

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

DOTTORATO DI RICERCA - XXXI CICLO - in Biomedicina Traslazionale

(Periodo accademico totale: 2015-2018).

Coordinatore: Prof. Lorenzo Malatino

Titolo progetto:

Sviluppo tecnologico ed implementazione clinica degli scaffold coronarici bio-riassorbibili.

Dottoranda: **Dott.ssa PIERA CAPRANZANO**

Tutor Responsabile: **Prof. Corrado Tamburino**

Indice	pag. 2
Premessa	pag. 4
Capitolo 1 – STATO DELL’ARTE	pag. 5
<i>1.1 Introduzione</i>	pag. 5
<i>1.2 Stent bioriassorbibili</i>	pag. 7
<i>1.3 Scaffold Bioriassorbibile a rilascio di Everolimus: Absorb BVS”</i>	pag. 9
Capitolo 2 – OBIETTIVO E STUDI DEL PROGETTO	pag. 14
Capitolo 3 – RISULTATI CLINICI AD UN ANNO DALL’IMPIANTO DI ABSORB BVS	pag. 15
<i>3.1 Risultati del registro GHOST</i>	pag. 15
Capitolo 4 – VALUTAZIONI DI ABSORB BVS IN SPECIFICI SOTTOGRUPPI	pag. 22
<i>4.1 Pazienti diabetici</i>	pag. 22
<i>4.2 Pazienti con biforcazioni</i>	pag. 32
<i>4.3 Pazienti con malattia del tronco comune</i>	pag. 36
Capitolo 5 – VALUTAZIONE DELL’IMPLEMENTAZIONE CLINICA DI ABSORB: REGISTRO ABSORB SELECT	pag. 38
<i>5.1 Background e Razionale del registro ABSORB SELECT</i>	pag. 38
<i>5.2 Popolazione d pazienti inclusi nel registro ABSORB SELECT</i>	pag. 39
<i>5.3 Modalità di raccolta dati e definizioni del registro ABSORB SELECT</i>	pag. 40
<i>5.4 Definizione del potenziale uso di Absorb</i>	pag. 41
<i>5.5 Analisi statistica del registro ABSORB SELECT</i>	pag. 43
<i>5.6 Risultati del registro ABSORB SELECT</i>	pag. 43
<i>5.7 Interpretazione dei risultati del registro ABSORB SELECT</i>	pag. 50

Capitolo 6 – DOCUMENTI DI CONSENSO	pag. 53
Capitolo 7 – VALUTAZIONE DI ABSORB BVS CON IMAGING	
INTRACORONARICO	pag. 54
7.1 Embolizzazione degli strut polimerici	pag. 57
7.2 Auto-apposizione tardiva di strut polimerici malapposti	pag. 59
7.3 Malapposizione tardiva, acquisita, dopo tecnica MIP	pag. 62
7.4 Copertura neointimale tardiva di una neocarena polimerica	pag. 64
7.5 Modifiche della placca lipidica durante il riassorbimento del PLLA	pag. 67
Capitolo 8 – RISULTATI CLINICI DI ABSORB BVS A LUNGO TERMINE	pag. 69
Capitolo 9 – STUDIO ABSINTH	pag. 73
9.1 Disegno dello studio ABSINTH	pag. 75
9.1 Endpoint dello studio ABSINTH	pag. 76
Capitolo 10 – CONCLUSIONI E POSSIBILI DIREZIONI FUTURE	pag. 76
Bibliografia	pag. 78

PREMESSA

Nel corso del testo di questa mia dissertazione conclusiva, doverosamente redatta per condividere i contenuti che hanno animato e riempito gli anni del mio Dottorato di Ricerca, il Lettore noterà che nell'esposizione ho deciso di usare la prima persona del plurale anziché del singolare.

Lungi dal voler intendere questa mia licenza quale autonoma ed impropria auto-attribuzione di un "*pluralis maiestatis*" che per motivi fin troppo ovvi non può appartenermi, ho ritenuto di utilizzare questa forma sia per omaggio ad un *modus dicendi* che è di utilizzo comune nell'espressione didattica degli insegnanti -il cui ruolo ho sempre ammirato e preso ad esempio sin da quando ho mosso i primi passi tra i banchi di scuola- quanto, ed in modo più vigoroso, perché questo plurale rende conto di una realtà che oggi più che mai non può essere trascurata: il raggiungimento di un obiettivo non è quasi mai frutto del lavoro di una singola persona ma di un gruppo, spesso di un intero ambiente che ti fornisce le opportunità di crescita e di sviluppo.

Ho voluto così, nel mio piccolo e con un gesto forse troppo minuto rispetto alla riconoscenza che lo anima, rendere onore e merito a tutti coloro che hanno avuto un ruolo nella crescita e nel progressivo sviluppo delle mie attitudini e potenzialità: l'Ateneo di Catania con il suo corpo docente, che mi è stato casa; l'Istituto di Cardiologia tutto, che è la mia seconda famiglia; i colleghi cardiologi ospedalieri e i medici in formazione specialistica cardiologica nei quali ho trovato negli anni la collaborazione e l'affiatamento che anima fratelli e sorelle. Con tutte queste persone, che sono state in vario grado ed in tempi diversi attori importanti della mia evoluzione scientifica oltre che realizzazione personale, ho voluto condividere con un semplice, sincero ed inclusivo "*noi*" il merito dei risultati di questa importante tappa del mio percorso.

Un ringraziamento troppo piccolo forse, ma fatto con il cuore.

1. STATO DELL'ARTE

1.1 Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono attualmente riconosciute come la principale causa di morte nel mondo. Nel 2013, sono state registrate più di 54 milioni di morti globalmente, di cui 17 milioni sono state attribuite alle patologie cardiovascolari. Recentemente, i membri dell'Assemblea delle Nazioni Unite hanno volontariamente concordato mettere in atto ogni sforzo per ottenere, entro il 2025, una riduzione del 25% della mortalità prematura (tra i 30 e i 70 anni di età) derivata dalle "malattie non trasmissibili, includenti le patologie cardiovascolari (1). La più comune causa di morte legata alle patologie cardiovascolari è rappresentata dalla cardiopatia aterosclerotica ischemica acuta e cronica, che ha anche un rilevante impatto economico sul sistema sanitario. Per fare un esempio, in Italia, ogni anno, approssimativamente 135.000 persone soffrono di un nuovo episodio di sindrome coronarica acuta e circa 30.000 sono ammesse in ospedale per la ricorrenza di un evento acuto. Pertanto, nonostante gli attuali progressi raggiunti nel trattamento medico ed interventistico della cardiopatia ischemica, il rischio residuo di eventi cardiovascolari maggiori ricorrenti rimane attualmente ancora elevato (2). Considerato il rilevante numero di soggetti con coronaropatia aterosclerotica stabile o instabile, anche una piccola riduzione dell'incidenza assoluta di eventi cardiovascolari ricorrenti fatali e non fatali assume un considerevole impatto sulla salute generale e sulla spesa sanitaria.

In sinergia con la terapia farmacologica, le procedure interventistiche percutanee di rivascolarizzazione coronarica (PCI, *percutaneous coronary intervention*), rappresentano il trattamento principale della coronaropatia aterosclerotica. In particolare, nell'ambito delle procedure della cardiologia interventistica coronarica, l'impianto dello stent metallico rappresenta oggi il principale trattamento. Nel corso degli anni gli stent sono stati protagonisti di un processo

evolutivo che ha visto l'introduzione, dapprima, di semplici strutture costituite da una rete metallica, seguita dall'avvento di stent medicati a rilascio di farmaci anti-proliferativi (DES, *drug-eluting stent*). A loro volta, diverse generazioni di DES sono state introdotte nella pratica interventistica (3). Infatti, mentre la prima generazione di DES ha mostrato da una parte una significativa riduzione della restenosi e della necessità di una successiva rivascolarizzazione, dall'altra si è assistito ad un incremento del rischio di trombosi, soprattutto tardiva, a livello dello stent. Per tale motivo sono state sviluppate nuove generazioni di DES con migliorati disegno e geometria delle maglie metalliche, polimeri utilizzati come matrice per legare il farmaco anti-proliferativo più compatibili o riassorbibili, farmacocinetica di rilascio, concentrazione e distribuzione del farmaco più ottimali, e maglie metalliche notevolmente più sottili, che nell'insieme hanno migliorato l'endotelizzazione e ridotto il grado di infiammazione, traslando in una riduzione delle trombosi molto tardive, pur ottenendo una non-inferiore efficacia rispetto ai DES di prima generazione (3). Tuttavia, l'uso dei DES metallici permanenti è associato ad un costante rischio residuo annuale di eventi trombotici tardivi legati alla presenza di materiale estraneo all'interno della parete vasale, che può causare infiammazione cronica, disfunzione endoteliale, alterata vasoreattività, ritardata endotelizzazione, frattura delle maglie metalliche e rimodellamento del vaso con malapposizione tardiva dello stent, tutti meccanismi favorevoli alla trombosi o la neoaterosclerosi, che sono i fenomeni alla base degli eventi cardiovascolari ricorrenti. La necessità di superare tali limiti dei DES metallici permanenti scaturiti da alterazioni legate alla permanenza di materiale estraneo nella parete del vaso, ha indotto alla ricerca di stent che dopo aver garantito la funzione di sostegno e contenimento della placca, definita come "scaffolding" (impalcatura), possano essere completamente riassorbiti eliminando l'insulto cronico alla parete vasale, ripristinando la normale fisiologia del vaso e sigillando la placca mediante un tessuto fibroso

di copertura (3). Sebbene la potenziale guarigione del vaso correlata al riassorbimento completo - cui dovrebbero conseguire i benefici clinici- ha fatto dei device riassorbibili un'opzione attraente per la PCI, nelle fasi iniziali della loro introduzione nella pratica interventistica in Europa rimanevano sconosciuti diversi aspetti specifici della tecnologia riassorbibile. Tale contesto primordiale per quest'ultima rivoluzionaria tecnologia ha creato il razionale scientifico per il presente progetto, che mirava a ricercare e produrre dati osservazionali che potessero contribuire a esaminare il comportamento “*in vivo*”, sviluppare la conoscenza e promuovere l'implementazione nella pratica clinica degli stent bioriassorbibili.

1.2 Stent bioriassorbibili

Gli stent coronarici bioriassorbibili, la cui struttura di sostegno è costituita da materiale polimerico o metallico biodegradabile, vengono più appropriatamente definiti come “scaffold” (BRS, *bioresorbable scaffold*), in quanto forniscono un supporto temporaneo alla parete vasale per poi scomparire dopo tale fondamentale funzione di sostegno meccanico. I BRS sono composti da un polimero o da una lega metallica completamente bioriassorbibile, ognuno con differenti geometrie, composizioni chimiche, proprietà meccaniche e tempi di bioriassorbimento. Il polimero più frequentemente utilizzato nell'attuale generazione di BRS è l'acido poli-L-lattico (PLLA), già molto diffuso in ambito clinico con svariate applicazioni tra le quali suture riassorbibili, impianti di tessuti molli o ortopedici e supporti per dialisi. Diversi tipi di scaffold, elencati in Tabella 1, sono stati introdotti nella pratica interventistica o sono in diverse fasi di sviluppo e di studio pre-clinico o clinico. Pertanto diventa importante comprendere i potenziali svantaggi e benefici addizionali dei BRS per guidare eventuali strategie mirate a migliorare la tecnologia e promuovere la loro eventuale implementazione clinica.

Tra gli scaffold biorassorbibili finora sviluppati e introdotti nella pratica interventistica, l'AbsorbTM BVS (*Bioresorbable Vascular Scaffold*, Abbott[®]) rappresenta il primo dispositivo polimerico con marchio CE approvato per l'utilizzo nel trattamento percutaneo delle stenosi coronariche. Pertanto tale tipo di device riassorbibile è quello che ha accumulato il maggior numero di evidenze ed è stato valutato negli studi inclusi nel presente progetto.

