

Integrity – nová sinusoidní technologie koronárního stentu

Roman Štípal, Jiří Ostřanský, David Richter, Marcela Škvařilová, David Vindiš

I. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc

Kontinuální sinusoidní technologie je výsledkem více než desetiletého výzkumu a vývoje. Tato technologie je aplikována u stentu Integrity, který ve srovnání s předchozím systémem Driver Sprint i s některými konkurenty vykazuje lepší flexibilitu, schopnost dopravení do léze, přizpůsobivost, radiální sílu a manipulovatelnost. Integrity systém je použit jak u standardních, tak u drug eluting stentů.

Klíčová slova: kobalt-chromová slitina, sinusoidní technologie, bare metal stent, drug eluting stent.

Integrity – a new sinusoid coronary stent technology

Continuous sinusoid technology is the result of more than 10 years of research and development. This technology is applied by Integrity stent which demonstrates better flexibility, deliverability, conformity, radial strength and trackability in comparison with previous Driver Sprint system and some other competitors. Integrity system is used by standard as well as by drug eluting stents.

Key words: cobalt-chromium alloy, sinusoid technology, bare metal stent, drug eluting stent.

Interv Akut Kardiol 2012; 11(5–6): 183–186

Koronární stenty představují standardní způsob ošetření tepny při koronárních intervencích. Problémem zůstává in-stent restenóza, případně trombóza stentu. Původní stenty řezané laserem z kovové trubičky (slotted tube) mají velkou radiální sílu, ale malou flexibilitu. Prstencové stenty (coil stents) mají širší struty s většími štěrbinami s velkou flexibilitou, ale malou radiální silou a osovou stabilitou. Dalším typem byly stenty tvořené mřížkou z vinutých drátů (tubular mesh). Novější stavebnicové stenty (modular stents) jsou tvořeny sekvencí kroužků nebo korunek vázaných tavěnými spoji nebo spojovacími strutami s vyváženou flexibilitou, apozicí a vyztužením tepny (1). Novější možnost představuje kontinuální sinusoidní technologie stentu firmy Medtronic (2).

Kontinuální sinusoidní technologie stentu

Konvenční stenty mají střídající se rovinné ohyby s relativně rigidními segmenty umožňující ohyb pouze v jednotlivých bodech v průběhu stentu. Naopak spirální struktura u kontinuální sinusoidní technologie umožňuje kontinuální flexi (obrázek 1). Kontinuální flexe zajišťuje snadnější přístup do distálních vinutých tepen a lepší manipulaci v nich. Stent je vyroben z jednoho vlákna drátu a kromě flexibility také zaručuje u obtížných vinutých lézí adekvátní radiální sílu a apozici s omezením vzniku štěrbin mezi strutami.

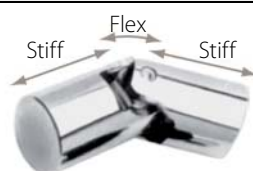
Kobalt-chromová slitina

Tradičně byla k výrobě stentů používána nerez ocel pro její rezistenci ke korozi a malý recoil. Alternativní materiály nové generace stentů

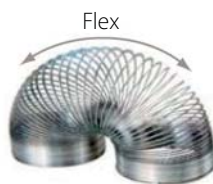
využívají slitin na bázi platiny, nitanolu a kobaltu. Kobalt-chrom umožňuje snížení tloušťky strutů. Tloušťka strutů u stentu Integrity je (stejně jako u předchůdce Driver Sprint) 91 μm . Obecně platí, že díky tenčím strutům je zavedení stentu snadnější, výsledek výkonu je lepší s nižším výskytem restenóz (3, 4, 5). Vzhledem k vyšší denzitě kobalt-chromu je i přes tenčí struty zachována

dobrá radioopacita. Stenty na bázi kobaltové slitiny prokazují větší trvanlivost a odolnost proti fraktuře. U stentů řezaných z trubičky se struty s čtvercovým průřezem se napětí koncentruje na konce strutů, zatímco u kobaltových stentů s cirkulárním průřezem je zvýšená odolnost proti fraktuře dána rovnoměrným rozložením napětí na struty vzhledem k chybění jejich ostrých

