdory selekci izolovaných nekomplexních stenóz – tzv. lézí typu A nebo B1), časnou rekurencí klinických symptomů (klinická restenóza kolem 30 %, angiograficky až 50 %, podmíněná zejména časným elastickým recoilem dilatovaného segmentu) a nezanedbatelným výskytem periprocedurálních komplikací (nekontrolované disekce s rizikem nepredikovatelného uzávěru dilatované tepny).

Mechanickým řešením těchto problémů bylo postupné zavedení koronárních stentů v 90. letech, které byly schopny po implantaci zabránit časnému recoilu a v případě komplikací ošetřit disekci tepny a udržet její průchodnost. Achillovou patou prvních implantací byla akutní trombóza stentu: teprve poznatky IVUS studií odkryly omezení tehdejší techniky implantací stentů a zavedení vysokotlaké implantace (studie BENESTENT IV) společně s duální antiagregační terapií snížilo toto riziko pod 1 %. Technologický vývoj stentů pak přinesl nové materiály (chirurgická ocel byla postupně nahrazena chom-kobaltovými slitinami) a společně se sníženou tloušťkou strutů stentu se zlepšily

mechanické vlastnosti stentů (vyšší ohebnost, dostatečná radiální síla a dobrá přizpůsobitelnost přirozenému vinutí). Došlo k rychlé expanzi klinických indikací PCI na akutní koronární syndromy a anatomicky směrem k více komplexním lézím a mnohočetnému poškození věnčitých tepen. Technika implantací stentů koncem 90. let tak umožňovala revaskularizovat pomocí PCI více nemocných nežli pomocí CABG.

Zásadním limitem implantací metalických stentů (tzv. bare metal stenty – BMS) byl výskyt restenózy podmíněné proliferací buněk hladkých svalových vláken medie jako reakce na implantovaný materiál. Zavedení tzv. „lékových stentů“ (Drug Eluting Stents – DES) vedlo

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michael Želízko, CSc., michael.zelizko@ikem.cz

Klinika kardiologie IKEM, oddělení intervenční kardiologie, Vídeňská 1 958/9, 140 21 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2017; 16(3): 110–112

Článek přijat redakcí: 21. 9. 2017

Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2017

k praktické eliminaci klinické restenózy, první lékové stenty (Cyher využívající sirolimus a Taxus využívající paclitaxel) vykazovaly minimální (až nulové) riziko restenózy, nicméně objevilo se riziko pozdní a velmi pozdní trombózy stentu (studie BASKET-late). Na vině bylo více faktorů: příliš agresivní dávka léku (Cypher), méně vhodný typ léku (Taxus) i technika výkonu (tzv. geographic miss – na rozdíl od BMS bylo doporučováno v případě použití DES překrýt lézi tzv. od zdravého do zdravého segmentu tepny o cca 5 mm na každé straně). Studie s IVUS a později i OCT prokázaly, že v případě pozdní trombózy DES je často na vině špatná technika implantace (tzv. undersizing, nedostatečná apozice stentu zejména u bifurkačních či těžce kalcifikovaných lézí). Další vývoj DES si vzal ponaučení – uplatnily se slitiny kobalt-chrom či platina-chrom, tloušťka strutů stentu se dále snižovala až na současných 50–80 µm, trvalý polymer (který byl obviňován u první generace stentů z opožděné zánětlivé reakce a byl mu přičítán podíl na pozdní či velmi pozdní trombóze stentu) byl nahrazen biodegradabilním polymerem nebo bezpolymerovou aplikací léku, byla optimalizována dávka a kinetika uvolňovaného léku ze stentu, jsou užívány léky ze skupiny tzv. mTOR inhibitorů (sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, novolimus) nanášené na stent abluminálně. Technologická zlepšení postupně vedla k tomu, že v současnosti jsou BMS ve všech indikacích zcela nahrazeny DES, doba duální antiagregační terapie po implantaci DES je standardně 6 měsíců, u řady stentů může být individuálně zkrácena na 3, případně až 1 měsíc.