Tabella 1. Scaffold riassorbibili nelle diverse fasi di utilizzo.

Scaffold (produttore)	Stadio di utilizzo	Materiale dello scaffold	Materiale di rivestimento	Farmaco rilasciato	Spessore degli strut (µm)	Profilo di crossing (mm)	Radiopacità	Durata del supporto radiale	Tempo di degradazione (mesi)
Polimerici									
Igaki Tamai (Kyoto Medical)	commerciale	PLLA	Nessuno	Nessuno	170	ND	Marker oro	6 mesi	24-36
BVS Cohort A device (Abbott Vascular)	commerciale	PLLA	PDLLA	Everolimus	156	1.4	Marker platino	settimane	24
Abasorb BVS (Abbott Vascular)	commerciale	PLLA	PDLLA	Everolimus	156	1.4	marker platino	6 Mesi	36
DES-Solve-1 (Elixir)	commerciale	PLLA	PDLLA	Myolimus	150	1.5	marker platino	3-6 mesi	12-24.
DES-Solve-2 (Elixir)	commerciale	PLLA	PDLLA	Novolimus	150/100	ND	Marker metallici	ND	12
ART 18AV (ART)	commerciale	PLLA/PDLLA	Nessuno	Nessuno	170	6F compat.	Nessuno	3-6 mesi	18-24.
Fortitude (Amaranth Medical)	Clinico	PLLA	Nessuno	N	150-200	6F compat.	Nessuno	3-6 mesi	24-36.
Fortitude (Amaranth Medical)	Clinico	PLLA	PDLLA	Sirolimus	120	6F compat.	Nessuno	3-6 mesi	ND
Mirage (ManLi Cardiology)	Clinico	PLLA	PLA	Sirolimus	125/150	1.1-1.4	Marker radio-opachi	ND	14
MeRes (Meril Life Sciences)	commerciale	PLLA	PDLLA	Sirolimus	100	6F compat.	3 marker platino ad ogni estremità	4 mesi (?)	24
XINSORB (Huan Biotech)	Clinico	PLA/PCL/PGA	ND	Sirolimus	150-170	ND	Marker radio-opachi	ND	ND
Microport BRS (Microport)	Preclinico	PLLA	PDLLA (Abluminale)	Rapamicina	100-125	ND	Marker radio-opachi	almeno 6 mesi	ND
REVA (Reva Medical)	Clinico	Policarbonato di Politirosina	Nessuno	Nessuno	200	1.8	Impregnato allo Iodio	3-6 mesi	24
ReZolve (Reva Medical)	Clinico	Policarbonato di Politirosina	Nessuno	Sirolimus	122	1.8	impregnato allo Iodio	4-6 mesi	36
ReZolve2 (Reva Medical)	Clinico	Policarbonato di Politirosina	Nessuno	Sirolimus (abluminale)	150	1.5	impregnato allo Iodio	ND	ND
Fantom (Reva Medical)	Clinico	Policarbonato di Desamintirosina	ND	Sirolimus	125	<1.27	impregnato allo Iodio	ND	36
IDEAL BTI (Xenogenics)	Clinico	Estere Polianidride con salicilato	Acido Polisalicilico	Sirolimus, salicilato	200	1.5-1.7	Nessuno	3 mesi	6-9.
IDEAL BIOSTENT (Xenogenics)	Clinico	Estere Polianidride con salicilato	Acido Polisalicilico	Sirolimus, salicilato	175	6F compat.	Marker radio-opachi	3 mesi	6-9.
ON-AVS (Orbus Neich)	Preclinico	Poli-L-Lattico-co-e-coprolattone, PDLA, PLLA	ND	Sirolimus/CD34	150	NA	Marker radio-opachi	6 Mesi	>6
Metallici									
AMS-1 (Biotronik)	Clinico	Lega di Magnesio (WE43)	Nessuno	Nessuno	165	1.2	Nessuno	Alcune settimane	2.
DREAMS 1G (Biotronik)	Clinico	Magnesio raffinato	PLGA	Paclitaxel	120	6F compat.	nessuno	3-6 mesi	<9
DREAMS 2G (Biotronik)	Clinico	Magnesio raffinato	PLLA	Sirolimus	150	6F compat.	Marker metallici	3-6 mesi	9

1.3 Scaffold Biorisorbibile a rilascio di Everolimus: “Absorb BVS”

L’AbsorbTM BVS ha una struttura di sostegno costituita da lamelle cristalline di PLLA ad elevato peso molecolare dello spessore di $\cong 140-150 \mu$ rivestite e connesse da un sottile strato ($\cong 10 \mu$) polimerico in acido poli-D,L-lattico (PDLLA), che ha lo scopo di adsorbire e controllare il rilascio del farmaco antiproliferativo Everolimus. La degradazione di tali polimeri avviene in vivo essenzialmente mediante idrolisi, ossia una reazione di sostituzione nucleofila bimolecolare che può essere catalizzata dalla presenza sia di acidi che di basi.

- Nella prima fase, la degradazione inizia quando l’acqua penetra nel polimero attaccando i legami chimici in fase amorfa e convertendo le lunghe catene polimeriche in catene più piccole, fino a formare segmenti solubili in acqua. Tale processo porta ad una riduzione del peso molecolare, ma non a perdita delle proprietà fisiche e quindi della forza almeno fin quando la matrice del device è ancora tenuta assieme dalle regioni cristalline. Infatti, il PLLA è relativamente idrofobico, e la sua idrofobicità aumenta quanto più alto è il peso molecolare della catena polimerica. Le estremità della catena, al contrario, sono idrofiliche grazie al gruppo carbossilico terminale. E' importante quindi che le estremità non partecipino al reticolo cristallino; pertanto, le terminazioni della catena sono relegate alla fase amorfa, rendendole più idrofiliche del corpo.
- Nella seconda fase l’attacco enzimatico conduce ad una rapida perdita della massa del polimero. Nella terza fase, prosegue il processo di idrolisi che esita in una riduzione della forza del materiale, come conseguenza del clivaggio delle catene di collegamento amorge che tengono unite le regioni cristalline. A questo punto, le discontinuità strutturali sono normali e perfettamente attese; questo aspetto è dovuto al fatto che il device è stato elaborato per degradarsi ed essere fisiologicamente processato nel tempo.

- Nella quarta fase, le catene polimeriche sono idrolizzate a lunghezze sufficientemente corte da renderle progressivamente più idrofiliche e capaci di diffondere al di fuori del device (perdita di massa). La quarta fase comprende l'assimilazione o la dissoluzione del monomero; i fagociti possono assimilare piccole particelle e trasformarle in anioni monomerici solubili.
- Per ultimo, nella quinta fase, gli oligomeri solubili di PLLA che sono diffusi fuori dal device, si idrolizzano infine a monomeri di acido lattico, che subito si degradano a lattato. Il lattato è a sua volta convertito in piruvato, che entra nel ciclo di Krebs per essere ulteriormente convertito in acqua e anidride carbonica. Questi prodotti finali sono escreti dal corpo attraverso reni e polmoni, il che porta al completo biorisassorbimento dell'impianto.

Nel suo complesso tanto il polimero che il design del BVS sono stati studiati per assicurare la funzione di “sostegno” alla parete vasale nei primi 4-6 mesi dopo l’impianto, il periodo cioè in cui si deve maggiormente contrastare il “recoil” elastico della parete vasale sottoposta alla dilatazione con pallone; dopo tale periodo le proprietà meccaniche di sostegno fornite dalla struttura cristallina del PLLA alla parete vasale vengono progressivamente meno a causa dei processi di idrolisi che determinano una perdita più spiccata, rispetto ai primi mesi dopo l’impianto, della massa molecolare del polimero. In seguito all’assorbimento, i BRS sono sostituiti da collagene e cellule muscolari lisce (neo-media). La formazione di questo strato di tessuto connettivo che segue al riassorbimento dello scaffold, ricopre la placca lipidica impedendone potenzialmente la successiva rottura o erosione.

Le caratteristiche differenziali salienti dello scaffold Absorb BVS rispetto ai DES convenzionali includono quelle descritte di seguito.

- Lo spessore delle maglie (circa 150 μm) è quasi il doppio rispetto a quello della maggior parte degli stent metallici convenzionali di ultima generazione. Ciò è stato necessario per garantire una sufficiente forza radiale di supporto, che è fondamentale, soprattutto nei primi 6 mesi successivi all'impianto, al fine di prevenire il recoil tardivo del vaso e la conseguenziale riduzione del lume interno. Infatti, la più bassa forza di trazione, la minore rigidità e la maggiore duttilità (capacità di deformarsi sotto tensione di trazione senza rompersi) del PLLA rispetto al metallo, richiedono la realizzazione di uno strut a maggiore spessore così da potere ottenere un adeguato livello di supporto, paragonabile a quello garantito dagli stent metallici permanenti. Il maggiore spessore dei BRS potrebbe essere responsabile di un aumentato insulto alla parete vasale, di un flusso non laminare favorente un'accentuata deposizione e attivazione piastrinica, che sembrano essere più accentuate in presenza di vasi piccoli, calcificazioni e tortuosità del vaso, aumentando quindi la trombogenicità dello scaffold.
- Sebbene in diversi modelli di laboratorio la forza radiale dell'Absorb BVS è risultata simile a quella dello stent metallico Xience, in diverse lesioni coronariche più complesse, come in calcificazioni, o localizzazione ostiali o in biforcazioni, può risultare ridotta. Ciò rende necessario effettuare un'accurata selezione dei pazienti e delle lesioni da sottoporre ad impianto di uno scaffold.
- Le differenti proprietà meccaniche del BVS rispetto a quelle di uno stent convenzionale, ne limitano la post-espansione; ne consegue un aumento del rischio di frattura in caso di dilatazione eccedente i limiti consigliati e/o un possibile rischio di sottoespansione e/o malapposizione, che sono notoriamente tra i maggiori trigger di trombosi dello stent.

- Il BRS è caratterizzato da una minore maneggevolezza procedurale col conseguente possibile rischio di fallimento dell'impianto dello scaffold o di apposizione ed espansione delle maglie sub-ottimali.
- La disponibilità di misure del BRS, sia in lunghezza che in diametro, è più limitata rispetto a quella dei DES permanenti, limitando lo spettro delle lesioni potenzialmente candidate allo scaffold e aumentando la probabilità di usare multipli device in overlapping tra di loro per permettere di coprire adeguatamente un segmento coronarico malato.