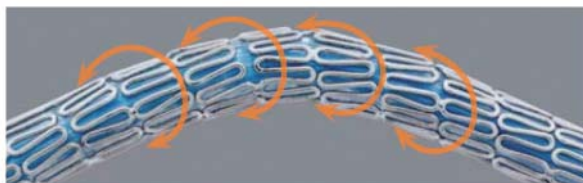
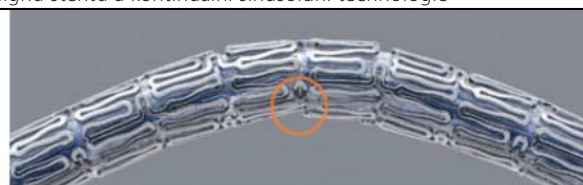
Obrázek 1. Srovnání klasického designu stentu a kontinuální sinusoidní technologie



Oddělené tuhé a flexibilní elementy omezují rozsah pohybu



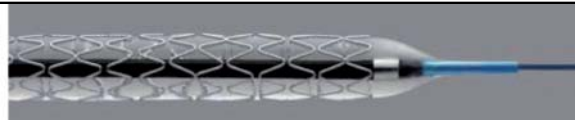
Sinusoidní technologie zajišťuje kontinuální flexi



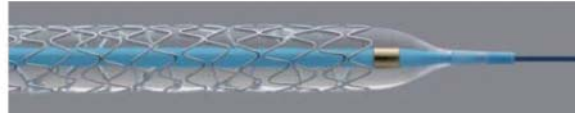
Obrázek 2. Design stentu Driver Sprint a Integrity

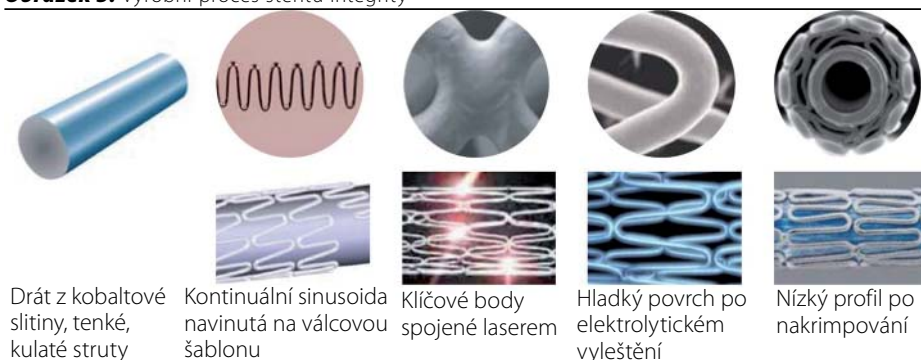


Stavebnicový design stentu Driver Sprint



Kontinuální sinusoidní design stentu Integrity



Obrázek 3. Výrobní proces stentu Integrity

okrajů. Přidání kobaltu umožňuje ve srovnání s ostatními slitinami větší radiální sílu, biokompatibilitu a rezistenci ke korozi. Zatímco např. platinové slitiny nemají implantační historii, slitiny na bázi kobaltu jsou klinicky používány přibližně 30 let s prokázanou biokompatibilitou u lidí (6). U systému Integrity (jak u bare metal, tak u drug eluting stentů) je použita stejná kobalt-chromová slitina jako u osvědčených stentů Driver Sprint.

Integrity bare metal stent (BMS)