## Resorbovatelné cévní stenty (Bioresorbable Vascular Scaffolds – BVS)

Základním cílem resorbovatelných stentů (*správně resorbovatelných cévních výstuh – vzhledem k jejich dočasné funkci výztuhy nejsou v literatuře označovány jako stenty, nicméně v dalším textu si dovořím termín stent používat*) je zajištění dostatečné radiální síly po implantaci na přechodnou dobu (eliminace recoilu bezprostředně po implantaci stentu) společně s aplikací antiproliferativního léku k zabránění restenózy. Po této době (za 6–12 měsíců) již dochází k pozitivní remodelaci tepny a mělo by dojít k resorpci materiálu stentu a v intervenovaném segmentu koronární tepny k obnově normální cévní reakti-

vity (schopnosti vazodilatace). V případě potřeby našíť bypassu by tak stent mechanicky nebránil takovému postupu.

### Igaki-Tamai BVS (1)

První implantovaný resorbovatelný „stent“ byl Igaki-Tamai již v roce 1998, jednalo se o nelékový stent vytvořený z polymeru kyseliny mléčné (poly-L-laktátová kyselina, PLLA, podléhající hydrolyze, laktát je metabolizován v Krebsově cyklu na vodu a oxid uhličitý). Vysoké procento reintervencí (16 % v prvním roce, 18 % za 5 let a 28 % za 10 let) a tloušťka instrumentária (vodící cévka 8F, tloušťka strutu stentu 170 µm, samoexpandabilní typ s postdilatací) vedlo k zastavení vývoje koronární varianty (pro periferní použití byl stent dodáván pod názvem REMEDY).

### Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (Absorb BVS™)

Nejvíce dat a zkušeností je se systémem Absorb BVS™. Jeho první verze (PLLA tělo stentu, tloušťka strutu 150 µm, polymer poly-D,L-laktátová kyselina, everolimus) měla nedostatečnou radiální sílu (pozdní ztráta lumina – tzv. late lumen loss – LLL = 0,44 mm díky kolapsu stentu, nikoliv neointimální proliferaci), což vedlo ke změně konfigurace stentu (2).

Druhá generace byla testována na 101 nemocných ve studii ABSORB cohort B: IVUS data prokázala vyšší radiální sílu, LLL = 0,27 mm, OCT data za 5 let od implantace prokázaly kompletní resorpci stentu). Je zajímavé, že na základě jediné, nerandomizované, prospektivní studie získal Absorb BVS™ (a později i jiné BVS) formální povolení k použití v EU (tzv. CE značka). Dále pokračoval sběr dat v rámci tzv. GHOST-EU registru (3), který zahrnul 1189 nemocných z 10 evropských center. Incidence kombinovaného endpointu úmrtí, infarktu myokardu či nutnosti opakované revaskularizace intervenované léze byla 4,4 % za 6 měsíců, přičemž vyšší byl zejména podíl trombózy implantovaného stentu – v 6. měsíci dosáhl 2,1 %.

### Randomizované studie se stentem Absorb BVS™

Celkem bylo provedeno 5 randomizovaných studií, srovnávajících Absorb BVS™ (PLLA, tloušťka strutu 150 µm, účinná látka everolimus) a DES řady XIENCE (chromkobaltový stent Multilink vision, tloušťka strutu 81 µm, trvalý polymer, vylučující everolimus).