Le limitazioni sopraelencate, nell'insieme, comportano un potenziale aumento della trombogenicità, e hanno un impatto sulla selezione della lesione da trattare con scaffold e sulla tecnica di impianto, che include un'adeguata preparazione della lesione, un'appropriata stima del calibro vasale, un'ottimale post-espansione dello scaffold e il supporto delle tecniche di imaging intracoronarico. Tuttavia, al momento dell'approvazione dello scaffold per l'uso nella pratica clinica, non vi erano disponibili né dati per ben definire il rischio trombotico precoce e tardivo nell'ampio spettro di lesioni trattate nel mondo reale, né elementi per stabilire la tecnica ottimale di impianto o i sottogruppi in cui lo scaffold poteva risultare meno sicuro. Infatti, l'approvazione commerciale dell'Absorb BVS versione 1.1 è stata basata solo su uno studio, ABSORB Coorte B, "First in Man" non randomizzato (4), che ha arruolato 101 pazienti che avevano fino a due lesioni coronariche "de novo" in due vasi differenti, con lunghezza massima della lesione pari a 14 mm. In tale coorte di pazienti con lesioni coronariche semplici, il BVS ha mostrato un ottimo profilo di sicurezza a 3 anni, con una accettabile incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori del 10%, in assenza di trombosi dello scaffold e con solo tre rivascolarizzazioni della lesione target tra 1 e 3 anni di follow-up. Inoltre, tale studio di Absorb BVS, ha mostrato un rimodellamento positivo del vaso sottoposto all'impianto dello scaffold, con un conseguente aumento progressivo dell'area del lume

(4). Pertanto dal 2011 in poi, nonostante i dati clinici fossero limitati a tale studio di piccole dimensioni con pazienti stabili e lesioni semplici, e nonostante le limitazioni strutturali e le diverse incertezze riguardo il comportamento e l'uso ottimale dello scaffold nei diversi contesti clinici e anatomici, il razionale attraente del device, ha parallelamente favorito la sua rapida diffusione nella pratica interventistica Europea, il disegno di larghi studi randomizzati di confronto con i DES convenzionali con adeguato potere statistico per l'approvazione in USA, e la promozione di diversi registri Europei includenti pazienti "all-comer" con malattia notevolmente più complessa trattati nelle condizioni del mondo reale. Uno dei registri multicentrici Europei più rilevanti è stato il GHOST-EU (*Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding plaTforms in Europe*) coordinato dal nostro Centro Universitario di Catania che ha incluso un totale di 1477 pazienti trattati con Absorb BVS tra Novembre 2011 e Settembre 2014 in 11 centri Europei di Germania, Italia, Polonia, Regno Unito e Spagna (5). Tale registro è stato il primo a mettere in dubbio la sicurezza di Absorb BVS in un ampio gruppo di pazienti del mondo reale includenti una rilevante proporzione con malattia coronarica notevolmente più complessa. Infatti, i risultati clinici dei primi 1189 pazienti inclusi nel registro, hanno mostrato un eccesso precoce (entro 30 giorni) di trombosi definita o probabile dello scaffold con un'incidenza cumulativa a sei mesi di 2.1% (5). Tale incidenza non trascurabile di trombosi dello scaffold, con una distribuzione temporale degli eventi concentrata precocemente, ha suggerito una possibile interferenza delle tecniche procedurali sulla trombosi dello scaffold, sottolineando la necessità di una più accurata selezione della lesione e del paziente da trattare e della tecnica d'impianto specifica dello scaffold. Dai dati procedurali, è stato possibile ipotizzare che la tecnica di impianto dello scaffold fosse stata subottimale. Nel corso del 2015, sono emersi dati simili sull'elevata trombogenicità dello scaffold (6-8), attenuando l'entusiasmo iniziale sui BRS e soprattutto sollecitando la ricerca clinica a definire le cause

sottostanti gli eventi avversi causati dallo scaffold e i potenziali benefici promessi, con l'obiettivo di favorirne l'ulteriore sviluppo e l'implementazione, su cui si è incentrato il presente progetto iniziato nel 2015.

2. OBIETTIVO E STUDI DEL PROGETTO

La ricerca intrapresa è stata focalizzata sui BRS con l'obiettivo di generare dati a medio e lungo termine che potessero contribuire a chiarire il comportamento di tale tecnologia nei diversi contesti clinici, a ottimizzarne l'uso e a definire gli ostacoli alla sua applicazione ordinaria, per poter definire strategie mirate di sviluppo e miglioramento dell'intera tecnologia dei BRS.

Per tale scopo, il presente progetto consta di diversi studi che possono essere raggruppati in:

- valutazione dei risultati clinici a medio termine associati all'impianto di Absorb;
- analisi di sottogruppo da registri monocentrici e multicentrici;
- registro con survey multicentrica mirata a valutare nella pratica clinica quotidiana i criteri di selezione dei pazienti da trattare con BRS;
- documenti di consenso mirati a definire la tecnica di impianto ottimale e la selezione dei pazienti e delle lesioni potenzialmente candidate ad Absorb BVS;
- analisi mediante tecniche di imaging intravascolare mirate a valutare le caratteristiche dell'interazione tra lo scaffold e la parete coronarica, che possono traslare in outcome clinici;
- valutazione dei risultati clinici a lungo termine associati all'impianto di Absorb BVS.

Le caratteristiche e i risultati di tali studi verranno descritte nei successivi paragrafi del presente elaborato finale.

3. RISULTATI CLINICI AD UN ANNO DALL'IMPIANTO DI ABSORB BVS

Presso la Cardiologia dell'Università di Catania dove è stata svolta la presente ricerca, nel Marzo 2013 è stato intrapreso il registro prospettico GHOST (Gauging coronary Healing with bioabsorbable Scaffolding platforms) condotto con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'impianto di Absorb BVS nel contesto della pratica clinica e interventistica standardizzata di un singolo centro ad elevato volume di procedure percutanee. La nostra casistica su Absorb BVS come singolo centro è stata una delle principali in Europa. I primi 209 pazienti sono stati inclusi nel registro GHOST-EU.

3.1 Risultati del registro GHOST

Il registro GHOST include pazienti in cui è stata effettuata una PCI mono o multivasale con almeno un Absorb BVS 1.1 presso l'Emodinamica della Cardiologia Universitaria di Catania. Il concomitante impianto di DES o BMS era permesso ed è stato lasciato alla discrezionalità del singolo cardiologo emodinamista. Sono state considerate eleggibili al trattamento con Absorb tutte le lesioni coronariche con diametro ≥ 2.0 mm e ≤ 3.8 mm, in base alla disponibilità di uno scaffold di adeguata corrispondente dimensione. Oltre al diametro di riferimento del vaso, non vi erano altri criteri anatomici di esclusione. Le procedure interventistiche di PCI sono state effettuate in accordo alle principali linee-guida internazionali. Tuttavia, per quanto riguarda la tecnica di impianto, come pratica comune è stata sempre effettuata la predilatazione della lesione con pallone dal diametro minore o uguale a quello dello scaffold da impiantare. La pressione d'impianto del device è stata di almeno 10 atm. La post-dilatazione dello scaffold con pallone non-compiante esteso ad alte pressione è stata fortemente raccomandata. L'utilizzo dell'analisi angiografica quantitativa (QCA, *quantitative coronary analysis*) on-line per misurare il diametro di riferimento del vaso da trattare e

la valutazione pre o post-procedura mediante tecniche di imaging intracoronarico, sono stati lasciati a discrezione dell'operatore. In un contesto di scarsità di dati clinici oltre i 6 mesi di follow-up in pazienti trattati nel mondo reale, nel 2015 sono stati pubblicati i risultati ad un anno dei primi 319 pazienti inclusi nel registro GHOST (9). Di nota, tale coorte di pazienti ha incluso una rilevante proporzione di pazienti (72%) più complessi, che sarebbero stati esclusi dal trial randomizzato allora pubblicato ABSORB II, che ha paragonato Absorb BVS impiantato in 335 pazienti con un DES metallico convenzionale (Xience) impiantato in 166 pazienti.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e demografiche di base della popolazione totale e dei sottogruppi stratificati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione del trial ABSORB II.

Variabile	Pazienti Totali N=319	Inclusione in Absorb II N=89	Esclusione in Absorb II N=230	P
Età	60.7±9.6	61.1±8.7	60.6±9.9	0.70
Sesso maschile	272 (85.3)	77 (86.5%)	195 (84.8%)	0.83
Ipertensione	221 (69.3)	65 (73.0%)	156 (67.8%)	0.44
Diabete	79 (24.8)	27 (30.3%)	52 (22.6%)	0.20
Fumo	117 (36.7)	30 (33.7%)	87 (37.8%)	0.58
Dislipidemia	187 (58.6)	58 (65.2%)	129 (56.1%)	0.18
Pregresso CABG	10 (3.1)	2 (2.2%)	8 (3.5%)	0.73
Pregressa PCI	102 (32.0)	24 (27.0%)	78 (33.9%)	0.29
Pgresso stroke/TIA	13 (4.1)	4 (4.5%)	9 (3.9%)	0.76
eGFR <60 ml/min	31 (9.7)	na	31 (14.2%)	
Angina silente o stabile	161 (50.5)	58 (65.2%)	103 (44.8%)	0.002
Angina instabile	54 (16.9)	31 (34.8%)	23 (10.0%)	<0.001
NSTEMI	46 (14.4)	na	46 (20.0%)	
STEMI	58 (18.2)	na	58 (25.2%)	
LVEF (%)	51.1±8.7	51.6±8.9	50.8±8.7	0.48
LVEF < 30%	6 (1.9)	na	6 (2.8%)	
Malattia multivasale	124 (38.9)	25 (28.1%)	99 (43.0%)	0.02

I dati sono presentati come media ± SD o n (%). Abbreviazioni: CABG, coronary artery bypass graft; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; TIA, transient ischemia attack. na: non applicabile, perchè la variabile non era un criterio di inclusione nel trial ABSORB II

Le caratteristiche cliniche, angiografiche e procedurali dei pazienti inclusi nella pubblicazione dei risultati ad un anno del registro GHOST, stratificati sulla base della presenza dei criteri di inclusione ed esclusione del trial randomizzato ABSORB II, sono elencate nelle Tabelle 2 e 3 rispettivamente. E' importante notare che i pazienti inclusi avevano un'età relativamente bassa (60.7 ± 9.6 anni) e che il 32.6% dei pazienti è stato trattato per un infarto del miocardio (criterio di esclusione nei trial randomizzati di Absorb BVS).

Tra le caratteristiche angiografiche e procedurali, riportate in Tabella 3, vanno sottolineate le rilevanti proporzioni di caratteristiche di accentuato rischio trombotico (per esempio biforcazioni, CTO, lesioni lunghe) e le elevate percentuali della post-dilatazione e dell'uso delle tecniche di imaging intracoronarico, con l'obiettivo di ottimizzare l'espansione e l'apposizione a parete dello scaffold, e di identificare e correggere eventuali difetti procedurali che sono stati associati alla trombosi. Un'altra variabile importante da rilevare è l'elevato guadagno di lume post-procedurale ottenuto nella nostra casistica (2.19 ± 0.53 mm), che è simile a quello riportato per i DES metallici, suggerendo un buon livello di ottimizzazione dell'impianto dello scaffold mirata a minimizzare il rischio di sottoespansione e di malapposizione. L'incidenza cumulativa dell'endpoint primario di fallimento della lesione target, definito come morte cardiaca, infarto miocardico dovuto al vaso target o rivascolarizzazione ripetuta della lesione target, è stata ragionevolmente bassa ad un anno (4.9%), e principalmente è stata guidata dalla necessità di rivascolarizzazione della lesione target per ristenosi intrascaffold (Tabella 4). Le incidenze cumulative dei diversi eventi cardiovascolari a 6 e 12 mesi, stimate con il metodo di Kaplan-Meier, nella popolazione totale sono elencate nella tabella 4. Tutti gli endpoint si sono verificati con una maggior incidenza nel gruppo di pazienti con i criteri di esclusione del trial ABSORB II (Tabella 5). In particolare, nessun caso di trombosi dello

scaffold si è verificato nel gruppo di pazienti più semplici che sarebbero stati eleggibili nel trial ABSORB II.

Tabella 3. Caratteristiche angiografiche e procedurali di base della popolazione totale e dei sottogruppi stratificati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione del trial ABSORB II.