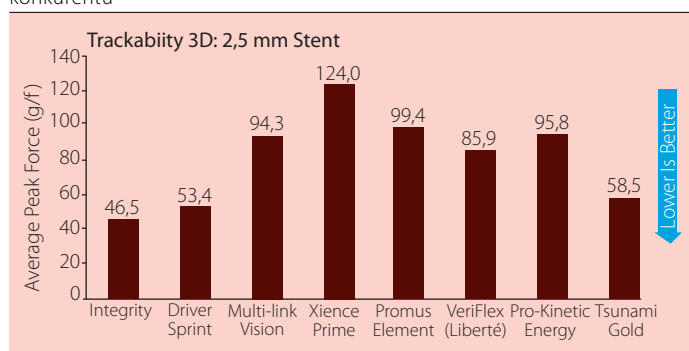
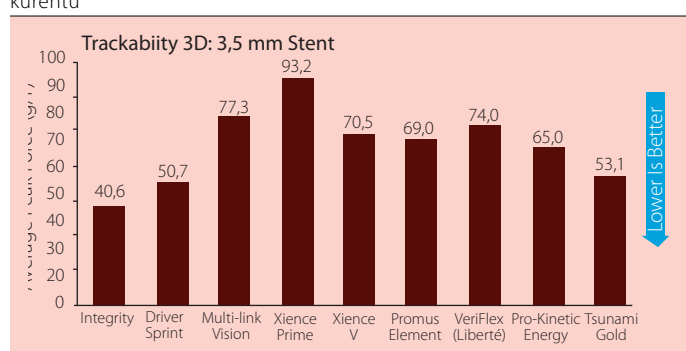
Slitina stentu je složena z 35 % kobaltu, 35 % niklu, 20 % chromu a 10 % molybdenu. Přidání molybdenu zlepšuje radioopacitu ve srovnání s nerez ocelí. Ve srovnání se stentem Driver Sprint se stavebnicovým designem zlepšuje kontinuální sinusoidní systém stentu Integrity mechanické vlastnosti a celkovou použitelnost (obrázek 2). Kontinuální sinusoida zajišťuje stejné vlastnosti po celé délce stentu. Vybrané korunky stentů jsou svařeny laserem. Finální stent je následně žíhán a elektrolyticky vyleštěn, poté krimpován na balonový katétr delivery systému (obrázek 3). MicroTrac delivery systém je konstruován na bázi systému Driver Sprint s použitím měkčího materiálu balonu a měkčího třívrstvého lumen vodícího drátu se sníženým profilem. Tím je dosaženo menšího profilu shaftu v distálním a přechodovém segmentu a zvýšena délka hydrofilního

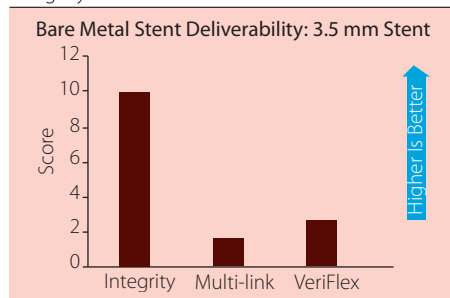
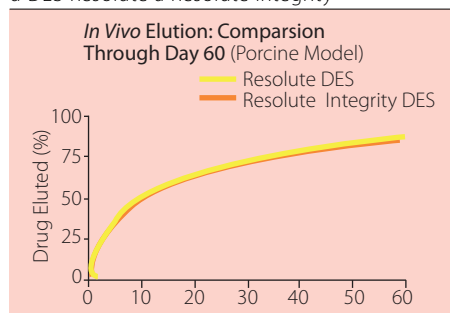
krytí s integrovaným zakončením. Distálně je profil shaftu dále redukován na 2,7 F (Driver Sprint má profil 3,0 F). Primárním cílem pro design stentu je zvýšení flexibility ke snadnějšímu zavedení bez omezení radiální síly, pokrytí léze a zajištění dobré radioopacity. Flexibilní stent by měl zachovat přirozené vinutí tepny. Přizpůsobivost (conformability) znamená schopnost stentu dosáhnout optimální apozice ve vinuté tepně bez jejího napřímení. Snížení přizpůsobivosti vede k napřímení tepny s vyšším výskytem závažných komplikací (7). Nedostatečná apozice zase zvyšuje riziko trombózy stentu (8). Stent Integrity vykazuje dle firemních údajů stejnoměrný kontakt mezi stentem a cévou vedoucí k velmi dobré deliverabilitě a přizpůsobivosti. Adekvátní pokrytí stěny tepny v kombinaci s přesným umístěním strutů proti stěně tepny je nezbytné pro komplexní úspěch intervence. Simulovaný testing metodou mikro-CT skenů prokázal u stentu Integrity lepší apozici ve srovnání s některými konkurenty (Pro-Kinetic Energy, VeriFlex Liberte, Promus Element, Multi-Link Vision a Xience Prime) (2, 9). Testy na zkušební lavici zase prokázaly zlepšení longitudinální flexibility a manipulovatelnosti (trackability). Integrity je lépe ovladatelný – ve srovnání s Pro-Kinetic Energy o 129%, s Multi-link Vision o 116%, s Liberte o 86% a s Tsunami Gold o 31 % (2) (obrázek 4, 5). V preklinickém testování byla 18 lékaři zaslepeně hodnocena schopnost dopravit stent do léze ve srovnání