- ABSORB II randomizováno 501 nemocných (4). Ve skupině BVS byl významně nižší akutní zisk lumen (acute lumen gain) po implantaci (1,15 vs. 1,46 mm ve prospěch DES), klinický výskyt nežádoucích příhod MACE horší pro BVS (5 % vs. 3 % za 1 rok, 7,6 % vs. 4,3 % ve 2 letech). Výsledky po 3 letech (5) byly pro BVS negativní jak v parametru cévní reaktivity (angiografické hodnocení vazodilatace po intrakoronárním podání nitroglycerinu +0,047 vs. +0,056 mm ve prospěch DES), tak v parametru LLL (0,37 vs. 0,27 mm ve prospěch DES).
- ABSORB China (6): randomizováno 480 nemocných 2:1, primární endpoint (12 měsíců) in segment late loss 0,19 mm pro BVS vs. 0,13 mm pro DES, trombóza stentu 0,4 % vs. 0 %, p = ns.
- ABSORB Japan (7): randomizováno 400 nemocných 2:1, primární endpoint (13 měsíců) selhání intervenované léze (Target Lesion Failure – TLF) byl 4,2 % vs. 3,8 %, p = ns.
- ABSORB TROFI II: implantace BVS vs. DES 1:1 u nemocných se STEMI (randomizováno pouze 10 % vhodných pacientů), primární endpoint (6 měsíců) definován jako tzv. „healing score“ (OCT nález malapozice strutu či defektu, ačkoliv tento parametr nebyl nikdy klinicky validován), hodnoty 1,74 vs. 2,8, p = ns, LLL = 0,20 vs. 0,08 mm ve prospěch DES, MACE 1,1 % vs. 0 % ve prospěch DES.
- ABSORB III (8): randomizováno celkem 2008 nemocných 2:1. Primární endpoint TLF v 1 roce 7,8 % BVS vs. 5,7 % DES (p = 0,007). Numericky horší pro BVS byly všechny následující parametry: mortalita (1,1 vs. 0,4 %), infarkt myokardu (6,9 % vs. 5,6 %), trombóza stentu (1,5 vs. 0,7 %). Při další analýze bylo prokázáno, že významně horší výsledky pro Absorb BVS™ byly zejména u tepen menšího kalibru (< 2,25 mm). Po 2 letech od implantace byl výskyt TLF 10,9 % vs. 7,8 %, IM 7,3 vs. 4,9 %, výskyt trombózy stentu pak 1,9 % vs. 0,8 % pro BVS vs. DES (9).
- ABSORB IV: studie měla zahrnout 2610 nemocných 1:1 s cílem sloučené analýzy společně s daty ze studie ABSORB III. Nábor nemocných do studie byl předčasně ukončen v červenci 2017. Hlavním smyslem studie bylo ověřit, zda precizní technická implantace s rutinní vysokotlakou postdilatací a použitím OCT povede ke snížení rizika trombózy BVS (10).

## DESolve® stent (11)

Jedná se o resorbovatelný stent na bázi PLLA (doba resorpce 1–2 roky), jako antiproliferativní lék je použit novolimus uvolňovaný z biodegradabilního polymeru (doba resorpce 6–9 měsíců). První implantace proběhly v rámci DESolve First – in-man Trial u optimálních lézí. Pozdější větší studie DESolve NX trial (n = 126) prokázala za 6 měsíců hodnotu LLL = 0,25 mm (za 18 měsíců 0,32 mm) a výskyt MACE 3,3 % (za 24 měsíců 7,4%), průměrnou tloušťku neointimy 100 µm (obdobné hodnoty jako po implantaci DES) a nízké procento nepokrytých strutů (1,2%). Novější systém DESolve Cx snížil tloušťku strutu na 120 µm.

## BVS na bázi slitiny hořčíku – stent MAGMARIS (Biotronik)

Jde o technologii slitin na bázi hořčíku s pozvolným odbouráváním na anorganické soli, která v první variantě AMS-1 (Absorbable Magnesium Stent, tloušťka strutu 165 µm) trpěla příliš rychlým odbouráváním s vysokým rizikem restenózy a nutností opakované revaskularizace – za 12 měsíců to bylo 45 %. Technologické modifikace vedly přes typy AMS-2 až ke konceptu DREAMS (Drug Eluting AMS), který již obsahoval antiproliferativní léčivo – v první generaci Paclitaxel (DREAMS 1G, registr BIOSOLVE I), později nahrazen sirolimem (DREAMS 2G). Tento BVS s komerčním označením Magmaris předpokládá resorpci do 12 měsíců od implantace.

Studie BIOSOLVE II byla multicentrickým registrem, 123 pacientů, de novo léze maximálně ve 2 povodích. Primární cílový ukazatel – pozdní ztráta lumen v 6 měsících (LLL) = 0,27 mm, klinické ukazatele: TLF = 3,3 % za 6 měsíců, 3,4 % za 1 rok a 5,9 % za 2 roky, trombóza stentu 0 % (12).

## LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. 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. *EuroIntervention* 2015; 10: 1144–53.
4. 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

## Současné postavení BVS

Primární myšlenka BVS je jistě správná, stent jako mechanická opora tepny má funkci dočasnou, v případě trvalého ponechání může být spojeno s pozdními či velmi pozdními problémy typu fraktury stentu (mechanická odolnost stentů je výrobci pečlivě testována) či neoaterosklerózy. Proč dopadl Absorb BVS™ (a analogicky lze usuzovat i na ostatní BVS na bázi PLLA) špatně ve srovnání s DES? Důvodů je několik:

- První generace BVS byla srovnávána s moderní (i když ne nejmodernější dostupnou) druhou generací DES, a „prohrála“ ve všech parametrech. Klinicky nejdůležitější a pro nemocného s významným dopadem je zejména vysoké riziko pozdní trombózy stentu srovnatelná s některými DES I. generace.
- Příčiny trombózy BVS lze spatřovat zejména ve velké tloušťce stentu – 150 µm odpovídá první generaci DES (zatímco dnes dostupné DES mají tloušťku strutu poloviční a daleko lepší mechanické vlastnosti), studie s OCT pak ukázaly na nedostatečnou apozici strutů BVS a přítomnost trombů jako možnou příčinu velmi pozdní trombózy BVS.
- Nejasná je doba duální antiagregační léčby po implantaci BVS. Potřeba duální antiagregační léčby po DES směřuje spíše ke kratší době (standardně 6 měsíců s individuálním snížením na 1–3 nebo prodloužením na 12 měsíců). Vzhledem k dlouhému procesu resorpce BVS (doba resorpce u stentu Absorb BVS™ je udávána až 3 roky od implantace) by případné prodloužení podávání DATP vedlo k vyššímu výskytu krvácivých komplikací.
- Pro implantaci BVS existuje řada technických omezení: portfolio BVS je omezené velikostně (referenční diametr tepny

≥ 2,5 mm a ≤ 3,75 mm, délka léze ≤ 24 mm), selektovány tak byly relativně jednoduché léze, BVS jsou nevhodné pro implantace do kalcifikovaných, extrémně vinutých či bifurkačních lézí, kde je riziko mechanické desintegrace BVS (výsledky u komplexních lézí by byly jistě významně horší).

V důsledku výše uvedených skutečností byl dne 31. května 2017 firmou ABBOTT stent Absorb BVS™ i novější varianta Absorb GT1 BVS stažen z klinického použití s výjimkou probíhajících studií a registrů. Dne 14. září 2017 pak zastavila firma ABBOTT veškerý prodej BVS celosvětově, jedním z odůvodnění firmy byl i pokles prodeje BVS a vyšší výrobní náklady nežli tržní cena produktu.

## Závěr

BVS první generace nesplnila očekávání, mají významně horší mechanické vlastnosti, vyžadují složitější techniku vlastní implantace (adekvátní sizing, agresivní příprava léze, postdilatace, kontroly apozice a expanze pomocí OCT navíc významně zvyšují cenu PCI), nejsou vhodné do komplikovaných lézí a mají horší klinické výsledky nežli stávající generace moderních DES. Lze očekávat, že výrobci se za této situace od dalšího technologického i klinického vývoje odkloní. Přesto, pro některé nemocné, je koncept BVS správný – zejména u mladších nemocných s akutními koronárními syndromy a izolovanými lézemi, kde převažují lipidové a fibrózní pláty, je trvalá absence metalického stentu výhodná. Obávám se však, že žádná klinická studie nebude schopná potenciální budoucí (za 5 a více let od intervence) klinický benefit prokázat, přestože nejméně 7 konceptů BVS pokračuje v klinických zkouškách.

- analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 43–54.
5. Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, 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: 2479–91.
  6. 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: 2298–309.
  7. 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: 3332–42.
  8. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J*

*Med* 2015; 373: 1905–15.

9. Ellis SG, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with coronary artery disease: ABSORB III trial 2-year results. Presented at: ACC 2017; March 18, 2017, Washington, DC.
10. Absorb IV Randomized Controlled Trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02173379>
11. 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): 565–74.
12. Haude M, Ince H, Kische S et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention*. 2017 Jul 20; 13(4): 432–439.