Variabile	Inclusione in Absorb II		Esclusione in Absorb II		P
	Pazienti N=319 Lesioni N=406	Pazienti N=89 Lesioni N=110	Pazienti N=230 Lesioni N=296		
Scaffold impiantati, n	1.9±1.2*	1.5±0.7*	2.0±1.3*		<0.001
Vaso target					0.07
Tronco comune	9 (2.2)	Na	9 (3.0)		
Arteria discendente anteriore	202 (49.8)	59 (53.6)	143 (48.3)		
Arteria circonflessa	86 (21.2)	28 (25.5)	58 (19.6)		
Coronaria destra	108 (26.6)	23 (20.9)	85 (28.7)		
SVG	1 (0.2)	Na	1 (0.3)		
Scaffold e stent	69 (21.6)*	12 (13.5)*	57 (24.8)*		0.04
Tipo di lesione					0.01
A	57 (14.0)	22 (20.0)	35 (11.8)		
B1	141 (34.7)	46 (41.8)	95 (32.1)		
B2	86 (21.2)	19 (17.3)	67 (22.6)		
C	122 (30.0)	23 (20.9)	99 (33.4)		
Lesioni de Novo	381 (93.8)	110 (100)	271 (91.6)		0.004
Ristenosi intrastent	25 (6.2)	Na	25 (8.4)		
Occlusione cronica totale	34 (8.4)	Na	34 (11.5)		
Lesione ostiale	16 (3.9)	Na	16 (5.4)		
Biforcazione	68 (16.7)	12 (10.9)#	56 (18.9)		0.07
Lunghezza della lesione (mm)	21.2±16.8	16.4±7.9	22.9±18.7		<0.0001
Lunghezza lesione >34 mm	55 (13.5)	6 (5.5)	49 (16.6)		0.006
RVD interpolato (mm)	2.9±0.5	2.9±0.5	2.9±0.5		0.32
Diametro della stenosi (%)	83.4±12.0	81.1±10.0	84.2±12.5		0.03
Lunghezza totale dello scaffold (mm)	32.8±21.6	25.8 ± 11.5	35.3±23.8		<0.0001
Diametro medio dello scaffold (mm)	3.1±0.4	3.1±0.4	3.2±0.4		0.11
Pressione di impianto dello scaffold, atm	13.5±3.4	13.3±3.3	13.5±3.5		0.43
Pre-dilatazione	391 (96.3)	104 (94.5)	287 (97.0)		0.39
Post-dilatazione	289 (71.2)	65 (59.1)	224 (75.7)		0.002
Pressione della post-dilatazione, atm	16.6±4.3	16.3±4.2	16.7±4.4		0.49
Overlapping	132 (32.5%)	24 (21.5)	108 (36.5)		0.005
IVUS	37 (11.6)*	10 (11.2)*	27 (11.7)*		1.00
OCT	80 (25.1)*	8 (9.0)*	72 (31.3)*		<0.0001

I dati sono presentati come media ± SD o n (%). Abbreviazioni: IVUS, intravascular ultrasound; OCT: optical coherence tomography; RVD, reference vessel diameter; SVG, saphenous vein graft. # Side branch <2 mm. *Patient-based variable; na: non applicabile, perchè la variabile non era un criteria di inclusione nel trial ABSORB II

Tabella 4. Stime di Kaplan-Meier degli eventi cardiaci nella popolazione totale.

Endpoint	6 Mesi	12 Mesi
Fallimento della lesione target	2.6%	4.9%
Fallimento del vaso target	2.6%	5.2%
Morte per tutte le cause	1.6%	1.9%
Morte non cardiaca	0.6%	0.9%
Morte cardiaca	0.9%	0.9%
Infarto del miocardio*	1.3%	1.3%
Rivascolarizzazione del vaso target	2.2%	4.5%
Rivascolarizzazione della lesione target	2.2%	4.2%
Trombosi dello scaffold definita/probabile	1.3%	1.3%

*Tutti gli infarti occorsi sono stati dovuti al vaso target precedentemente trattato con lo scaffold.

Tabella 5. Stime di Kaplan-Meier degli eventi cardiaci nella popolazione totale e sottogruppi stratificati sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione del trial ABSORB II.

	Absorb II inclusion (N=89)	Absorb II exclusion (N=230)	P
Fallimento della lesione target	2.4%	5.8%	0.19
Fallimento del vaso target	2.4%	6.3%	0.13
Morte per tutte le cause	2.2%	1.7%	0.40
Morte non cardiaca	2.2%	0.4%	0.13
Morte cardiaca	0	1.3%	0.86
Infarto del miocardio*	0	1.8%	0.22
Rivascolarizzazione del vaso target	2.4%	5.3%	0.15
Rivascolarizzazione della lesione target	2.4%	4.9%	0.23
Trombosi dello scaffold definita/probabile	0	1.7%	0.22

*Tutti gli infarti occorsi sono stati dovuti al vaso target precedentemente trattato con lo scaffold.

In totale, sono stati osservati quattro casi di trombosi definita/probabile dello scaffold, con un'incidenza cumulativa ad un anno dell'1.3%, che comunque è simile a quella riportata ad un anno in registri di DES convenzionali. I quattro casi di trombosi definita o probabile si sono verificati tutti entro 30 giorni. Inoltre, in due casi si tratta di trombosi acuta definita (entro le 24 ore) e in due casi di trombosi subacuta, di cui una definita (a 25 giorni) e una probabile (a 26 giorni). Il primo caso di trombosi acuta potrebbe essere spiegato dalla dissezione sul margine distale e da una elevata reattività piastrinica al trattamento, come dimostrato dal test di funzionalità piastrinica. Il secondo caso di trombosi acuta è avvenuto a distanza di un'ora dalla PCI, in un paziente che aveva ricevuto una dose da carico di clopidogrel subito dopo la procedura, mentre aveva ancora una scarsa inibizione piastrinica. La trombosi dello scaffold subacuta definita potrebbe essere spiegata dall'interruzione della terapia anti-piastrinica 5 giorni prima dell'evento. Nel caso della trombosi subacuta probabile, invece, è stata indentificata una rilevante sotto-espansione residua dello scaffold alla tomografia a coerenza ottica. Pertanto, i problemi procedurali in sinergia con quelli legati alla sospensione della doppia terapia antiaggregante sembrano aver giocato un ruolo determinante nei casi di trombosi dello scaffold, suggerendo l'importanza della procedura di impianto quanto di un ottimale regime antiplastrinico post-impianto. La durata ottimale della doppia terapia antiaggregante dopo l'impianto di Absorb BVS non è stata definita. Tuttavia, considerata la più elevata trombogenicità dello scaffold e il rischio di difetti procedurali, è ragionevole effettuarla almeno 12 mesi dall'impianto e idealmente oltre tale periodo per coprire la fase di smantellamento dello scaffold. Tale pratica di prolungata doppia terapia antiaggregante è stata adottata nel registro GHOST, ed è indirettamente supportata dai dati di altri studi in cui la maggior parte dei casi di

trombosi tardiva si sono verificati in pazienti che avevano discontinuato la doppia terapia antiaggregante.

Nella nostra casistica, si è osservata una più bassa incidenza cumulativa di trombosi dello scaffold rispetto a quelle riportate nel GHOST-EU o in altri registri Europei. Tali differenze potrebbero essere in parte attribuite ai diverse caratteristiche tecniche, includenti una più elevata percentuale della post-dilatazione effettuata a più elevate pressioni, un più frequente uso dell'imaging intracoronarico, specialmente tra quelli con lesioni più complesse, dove è maggiore il rischio di difetti procedurali e strutturali dello scaffold. Per esempio, nel registro GHOST-EU la post-dilatazione, utile ad ottimizzare l'impianto dello scaffold, è stata praticata nel 49% delle lesioni rispetto al 71% del registro GHOST del nostro centro, ed inoltre, paradossalmente, il suo uso nel GHOST-EU si è ridotto man mano che aumentava l'esperienza degli operatori. Al contrario, la nostra percentuale di post-dilatazione è aumentata dal 60% durante il primo periodo di arruolamento (coorte di pazienti inclusi nel GHOST-EU) a circa il 95% dal 2014.

In conclusione, i risultati ad un anno della nostra casistica mostrano che Absorb BVS è stato associato ad una incidenza di eventi ragionevolmente bassa, comparabile a quella riportata in registri di DES convenzionali (10). Tali risultati promettenti differenti da altri meno favorevoli sono da attribuire ad una più ottimale tecnica di impianto, che quindi riveste un ruolo fondamentale per minimizzare il rischio legato ai limiti strutturali dello scaffold. In altre parole, è possibile ipotizzare che il BRS raggiunga simili risultati a medio termine dei DES, ma con una procedura sicuramente più dispendiosa. I promessi benefici futuri dei BRS dovrebbero essere tali da valere lo sforzo iniziale o da compensare un lieve eccesso di eventi precoci rispetto ai DES.

4. VALUTAZIONI DI ABSORB BVS IN SPECIFICI SOTTOGRUPPI

Dal registro GHOST-EU sono state effettuate diverse analisi di sottogruppo pre-specificate durante un meeting con tutti gli Investigatori e assegnate ai vari centri partecipanti. Il nostro gruppo, nel ruolo di coordinatore del registro, oltre che il lavoro principale, ha curato la sottoanalisi sui pazienti diabetici, la cui pubblicazione è sintetizzata di seguito (11).

Tra le analisi di sottogruppo di Absorb BVS, dal registro GHOST sono state effettuate quelle sulle biforcazioni coronariche e sul trattamento del tronco comune. Quest'ultima, data l'esiguità dei numeri nei singoli centri, è stata effettuata come valutazione retrospettiva dell'esperienza complessiva di 12 centri creando un database dedicato per i pazienti sottoposti ad impianto di absorb BRS per il trattamento del tronco comune. Entrambe le sottoanalisi di Absorb BVS sulle biforcazioni e sul tronco comune sono state pubblicate e sono brevemente descritte sotto (12-13).

4.1 Pazienti Diabetici

Nonostante i recenti miglioramenti delle tecniche per la PCI e nella terapia farmacologica di prevenzione secondaria, dopo un trattamento con PCI i pazienti con diabete mellito (DM) continuano ad avere una prognosi peggiore rispetto a quelli senza DM (14). Infatti, i pazienti con DM sottoposti a PCI, soprattutto quelli trattati con insulina, hanno un rischio maggiore di ristenosi, trombosi e mortalità (15). Tale aumentato rischio potrebbe essere dovuto alla loro marcata infiammazione coronarica cronica e ad una anomala reattività vascolare, indipendentemente dalla complessità anatomica della malattia coronarica (16-18). Sulla base di ciò, i pazienti diabetici possono ottenere dei vantaggi dall'utilizzo di BRS rispetto ai DES metallici permanenti, dal momento che il completo riassorbimento dello scaffold porrebbe eventualmente fine all'infiammazione coronarica, dovrebbe promuovere la guarigione vascolare e potrebbe condurre

ad un rimodellamento vasale favorevole, potendo quindi potenzialmente migliorare gli esiti tardivi a lungo termine (dopo 3 anni almeno) nella fase posteriore al riassorbimento delle maglie. Tuttavia la più accentuata trombogenicità de BRS e l'eccessiva risposta vascolare infiammatoria dei pazienti diabetici potrebbero comportare un impatto meno favorevole sui risultati clinici precoci del BRS, determinando la necessità di una ragionevole valutazione sulla sicurezza e l'efficacia a medio termine dei BRS in questa popolazione a più elevato rischio. Sulla base di tale rationale, è stata realizzata una sotto-analisi del registro GHOST-EU che si proponeva di riportare i risultati clinici associati all'utilizzo di Absorb BVS in pazienti diabetici e di compararli con quelli nei pazienti non diabetici di una popolazione non selezionata trattata nel mondo reale nelle condizioni della pratica interventistica routinaria (11).

Di un totale di 1477 pazienti inclusi nel registro GHOST-EU, 381 (25.8%) e 1096 (74.2%) erano rispettivamente con e senza DM. Tra i pazienti con DM, 128 (33.6%) erano sottoposti a terapia insulinica, e 226 (59.3%) erano sotto trattamento con ipoglicemizzanti orali (in 27 pazienti [7%] mancano informazioni sul tipo trattamento). Le caratteristiche cliniche dei pazienti con e senza DM sono illustrate nella Tabella 6. Rispetto ai pazienti non diabetici, quelli con DM erano più anziani, avevano percentuali significativamente più alti di ipertensione, dislipidemia, precedente rivascolarizzazione miocardica e precedenti eventi cerebrovascolari. Il fumo di sigaretta e la presenza di un infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST erano significativamente meno comuni tra i pazienti con DM (Tabella 6). Le caratteristiche angiografiche e procedurali dei pazienti con e senza DM sono illustrate nella Tabella 7.