s některými konkurenty s příznivým výsledkem pro stent Integrity (2) (obrázek 6). Vzhledem k tomu, že design stentu Integrity opakuje (a vylepšuje) design stentu Driver Sprint, jsou aspekty ovlivňující bezpečnost a klinický efekt Integrity obdobné a dají se aplikovat i na tento stent. Ve studii CLASS hodnotící single de novo léze u stabilní a nestabilní anginy pectoris byl výkon úspěšný v 98 %, za 6 měsíců byla četnost závažných kardiálních nežádoucích příhod (MACE) 12,4 %, in-stent restenóza 12,6 % a trombóza ve stentu 2 % (10). Ve studii Driver Registry se single de novo lézí a restenózou (bez restenózy ve stentu) byl výkon úspěšný v 98,3 %, za 180 dnů byla četnost MACE 5,7 %, restenóza 15,7 % bez zaznamenané trombózy ve stentu (11). Ve studii Endeavor II u single de novo léze byl výskyt MACE za 5 let 24,6 %, trombóza ve stentu se vyskytla v 1,7 % (12).

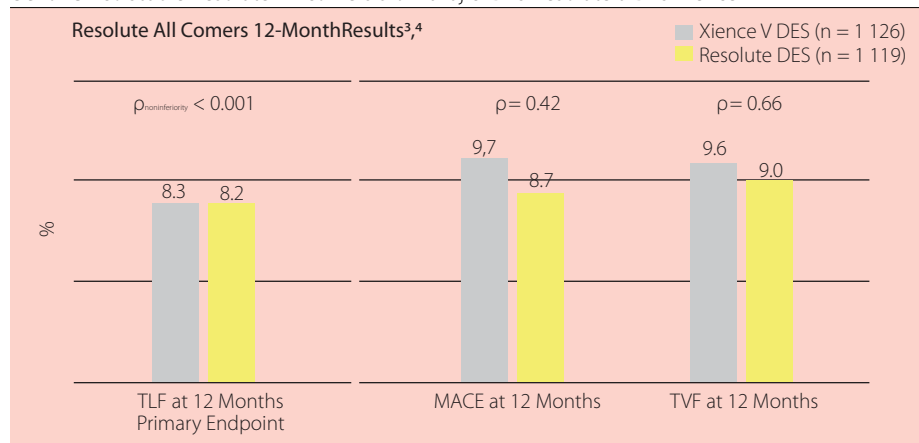
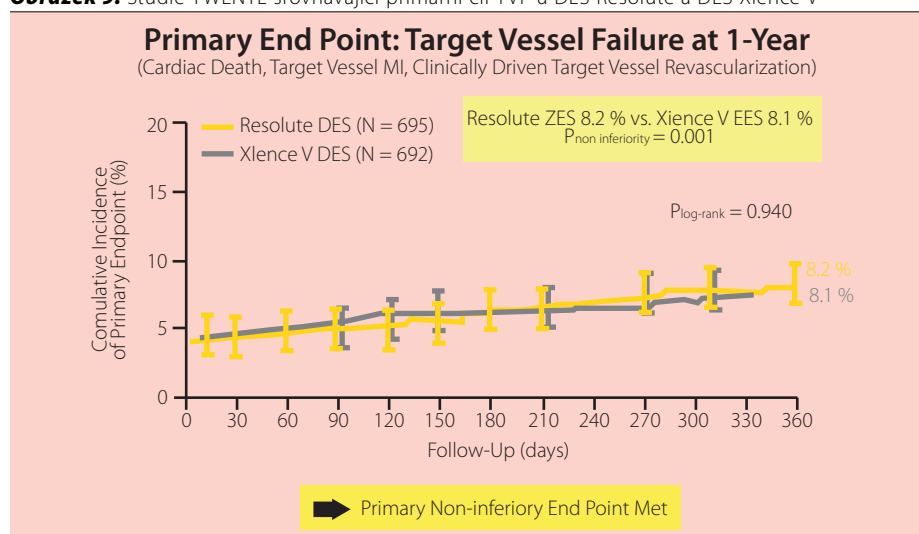
Resolute Integrity drug eluting stent (DES)