Tabella 6. Caratteristiche cliniche dei pazienti diabetici e non diabetici.

Variabili	Diabetici (N = 381)	Non-diabetici (N= 1096)	P value
Età (anni)	64.0±10.1 (381)	61.3±11.3 (1096)	<0.001
Sesso maschile	76.9 (293/381)	80.9 (887/1096)	0.11
Ipertensione	89.0 (339/381)	66.7 (731/1096)	<0.001
Fumo	24.9 (95/381)	32.2 (353/1096)	0.01
Iperlipidemia	63.5 (242/381)	48.9 (536/1096)	<0.001
Precedente PCI	39.9 (152/381)	31.5 (345/1096)	0.003
Precedente CABG	6.6 (25/381)	4.2 (46/1096)	0.09
Precedente Stroke/TIA	5.5 (21/381)	2.9 (32/1096)	0.03
Sindrome coronarica	38.6 (147/381)	50.2 (550/1096)	<0.001
STEMI	9.4 (36/381)	19.3 (212/1096)	<0.001
NSTEMI	16.3 (62/381)	18.0 (197/1096)	0.50
Filtrazione glomerulare	81.3±27.6 (222)	84.9±26.3 (569)	0.10
LVEF	53.3±9.4 (257)	53.9±8.9 (793)	0.30
LVEF <30%	4.7 (14/297)	2.6 (24/922)	0.10
Malattia multivasale	41.1 (156/380)	38.3 (419/1094)	0.38

I numeri sono espressi in % (Numero rilevato/Campione complessivo) o come Media±Deviazione Standard (Campione complessivo); CABG: coronary artery bypass grafting; LVEF: left ventricular ejection fraction; NSTEMI: Non-ST-segment elevation myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; TIA: transient ischemic attack.

Tabella 7. Lesioni e Caratteristiche Procedurali

Variabili	Diabetici	Non-diabetici	P value
BVS per paziente (n)*	1.63 ± 1.01 (381)	1.46 ± 0.85 (1096)	0.004
BVS per lesione (n)	1.37 ± 0.74 (449)	1.25 ± 0.60 (1287)	0.003
Ibrido (BVS+DES/BMS)*	19.1% (66/346)	17.4% (178/1025)	0.52
Vaso Target			
Principale sinistra	1.6% (7/444)	1.0% (13/1271)	0.50
Discendente ant. sin.	45.5% (201/442)	49.1% (620/1262)	0.21
Circonflessa sin.	23.4% (103/441)	24.7% (312/1262)	0.61
Arteria coronaria des.	29.6% (131/443)	25.0% (316/1262)	0.07
Lesione tipo B2 o C	55.6% (232/417)	52.2% (625/1197)	0.25
Presenza di trombo	11.0% (48/437)	19.5% (245/1259)	<0.001
Lesioni ostiali	5.4% (22/406)	5.9% (68/1143)	0.79
Occlusione totale cronica	8.2% (37/449)	5.9% (76/1287)	0.11
Biforcazione	19.8% (89/449)	21.5% (277/1287)	0.49
Lunghezza lesione	21.8 ± 15.3 (336)	18.6 ± 13.4 (879)	0.001
Lunghezza lesione >34 mm	15.5% (52/336)	9.9% (87/879)	0.01
Lesione Proximale RVD (mm)	2.96 ± 0.54 (336)	2.99 ± 0.52 (888)	0.39
Pre-dilatazione	96.4% (433/449)	96.1% (1237/1287)	0.87
Lunghezza totale scaffold (mm)	29.8 ± 18.9 (446)	26.8 ± 15.9 (1276)	0.003
Diametro BVS 2.5 mm	28.1% (126/448)	28.3% (361/1277)	1.00
Diametro BVS 3.0 mm	50.2% (225/448)	44.9% (574/1277)	0.06
Diametro BVS 3.5 mm	40.8% (183/448)	42.0% (536/1277)	0.72
Pressione di impianto	12.4 ± 3.22 (442)	12.4 ± 3.23 (1259)	0.97
OCT eseguita*	16.1% (61/380)	12.6% (138/1092)	0.11
IVUS eseguita*	15.0% (57/380)	14.8% (162/1092)	1.00
Post-dilatazione	57.0% (256/449)	50.7% (652/1287)	0.02
P2Y12- terapia di			0.94
Dimissione:			
Clopidogrel 75 mg	72.5% (274/378)	72.0% (772/1072)	
Prasugrel 10 mg	24.1% (91/378)	24.8% (266/1072)	
Ticagrelor 180 mg	3.4% (13/378)	3.2% (34/1072)	

Inumeri sono espressi in % (Numero rilevato/Campione complessivo) o come Media±Deviazione Standard (Campione complessivo). BVS: bioresorbable vascular scaffold; BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent; IVUS: intravascular ultrasound; OCT: optical coherence tomography; RVD: reference vessel diameter. *Variabile basata sul paziente.

Il numero di BVS impiantati sia per ogni paziente che per ogni lesione è stato significativamente più alto tra i pazienti con DM rispetto a quelli non diabetici. La complessità delle lesioni (ad esempio tipo B2/C, biforcazioni, lesioni ostiali, ecc.) è stata simile tra i due gruppi, sebbene le occlusioni totali croniche tendevano ad essere più comuni nel gruppo con DM. La lunghezza della lesione e il totale degli scaffold impiantati sono state significativamente più elevati tra i pazienti con DM rispetto a quelli senza. Diversamente, il diametro di riferimento del vaso e il diametro dello scaffold impiantato sono stati simili tra i due gruppi. La pre-dilatazione è stata eseguita per la maggior parte delle lesioni, similmente nei due gruppi, mentre la post-dilatazione è stata effettuata in meno del 60% delle lesioni ed è stata più comune nel gruppo con DM. L'uso dell'imaging intravascolare è stato simile tra pazienti con DM e senza, anche se la tomografia a coerenza ottica è stata tendenzialmente effettuata più frequentemente tra i pazienti con DM. Infine, la terapia antiaggregante è stata bilanciata tra i due gruppi.

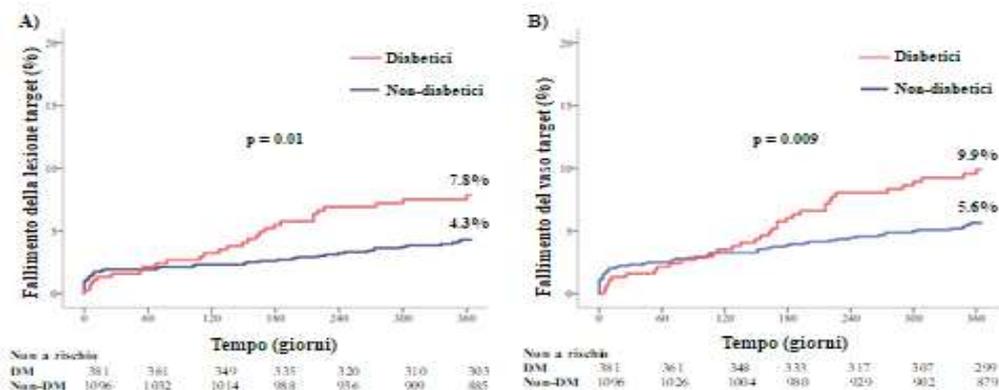
Le stime di Kaplan-Meier di eventi cardiaci per tutti i 12 mesi sono fornite nella Tabella 8. Le incidenze ad 1 anno di fallimento della lesione target e fallimento del vaso target sono stati significativamente più elevati tra i diabetici (7.8% e 9.9%) rispetto i pazienti non diabetici (4.3% e 5.6%), rispettivamente (Figura 1). La differenza significativa nel fallimento della lesione target tra i due gruppi è stata condizionata dalla rivascolarizzazione ripetuta della lesione target clinicamente guidata; non sono state osservate differenze significative per gli endpoint di morte cardiaca e infarto del miocardio (Tabella 8). Nel sottogruppo avente almeno un vaso trattato con diametro di riferimento del vaso [RVD (*reference vessel diameter*)] ≤ 2.75 mm, le incidenze di fallimento della lesione target ad 1 anno sono stati significativamente più alti nei diabetici rispetto ai pazienti non diabetici (10.9% vs. 5.2% p=0.025, rispettivamente).

Tabella 8. Stime di Kaplan-Meier di eventi cardiaci a 12 mesi.

Endpoints	Diabetici (n=381)	Non-diabetici (n=1096)	P value
Fallimento della lesione target	7.8%	4.3%	0.01
Fallimento del vaso target	9.9%	5.6%	0.009
Morte Cardiaca	1.1%	0.9%	0.68
Infarto miocardico	3.1%	2.2%	0.38
Rivascolarizzazione del vaso target	9.4%	5.0%	0.006
Rivascolarizzazione della lesione target	6.5%	3.3%	0.009
Trombosi dello scaffold (definita/probabile)	3.0%	1.7%	0.14

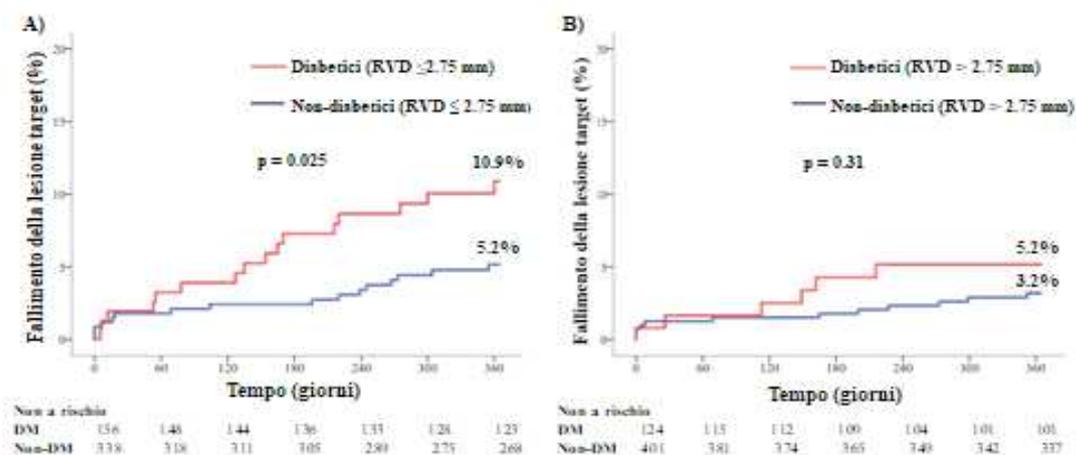
I numeri sono riportati come stime di Kaplan-Meier. L'endpoint composito relativo al device o fallimento della lesione target include la morte cardiaca, l'infarto miocardico correlato al vaso target e la rivascolarizzazione della lesione target clinicamente guidata. Il fallimento del vaso target include la morte cardiaca, l'infarto miocardico correlato al vaso target e la rivascolarizzazione correlata al vaso target clinicamente guidata.

Figura 1. Incidenze cumulative ad 1 anno del fallimento della lesione target (pannello A) e del fallimento del vaso target (pannello B).



Sebbene sia stata osservata un'incidenza più elevata di fallimento della lesione target ad 1 anno tra i pazienti diabetici rispetto ai pazienti non diabetici anche all'interno del sottogruppo senza un vaso trattato con RVD ≤ 2.75 mm (5.2% vs. 3.2%, p=0.31, rispettivamente), il gap tra i due gruppi è stato di minore entità e statisticamente non significativo (Figura 2).

Figura 2. Incidenze cumulative ad 1 anno del fallimento della lesione target all'interno del sottogruppo di pazienti con almeno un vaso trattato con diametro di riferimento ≤ 2.75 mm (Pannello A), e all'interno del sottogruppo di pazienti senza almeno un vaso trattato con diametro di riferimento ≤ 2.75 mm (pannello B).

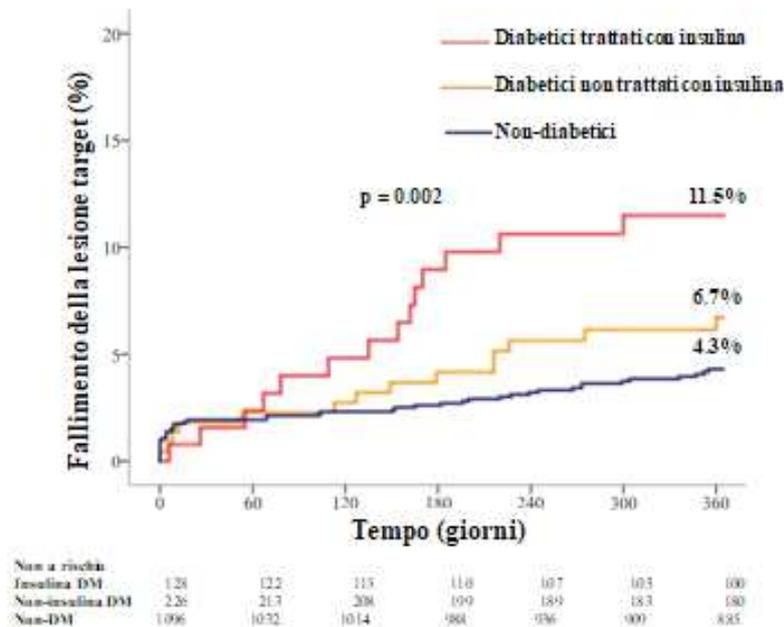


Le incidenze di fallimento della lesione target ad 1 anno sono state più elevate tra i pazienti diabetici trattati con insulina (11.5%) rispetto a quelli trattati con ipoglicemizzanti orali (6.7%) e a quelli senza DM (4.3%) (Figura 3).

Complessivamente, le incidenze di trombosi definitiva e probabile dello scaffold sono stati più alti tra i pazienti diabetici (Tabella 8), e in generale, per entrambi i gruppi sono stati più alti di quelli osservati con i DES convenzionali o in altri più recenti registri di Absorb BVS più recenti. Tuttavia, le incidenze di trombosi dello scaffold in questa sotto-analisi sono coerenti con i risultati totali del

registro GHOST-EU, nel quale è stato osservato un eccesso di trombosi dello scaffold a 6 mesi (5), suggerendo un ruolo chiave di una ottimale tecnica di impianto dell'Absorb, soprattutto in contesti ad alto rischio trombotico, come quello presente nei pazienti diabetici.

Figura 3. Incidenze cumulative ad 1 anno di fallimento della lesione target in pazienti diabetici trattati con insulina, in quelli non trattati con insulina e in quelli non diabetici.



Inoltre, tutti gli eventi di trombosi dello scaffold si sono verificati entro 6 mesi, tranne un caso del gruppo non diabetici che si è verificato a 239 giorni, suggerendo la necessità di una più accurata selezione della lesione e risultati ottimali post-procedura. Di nota, la trombosi dello scaffold ha coinvolto lesioni delle biforcazioni nel 45.5% dei casi (5 su 11) tra pazienti con DM e nel 27.8% dei casi (5 su 18) tra quelli senza DM. Dopo aver escluso i pazienti con lesioni delle biforcazioni dalla popolazione complessiva, la trombosi dello scaffold ad 1 anno tra i pazienti con DM si è ridotta a 2.1%, sebbene sia rimasto sempre più elevata di quella osservata tra i pazienti non diabetici (1.6%).

La trombosi dello scaffold ad 1 anno è stata simile tra i pazienti diabetici trattati con insulina (3.2%) e quelli non trattati con insulina (3.2%) rispetto ai pazienti non diabetici (1.7%).

Le variabili significativamente associate al fallimento della lesione target ad 1 anno nelle analisi univariata e multivariata sono elencate nella Tabella 9. Il diabete mellito è emerso come predittore indipendente del fallimento della lesione target ad 1 anno (HR 2.18, 95% CI 1.24-3.85, p=0.007) (Tabella 4). L'associazione significativa tra diabete e fallimento della lesione target non si è modificata quando è stata eseguita la correzione per i vari centri.

Tabella 9. Predittori all'analisi multivariata e risultati dell'analisi multivariata associati al fallimento della lesione target ad 1 anno

Endpoints	HR		HR	
	Univariato (95% CI)	P value	Multivariato (95% CI)	P value
Diabete	1.84 (1.15-2.9)	0.012	2.17 (1.23-3.82)	0.008
Sindrome coronarica acuta	1.58 (0.99-2.53)	0.05	2.09 (1.16- 3.78)	0.014
Lesione ostiale	2.78 (1.42-5.42)	0.003	3.32 (1.59-6.93)	0.001
Numero Totale di Absorb BVS impiantati	1.30 (1.07- 1.58)	0.008	1.18 (0.65- 2.15)	0.58
Lunghezza Scaffold	1.01 (1.00- 1.02)	0.01	1.00 (0.98- 1.03)	0.85
RVD \leq 2.75 mm	1.92 (1.08-3.41)	0.03	1.71 (0.95-3.09)	0.08

RVD: reference vessel diameter

L'inclusione del termine di interazione di DM e RVD \leq 2.75 mm nel modello multivariato ha lievemente modificato l'associazione indipendente di DM con aumentato rischio di fallimento della

lesione target ad 1 anno (HR 1.86, 95% CI 0.69-4.97, p=0.22). Nel modello multivariato per predire la trombosi dello scaffold definita e probabile ad 1 anno gli unici predittori che sono apparsi statisticamente significativi sono stati la sindrome coronarica acuta (ACS) (HR 2.30, 95%, CI 1.07-4.97, p=0.03) e lesioni ostiali (HR 2.84, 95% CI 0.99-8.16, p=0.05); c'è stato un trend che non ha raggiunto significatività statistica per l'associazione indipendente tra DM e aumentato rischio di trombosi dello scaffold (HR 1.97, 95% CI 0.93-4.20, p=0.08).

In sintesi, nella sottoanalisi descritta sono stati osservati i seguenti risultati:

- le incidenze cumulative del fallimento della lesione target ad 1 anno sono stati ragionevolmente favorevoli sia tra pazienti diabetici che non diabetici, soprattutto se si considera l'elevata complessità della popolazione inclusa nell'analisi;
- l'incremento del fallimento della lesione target tra i soggetti con DM è stato principalmente guidato da più elevati tassi di ripetute rivascolarizzazioni sulla lesione target; mentre non vi sono state differenze significative in mortalità tra i due gruppi;
- il DM è emerso come predittore indipendente del fallimento della lesione target a 1 anno, indipendentemente dal numero di Absorb BVS impiantati per paziente;
- l'incidenza della trombosi dello scaffold è stata circa due volte più elevata tra i pazienti con DM.

Tali risultati hanno una certa importanza nel contesto della letteratura sugli Absorb BVS nei pazienti diabetici, che al momento della pubblicazione della nostra analisi era limitata a dati derivati da studi randomizzati includenti pazienti stabili altamente selezionati con lesioni semplici. Pertanto, i nostri dati hanno ampliato la conoscenza sulla sicurezza e l'efficacia di Absorb BVS in una popolazione non selezionata e più complessa con rilevanti porzioni di caratteristiche che

costituivano un criterio di esclusione nei trial. E' importante sottolineare che nonostante la complessità della popolazione inclusa, il fallimento della lesione target ad 1 anno osservato tra i pazienti con DM della nostra sottoanalisi è stato abbastanza simile a quello riportato con la seconda e terza generazione di DES in pazienti con simili caratteristiche. Per esempio, in un'analisi di sottogruppo pre-specificato del trial BIOSCENCE che ha confrontato un DES metallico permanente con polimero biorassorbibile e a maglie ultrasottili rispetto ad un DES metallico convenzionale con polimero permanente in pazienti con DM (n=2.119, 32.9% sotto trattamento insulinico) le incidenze di fallimento della lesione target ad 1 anno sono state di 10.9% e 9.3%, rispettivamente (19).

Inoltre, un importante contributo scaturito della nostra analisi è quello concernente l'identificazione dei sottogruppi a maggior rischio con Absorb BVS, che hanno incluso:

- pazienti diabetici trattati con insulina (fallimento della lesione target ad un anno 11.5% vs. 6.7% in quelli in terapia con ipoglicemizzanti orali vs. 4.3% in quelli senza DM);
- pazienti diabetici con vasi piccoli di diametro ≤ 2.75 mm, in cui è stata osservata la più alta incidenza di fallimento della lesione target ad un anno (10.9%);
- pazienti diabetici con biforcazione; circa la metà dei casi di trombosi tra i pazienti diabetici si sono verificati in biforcazioni coronariche, suggerendo che la combinazione di DM e trattamento delle biforcazioni, che sono entrambi fattori predittivi ben noti di trombosi dello stent, identifica un sottogruppo ad alto rischio, per cui Absorb BVS potrebbe non essere un'opzione di trattamento adeguata.

4.2 Pazienti con biforcazioni

Le biforcazioni coronariche sono associate ad un maggior rischio trombotico rispetto a lesioni non localizzate in un punto di biforcazione del vaso. Tale eccesso di rischio potrebbe essere attribuito

alle alterazioni di flusso e della geometria vasale tipiche delle biforcazioni, che potrebbero favorire un eccessivo insulto infiammatorio tardivo e il rischio di frattura e di malapposizioni delle maglie metalliche con un DES convenzionale permanente. Tale rischio legato alla persistenza del metallo crea il presupposto per l'uso di uno scaffold riassorbibile con il potenziale di ripristinare l'anatomia e la fisiologia del vaso. Tuttavia, sebbene il BRS sia più conformabile del DES convenzionale, la composizione polimerica di Absorb BVS fa sorgere dei dubbi sulla fattibilità tecnica del trattamento delle biforcazioni mediante PCI ed impianto di tale dispositivo. Infatti, il trattamento della biforcazione coronarica potrebbe comportare un aumentato rischio di deformazione fino alla frattura dello scaffold a base di PLLA, soprattutto quando vengono effettuate tecniche dedicate più complesse con due scaffold o con il kissing-balloon per la post-dilatazione finale. Inoltre, l'aumentato spessore delle maglie del BRS e la sua maggiore tendenza al recoil acuto rispetto ai DES metallici potrebbe compromettere l'efficacia e la sicurezza precoce del BRS, potendo risultare in un beneficio clinico netto totale nullo o addirittura sfavorevole rispetto al DES. Ciò ha ragionevolmente condotto alla valutazione della fattibilità tecnica e risultati a medio termine del trattamento delle biforcazioni con Absorb BVS. Tuttavia, i dati sulla performance tecnica e clinica di Absorb BVS nelle biforcazioni sono stati limitati, poiché tali lesioni rappresentavano un criterio di esclusione dagli studi randomizzati e dalle esperienze iniziali con Absorb, quando la branca collaterale avesse un diametro vasale superiore ai 2 mm. Pertanto, per contribuire a valutare la fattibilità e la sicurezza in acuto e medio termine dell'impianto di un BRS nelle biforcazioni coronariche, abbiamo pubblicato una sottoanalisi dei pazienti del registro GHOST (12) in cui è stata trattata una biforcazione (n=46). Le caratteristiche angiografiche e procedurali delle lesioni valutate sono elencate in Tabella 10.