Resolute DES je nástupce stentu Endeavor. Stent Resolute vylučuje stejný lék jako Endeavor, který byl vyhodnocen jako horší než stent I. generace uvolňující sirolimus (13). Hlavní problém byl, že Endeavor vylučoval lék díky fosforylcholinovému (PC) polymeru velmi rychle. Endeavor Resolute má zcela nový biokompatibilní polymer nazvaný BioLinx™ vykazující stejnou biokompatibilitu jako PC polymer, ale prodloužené, stejnoměrné uvolňování necytotoxického léku zotarolimu v cévní stěně. Polymer BioLinx představuje směs hydrofilních a hydrofobních prvků k zajištění optimálního účinku. Biokompatibilita a schopnost uvolňování léku byla potvrzena rozsáhlými preklinickými studiemi. Při uvolňování léku je zásadní rovnováha mezi dostatečným vylučováním první dny a prodlouženým vylučováním v určitém časovém úseku. U Resolute se zhruba 85 % léku uvolní do 60 dnů, ke kompletnímu uvolnění zotarolimu dojde do 180 dnů (14, 15). Samotným nosičem je klasický stent Driver na delivery systému Sprint. Nejnovější DES Resolute Integrity potom používá sinusoidní

Obrázek 4. Srovnání 3D manipulovatelnosti (trackability) Integrity a konkurentů**Obrázek 5.** Srovnání 3D manipulovatelnosti (trackability) Integrity a konkurentů

Obrázek 6. Srovnání schopnosti dopravení Integrity a konkurentů do léze**Obrázek 7.** In vivo totožné vylučování zotarolimu u DES Resolute a Resolute Integrity

systém stentu Integrity, použitý polymer je stejný jako u DES Resolute. Jako delivery systém je použit MicroTrac systém s charakteristikou viz Integrity BMS. Tloušťka potažení, plocha pokrytých buněk a plocha povrchu Resolute Integrity DES zajišťují stejné množství aktivní látky jako u DES Resolute. Vzhledem k naprosto totožnému uvolňování zotarolimu u stentu Resolute Integrity jako u stentu Resolute (obrázek 7) a výhodám systému Integrity, lze předpokládat obdobné výsledky srovnávacích studií jako u DES Resolute. Studie Resolute All Comers srovnávala skupinu „real world“ pacientů s chronickou ischemickou chorobou nebo s akutním koronárním syndromem včetně infarktů bez nebo s ST elevací. 2 292 pacientů bylo rozděleno 1:1 do skupiny léčené stentem vylučujícím zotarolimus (Resolute) a everolimus (Xience V). Většina pacientů byla komplikovaných s indikací „off label“. Primárním cílem bylo TLF (target lesion failure) definované jako ukazatel kombinovaný z kardiální smrti, infarktu myokardu v povodí intervenované tepny nebo z klinicky indikované revaskularizace cílové tepny za 12 měsíců. Výsledky byly u obou stentů obdobné – 8,2% u DES Resolute a 8,3% u DES Xience V (obrázek 8). Rovněž ostatní sledované parametry byly obdobné, studie se lišila jen ve výskytu trombóz ve stentu (1,2% u Resolute vs. 0,3% u Xience V, $p = 0,01$), ale tato skutečnost neovlivnila mortalitu ani výskyt infarktů. V angiografické substudii byly nálezy v obou skupinách obdobné (in-stent late loss 0,27 mm u Resolute a 0,19 mm u Xience V, $p = 0,08$) (16). Srovnatelnost obou DES následně potvrdila obdobná studie

Obrázek 8. Studie Resolute All comers srovnávající DES Resolute a DES Xience V**Obrázek 9.** Studie TWENTE srovnávající primární cíl TVF u DES Resolute a DES Xience V