Tabella 10. Caratteristiche angiografiche e procedurali

Caratteristiche	Pazienti/Lesioni N= 46
Vessel treated	
Tronco comune	6 (13.0)
Arteria discendente anteriore	30 (65.0)
Arteria circonflessa	9 (19.8)
Coronaria destra	1 (2.2)
Lesione de novo	40 (87.0)
Ristenosi intrastent	2 (4.3)
Occlusioni croniche totali	3 (6.5)
Lesioni trombotiche	2 (4.3)
Tecniche:	
Singolo stent	36 (78.26)
Due stent	10 (21.74)
Mini-Crush	6 (13.0)
Reverse Culotte	1 (2.2)
T-Stenting	1 (2.2)
V-Stent	2 (4.3)
OCT	20 (43.5)
IVUS	2 (4.3)
Angolo di biforcazione	49.67 ± 20.2
Biforcazione vera	22 (47.8)
Biforcazione non vera	24 (52.2)
Pre-dilatazione:	
Branca principale	42 (91.3)
Branca collaterale	14 (30.4)
Cutting balloon	0 (0)
Scoring balloon (Angiosculpt)	5 (10.9)
Rotablator	0 (0)
Post-dilatazione	
Branca principale	28 (60.9)
Branca collaterale	7 (15.2)
Kissing balloon finale	14 (30.4)
Stent in bailout Shift di	8 (17.4)
placca Dissezione	1 (2.2)
Geographical missing	6 (13.0)
	1 (2.2)
Procedura Ibrida	1 (2.2)
BVS per lesione	1.74 ± 1.06
Overlapping	62 (44.6)

I dati sono presentati come media ± DS o n (%). BVS, bioresorbable vascular scaffold; IVUS, intravascular ultrasound; OCT, optical coherence tomography.

Di nota, la maggior parte delle lesioni sono state trattate con uno solo BRS (78%), ma la proporzione dei pazienti trattati con la tecnica a due scaffold è comunque ben rappresentata nella nostra casistica (22%). Inoltre, tra le caratteristiche procedurali, è importante sottolineare che le tecniche di imaging intracoronarico sono state utilizzate nel 45% dei pazienti, sottolineando la necessità di ottimizzare la PCI e di controllare il device in un contesto anatomico complesso.

I risultati pre- e post-procedurali alla QCA sono elencati in tabella 11, e mostrano come siano stati raggiunti ottimi diametri finali in entrambe le branche di biforcazione con un guadagno acuto di lume che si può considerare elevato. Inoltre è importante sottolineare che sono stati trattati vasi con un diametro abbastanza grande (media 3.28 ± 0.4 mm).

Tabella 11. QCA pre- e post-procedura della branca principale e collaterale.

Characteristics	Patients/Lesions N= 46
Branca principale	
RVD pre, mm	3.28 ± 0.4
MLD pre, mm	0.72 ± 0.67
DS pre, %	78.15 ± 22.09
Lesion length, mm	18.15 ± 19.45
RVD post, mm	3.28 ± 0.4
MLD post, mm	2.84 ± 0.43
DS post, %	13.54 ± 7.58
Acute gain, mm	2.12 ± 0.73
Branca collaterale	
RVD pre, mm	2.28 ± 0.61
MLD pre, mm	1.18 ± 0.76
DS pre, %	47.30 ± 28.87
Lesion length, mm	8.39 ± 4.83
RVD post, mm	2.25 ± 0.64
MLD post, mm	1.78 ± 0.62
DS post, %	20.74 ± 13.26
Acute gain, mm	0.60 ± 0.72

I dati sono presentati come media \pm DS. DS, diameter stenosis; MLD, minimal lumen diameter; RVD, reference vessel diameter.

A 6 mesi di follow-up non si sono verificati eventi avversi. Vi è stato un caso di rivascularizzazione ripetuta per ristenosi intrastent di uno scaffold impiantato su tronco comune-ramo circonflesso dopo 227 giorni dalla PCI. Inoltre, non si è verificato nessun caso di trombosi dello scaffold.

Pertanto, i risultati della nostra casistica mostrano che l'Absorb BRS è stato associato a ottimi risultati di sicurezza ed efficacia a medio termine in una coorte di pazienti con biforcazioni di vasi mediamente grandi trattati con un'elevata percentuale di post-dilatazione e con l'ausilio delle tecniche di imaging intracoronarico in una rilevante proporzione di pazienti, suggerendo una tendenza ad ottimizzare l'impianto dello scaffold. In conclusione, gli ottimi risultati a medio termine osservati nella nostra casistica di biforcazioni trattate con Absorb BRS sono probabilmente da attribuire all'ottimale tecnica di impianto adottata. Ovviamente tali dati devono essere confermati a lungo termine ed in popolazioni più ampie.

4.3 Pazienti con malattia del tronco comune

Il tronco comune della coronaria sinistra è una localizzazione attraente per il BRS considerato il rilevante peso prognostico di un evento avverso tardivo legato all'insulto cronico di un metallo permanente in tale importante sede (20). Dall'alto lato, i limiti strutturali dei BRS disponibili, soprattutto la più bassa forza radiale, potrebbero non rendere tali dispositivi adatti alle specifiche caratteristiche anatomiche del tronco comune, diminuendone l'efficacia e la sicurezza (20). Tuttavia, i dati sull'uso dell'Absorb BRS per il trattamento del tronco comune sono stati limitati. L'esperienza più ampia pubblicata è quella costituita da 60 pazienti trattati in 12 centri, compreso il nostro (13). I pazienti inclusi avevano un'età media di 55.1 ± 8.8 anni, e il 28% erano diabetici. Di nota, la maggior parte delle lesioni erano localizzate a livello della biforcazione del tronco (76.7%).

Non si sono verificati casi di morte e stroke periprocedurali. Inoltre in un solo caso è occorsa una temporanea instabilità emodinamica durante la procedura. Le incidenze del fallimento della lesione target, definito come il composito di morte cardiaca, infarto relativo al vaso target e rivascolarizzazione ripetuta della lesione target guidata dall'ischemia, sono state del 14.9% (n=7 pazienti) ad un anno e del 25% (n=10 pazienti) due anni. Tale endpoint composito è stato guidato dalla rivascolarizzazione ripetuta della lesione target (13.4% ad un anno e 23.6% a due anni) che si è verificata ad una mediana di 343 giorni. In 9 casi su 10 di rivascolarizzazione ripetuta, è stato effettuata una valutazione con imaging intracoronarico al follow-up, che ha documentato i seguenti aspetti: recoil tardivo (n=3), eccessiva iperplasia neointimale intrascaffold (n=4), sottoespansione (n=2), discontinuità delle maglie (n=2) e malapposizione (n=1). La morte cardiaca è stata 1.8% (n=1 paziente) a 2 anni. Di nota, non si sono verificati casi di infarto miocardico o di trombosi dello scaffold a 2 anni.

In conclusione, tale analisi ha mostrato che l'impianto dell'Absorb BVS in casi accuratamente selezionati di tronco comune è tecnicamente fattibile. Un appropriato sizing del diametro del vaso, la valutazione con tecniche di imaging intracoronarico, un'appropriate preparazione della lesione e un'ottimale pre-dilatazione sono raccomandati per minimizzare il rischio di fallimento del device. Sebbene sia promettente il fatto che non vi siano stati casi trombosi dello scaffold, è probabile che la prima generazione di scaffold non costituisca un'opzione ottimale per il tronco comune.

5. VALUTAZIONE DELL'IMPLEMENTAZIONE CLINICA DI ABSORB: REGISTRO ABSORB SELECT

5.1 Background e Razionale del registro ABSORB SELECT

Il razionale invitante dei BRS ed i dati clinici preliminari riportati con Absorb BVS hanno incoraggiato l'uso diffuso di questo dispositivo in diversi registri post-marketing del mondo reale, nonostante le sue limitazioni strutturali (21). Tuttavia, la sicurezza di Absorb BVS è stata sempre più messa in discussione da vari studi randomizzati che hanno dimostrato il maggiore rischio trombotico rispetto alle ultime generazioni degli stent metallici permanenti (22-23). Questi risultati clinici sfavorevoli riportati hanno ostacolato l'implementazione clinica di Absorb, riducendo la quota di utilizzo a tal punto che l'azienda produttrice ha interrotto la vendita del device nell'Agosto 2017. Tuttavia, non è stato descritto sistematicamente come gli emergenti problemi di sicurezza di Absorb abbiano inciso sul suo utilizzo reale e potenziale e sulla scelta di questo device nella pratica interventistica quotidiana, soprattutto in considerazione del fatto che i risultati clinici negativi sono stati fortemente correlati alla tecnica di impianto rispetto che al device di per sé. Inoltre, le limitazioni strutturali del BRS e le tecniche di impianto più impegnative potrebbero restringere marcatamente il suo impiego, indipendentemente dagli outcome clinici riportati. Tuttavia, le caratteristiche anatomiche, cliniche e logistiche per cui i cardiologi interventisti non considererebbero appropriato uno scaffold a base di PLLA non sono state ancora sistematicamente valutate. Infatti, comprendere l'impatto pratico di un'esperienza matura acquisita con Absorb BVS potrebbe fornire utili suggerimenti circa le strategie di sviluppo e implementazione dei numerosi BRS attualmente in studio o in fase iniziale di commercializzazione. Per tali motivi, nelle fasi avanzate di introduzione di Absorb BRS nella pratica clinica, dopo le crescenti evidenze sia

negative che positive, abbiamo condotto il presente registro multicentrico con l'obiettivo di valutare in modo prospettico i seguenti aspetti:

- i) la frequenza reale di impiego di Absorb BVS;
- ii) la proporzione di pazienti/lesioni potenzialmente eleggibili per Absorb BVS tra i pazienti trattati con PCI nella pratica interventistica quotidiana;
- iii) caratteristiche per cui Absorb BVS è considerato non idoneo in ogni specifico paziente.

5.2 Popolazione d pazienti inclusi nel registro ABSORB SELECT

L'ABSORB SELECT (Absorb Use in the Landscape of Everyday CaTh-lab practice), è uno studio osservazionale, quindi non interventistico, prospettico, multicentrico, che ha raccolto i dati sui pazienti sottoposti a PCI con qualsiasi device (stent metallico [BMS], stent medicato [DES], Absorb BVS o altri BRS, semplice pallone [POBA] o pallone medicato [DEB]), trattati in cinque centri italiani dal 26 settembre 2016 al 28 febbraio 2017. I centri partecipanti hanno aderito e iniziato lo studio in differenti momenti durante tutto il periodo in cui lo studio è stato condotto. Il volume di PCI per anno è > 1200 pazienti in due centri e > 600 negli altri tre centri partecipanti. Tutti i centri avevano iniziato ad usare Absorb da almeno due anni prima dell'inizio del periodo di studio. Le procedure di PCI sono state eseguite in modo concorde con gli standard locali e lo studio non ha interferito con la pratica interventistica routinaria. Infatti, non c'erano indicazioni o controindicazioni definite dallo studio in merito all'uso di Absorb BVS, poiché lo studio ha mirato a valutare come questo device veniva selezionato tra i pazienti sottoposti a PCI nella pratica interventistica ordinaria del mondo reale. Per gli scopi dello studio, le caratteristiche cliniche ed angiografiche sono state riportate per tutti i pazienti sottoposti a PCI, e confrontati tra quelli trattati

con Absorb BVS (definiti coorte Absorb) e quelli trattati con altri device (definiti coorte non-Absorb).

5.3 Modalità di raccolta dati e definizioni del registro ABSORB SELECT

Agli operatori dei centri partecipanti è stato chiesto di compilare una scheda raccolta dati cartacea (CRF, case report form) per ogni paziente sottoposto a PCI, alla fine di tale procedura. La scheda ed i dati raccolti sono stati visionati e gestiti da operatori di un unico centro coordinatore (Cardiologia Ferrarotto Catania), non coinvolti nelle procedure di PCI.

La scheda raccolta dati includeva varie sezioni, tra cui 1) caratteristiche demografiche e cliniche del paziente sottoposto a PCI; 2) aspetti angiografici della lesione trattata; 3) device utilizzato durante la procedura di PCI; 4) motivi per cui l'Absorb BVS veniva ritenuto inadeguato nel singolo paziente. Oltre il tipo di device impiegato per la PCI, non sono stati raccolti altri dati riguardanti la procedura; inoltre non sono stati valutati gli outcome clinici dei pazienti inclusi.