TWENTE hodnotící případnou noninferioritu stentu Resolute ve srovnání s Xience V. Celkem 1 391 pacientů bylo rozděleno 1:1 do skupiny léčené stentem Resolute a Xience V. 52% pacientů mělo akutní koronární syndrom (nestabilní anginu pectoris nebo infarkt myokardu bez ST elevace), u 77% nemocných šlo o indikaci „off label“. Primárním cílem bylo TVF (target vessel failure) definované jako ukazatel kombinovaný z kardiální smrti, infarktu myokardu v povodí intervenované tepny nebo z klinicky indikované revaskularizace cílové tepny za 12 měsíců. Výsledky byly srovnatelné – 8,2% u DES Resolute vs. 8,1% u DES Xience V (p pro noninferioritu = 0,001) (obrázek 9). Trombóza ve stentu se vyskytla u Resolute v 0,9%, u Xience V v 1,2% ($p = 0,59$) (17). DES Resolute je podle obou studií zcela srovnatelný se špičkovým DES Xience V. Srovnání dvou DES nové generace Resolute Integrity a Promus Element přinesou výsledky studie DUTCH PEERS TWENTE-2 (18).

Literatura

1. Butany J, Carmichael JK, Leong SW, Collins MJ. Coronary artery stents: identification and evaluation. *J Clin Pathol* 2005; 58: 795–804.

2. Medtronic Coronary Stent Program. Continuous Sinusoid Technology. October 2010 μm.

3. Briguori C, Sarais C, Pagnotta P, Liistro F. In-stent restenosis in small coronary arteries. Impact of strut thickness. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 403–409.

4. Kastrati A, Mehili J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO) trial. *Circulation* 2001; 103: 2816–2821.

5. Pache J, Kastrati A, Mehili J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1283–1288.

6. Hinuber C, Kleemann C, Friderichs RJ, et al. Biocompatibility and mechanical properties of diamond-like coatings on cobalt-chromium-molybdenum steel and titanium-aluminum-vanadium biomedical alloys. *J Biomed Mater Res* 2010; 95: 388–400.

7. Gyongyosi M, Yang P, Khorsand A, et al. Longitudinal straightening effect of stents is a predictor for major adverse cardiac effect. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1580–1589.

8. Moussa I, Di Mario C, Reimers B, et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 6–12.

9. Mortier P, Van Loo D, De Beule M, et al. Novel technique for the quantitative analysis of wall coverage of deployed stents: comparison of five stents. *EuroIntervention* 2010; 6: Suppl H60.

10. Legrand V, Kelbaek H, Hauptmann KE, et al. CLASS Study: Clinical and angiographic analysis with a cobalt alloy coronary stent (Driver) in stable and unstable angina pectoris. *Amer J Cardiol* 2006; 97: 349–352.

11. Sketch MH Jr, Ball M, Rutherford B. DRIVER Registry: Evaluation of the Medtronic (Driver) cobalt-chromium alloy coronary stent system. *Amer J Cardiol* 2005; 95: 8–12.

12. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798–806.

13. Rassmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomized controlled superiority trial. *Lancet* 2010; 375: 1090–1099.

14. Udipi K., Melder RJ, Chen M, et al. The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx™ Polymer System. *EuroInterv* 2007; 3: 137–139.

15. Carter A, Melder RJ, Udipi K, et al. In vivo performance of a novel co-polymer system for extended release of zotarolimus in a next generation drug eluting stent. TCT Symposium, Washington DC, Oct 22–27, 2006.

16. Serruys PW, Silber S, Garg S. Comparison of Zotarolimus-Eluting and Everolimus-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med* 2010; 363: 136–146.

17. von Birgelen C, Basalus MWZ, Tandjung K, et al. A Randomized Controlled Trial in Second-Generation Zotarolimus-Eluting Resolute Stents Versus Everolimus-Eluting Xience V Stents in Real- Patients. The TWENTE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1350–1361.

18. von Birgelen C, Verheij H. Durable Polymer-based sTent Challenge of Promus Element versus Resolute Integrity (DUTCH PEERS): Randomized Multicenter Trial in All-Comers

Population Treated Within Eastern Netherlands-2 (TWENTE-2). Stichting Heart Centrum Twente, NTR2413.

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2011

Článek přijat po přepracování: 5. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 1. 4. 2012

MUDr. Roman Štípal, CSc.

I. interní klinika – kardiologická, FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

roman.stipal@fnol.cz