In merito alla sezione indicante i motivi per cui Absorb BVS era ritenuto inadeguato dall'operatore per il paziente specifico, una o più scelte potevano essere selezionate tra una lista di variabili pre-specificate, che includevano le seguenti: età avanzata, necessità di accorciare il periodo di doppia terapia antiaggregante, infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction), diabete, instabilità clinica, pregresso fallimento di Absorb, ristenosi intrastent (ISR, in-stent restenosis), occlusione cronica totale (CTO, chronic total occlusion), malattia del tronco comune dell'arteria coronaria sinistra (LMCA, left main coronary artery); lesioni localizzate in biforcazioni, lesioni ostiali, lesioni in graft arteriosi o venosi, calcificazioni coronariche di qualunque grado di severità, vasi piccoli o grandi, lesioni richiedenti stent impiantati in overlap, tortuosità del vaso, indisponibilità delle metodiche di imaging

intravascolare (ecografia o tomografia a coerenza ottica), indisponibilità del device e tempo limitato dell'operatore (come ad esempio durante una procedura effettuata in regime di reperibilità). Inoltre vi era un campo libero per indicare ulteriori caratteristiche prese in considerazione dall'operatore nel valutare la non appropriatezza di Absorb nello specifico paziente/lesione. Se veniva selezionata più di una variabile per cui Absorb BVS era ritenuto inadeguato, doveva essere indicato l'ordine di importanza percepita della scelta con numeri progressivi da uno (variabile dominante, indicata qui come "prima scelta") in poi. Nei risultati, sono state riportate le percentuali di ciascuna variabile scelta come prima ed in qualsiasi ordine.

Le calcificazioni sono state valutate all'esame angiografico sulla base della comparsa di un'area di densità localizzata nel contesto della parete del vaso a livello della regione stenotica. Il grado di calcificazione è stato distinto, a seconda della gravità, in lieve, moderato (densità su un solo lato della parete arteriosa, vista soltanto con il movimento cardiaco prima dell'iniezione del mezzo di contrasto), e severo (radiopacità generalmente su entrambi i lati della parete arteriosa, vista senza movimento cardiaco prima dell'iniezione del mezzo di contrasto) (22).

I diametri distale e prossimale di riferimento dei vasi trattati (RVD, *reference vessel diameter*) sono stati valutati con QCA o mediante stima visiva da parte dell'operatore. Ai fini dell'analisi dei dati, vasi piccoli o grandi venivano definiti quando RVD era $< 2.5\text{mm}$ e $> 3.75\text{ mm}$, rispettivamente; la malattia del tronco comune, le CTO, le ISR, le lesioni ostiali, la malattia dei graft, le calcificazioni severe e le biforcazioni sono state considerate come "lesioni complesse".

5.4 Definizione del potenziale uso di Absorb

Al fine di stimare il razionale dell'utilizzo di Absorb nel contesto della popolazione sottoposta a PCI, sono stati presi in considerazione i seguenti aspetti inerenti al device:

1) il beneficio legato all'eventuale riduzione di eventi ischemici tardivi, in seguito al riassorbimento dello scaffold, potrebbe essere ridotto o assente nei pazienti con età più avanzata;

2) la doppia terapia antiaggregante prolungata, richiesta dopo impianto di Absorb, esclude i pazienti considerati ad alto rischio di sanguinamento;

3) il trattamento delle lesioni complesse con questi scaffold polimerici comporta problemi tecnici che potrebbero portare a un risultato procedurale subottimale;

4) Absorb non è indicato per piccoli (RVD < 2,5 mm alla QCA o $\leq 2,75$ mm secondo una stima visiva) e grandi vasi (> 3,75 mm). Sulla base di queste considerazioni, i possibili candidati all'impiego di Absorb sono quelli identificati escludendo dall'intera popolazione i pazienti con: età avanzata (> 75 anni), elevato rischio di sanguinamento, lesioni complesse e lesioni in arterie coronarie di piccolo e grande calibro, come definito in precedenza. Oltre a questo primo scenario, mnemonicamente identificato come "ABCD" (Age, Bleeding, Complex, Diameter), al fine di individuare i possibili migliori candidati all'impianto di Absorb, sono stati utilizzati anche altri scenari più severi, che modificassero i cut-off relativi in primo luogo rispetto al grado di calcificazione e in secondo luogo rispetto all'età e al diametro del vaso. Infatti, al fine di effettuare un'ulteriore selezione delle lesioni più semplici, nel secondo scenario sono state escluse le calcificazioni (ABCD Simpler). Inoltre, considerato che l'aspettativa di vita è variabile nei pazienti e nei vari paesi e alla luce del fatto che non esiste una chiara definizione di "anzianità", nel terzo scenario il cut-off per di età massima per l'impianto è stato abbassato a 70 anni (ABCD Simpler-Younger); infine, a causa del maggior rischio in termini di sicurezza in cui si può incorrere trattando i piccoli vasi nel quarto scenario il cut-off di RVD è stato aumentato a un valore $\geq 2,75$ mm (ABCD Simpler-Younger-Safer). Per ogni scenario così predefinito sono state quindi calcolate le proporzioni di pazienti candidabili al trattamento con Absorb rispetto al resto della popolazione

sottoposta a PCI, riflettendo in tal modo il potenziale uso di Absorb; sono state inoltre riportate, sempre sulla base dei criteri di ogni scenario, le percentuali relative all'attuale uso di questo device rispetto al totale della popolazione osservata.

5.5 Analisi statistica del registro ABSORB SELECT

Per consentire un'analisi esplorativa valida abbiamo stabilito l'obiettivo di raccogliere i dati su 1000 pazienti consecutivi sottoposti a PCI. I risultati sono stati riportati come statistiche descrittive basate sui valori disponibili (non mancati). Le variabili continue sono descritte come medie \pm deviazioni standard o mediane (intervallo interquartile [IQR]). Le variabili binarie sono descritte da frequenze e percentuali assolute. Le variabili continue sono state confrontate utilizzando il test-t di Student; le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il Chi-Square test o il Fisher's exact test, come opportuno. Per valutare i predittori indipendenti di uso di Absorb, è stato utilizzato un modello di regressione logistica binaria multivariata per stimare l'odds ratio (OR) e il corrispondente intervallo di confidenza del 95% (95% CI). In primo luogo, è stata eseguita un'analisi esplorativa univariata per verificare l'associazione di variabili che potenzialmente influenzano la selezione dei pazienti da sottoporre all'impianto di Absorb. Successivamente, vennero incluse en-bloc nel modello multivariato solo quelle variabili con un valore di $p \leq 0.05$.

5.6 Risultati del registro ABSORB SELECT

Sono stati raccolti dati su un totale di 1017 pazienti sottoposti a PCI con qualsiasi device e 1285 lesioni. Nelle tabelle 12 e 13 sono riportate le caratteristiche cliniche ed angiografiche, rispettivamente, dell'intera popolazione inclusa e dei sottogruppi di pazienti stratificati sulla base del trattamento con Absorb BVS o differenti device. Tra la popolazione complessiva sottoposta a

PCI, il 27,6% dei pazienti aveva un'età maggiore di 75 anni. La maggior parte delle procedure di PCI (68,8%) è stata effettuata in pazienti che presentavano una sindrome coronarica acuta (SCA). La fibrillazione atriale era presente nel 5.9% dei pazienti inclusi. Riguardo le caratteristiche angiografiche, il 14.3% delle lesioni era ostiale, il 25.3% era localizzato a livello di una biforcazione e solo il 3.3% presentava un'ostruzione cronica totale. Il 7.8% delle lesioni sono state classificate come severamente calcifiche. Un diametro di riferimento distale < 2.5 mm è stato stimato nel 12.1% delle lesioni trattate; un diametro prossimale > 3.75 mm era presente nel 20.2%. Da notare come il 10.7% delle lesioni trattate erano ristenosi di stent metallici.

I pazienti trattati con Absorb erano significativamente più giovani, più fumatori e meno frequentemente ipertesi, dislipidemicici e diabetici rispetto a quelli trattati con altri device; così come i pazienti della coorte Absorb avevano meno frequentemente fibrillazione atriale o pregressi interventi coronarici ed infarti miocardici. Inoltre i pazienti trattati con Absorb sono stati trattati più frequentemente a livello dell'arteria coronarica discendente anteriore, avevano meno lesioni tipo B2-C, calcificazioni moderate, lesioni ostiali o localizzate alle biforcazioni e RVD > 3.75 mm. L'Absorb non è stato mai usato per trattare lesioni a carico del tronco comune della coronaria sinistra, dei graft, o per calcificazioni severe e ristenosi intrastent.

Tabella 12: Caratteristiche dei pazienti relative alla popolazione complessiva sottoposta a PCI e ai sottogruppi distinti in base all'uso e al non uso di Absorb.

Variabile	Tutti i	Pazienti	Pazienti	Valori P
	Pazienti (N = 1017)	Non-Absorb (N = 960)	Absorb (N = 57)	
Età (anni), media	66.3±11.4 (1.017)	66.9±11.2 (960)	56.2±9.3 (57)	<0.0001
Età (anni), mediana	67 [59-75]	67 [59-76]	56 [50-65]	-
Età ≥ 75 anni	27.6 (281/1.017)	29.3 (281/960)	0 (0/57)	<0.0001
Sesso maschile	77.6 (789/1.017)	77.3 (742/960)	82.5 (47/57)	0.36
Ipertensione	69.3 (705/1.017)	70.4 (676/960)	50.9 (29/57)	0.002
Fumatori	31.9 (324/1.017)	30.6 (294/960)	52.6 (30/57)	0.001
Iperlipidemia	53.5 (544/1.017)	54.4 (522/960)	38.6 (22/57)	0.02
Storia familiare di CAD	25.6 (260/1.017)	24.7 (237/960)	40.4 (23/57)	0.008
Diabete	30.8 (313/1.017)	31.6 (303/960)	17.5 (10/57)	0.03
Diabete insulino-dipendente	8.8 (90/1.017)	9.3 (89/960)	1.8 (1/57)	0.05
Pregressa PCI	33.7 (343/1.017)	34.9 (335/960)	14.0 (8/57)	0.001
Pregresso CABG	5.6 (57/1.017)	5.9 (57/960)	0	0.06
Pregresso stroke/TIA	3.9 (40/1.017)	4.2 (40/960)	0	0.12
Pregresso MI	27.3 (278/1.017)	28.0 (269/960)	15.8 (9/57)	0.04
Pregresso sanguinamento	2.1 (21/1.017)	2.2 (21/960)	0	0.26
Fibrillazione Atriale	5.9 (60/1.017)	6.2 (60/960)	0	0.05
ACS	68.8 (700/1.017)	68.9 (661/960)	68.4 (39/57)	0.95
Angina Instabile	12.3 (126/1.017)	12.4 (119/960)	12.3 (7/57)	0.98
STEMI	26.7 (272/1.017)	27.0 (259/960)	22.8 (13/57)	0.49
NSTEMI	29.7 (302/1.017)	29.5 (283/960)	33.3 (19/57)	0.54
Angina Stabile	27.7 (282/1.017)	27.7 (265/960)	29.8 (17/57)	0.72
PCI in atto	3.4 (35/1.017)	3.5 (34/960)	1.8 (1/57)	0.73
Shock al ricovero	3.1 (32/1.017)	3.3 (32/960)	0 (0/57)	-

I numeri sono espressi in % (conteggio/dimensione del campione) o come Media±deviazione standard (dimensione del campione) o mediana [range interquartile]; ACS: acute coronary syndrome, sindrome coronarica acuta; CAD: coronary artery disease, malattia coronarica; CABG: coronary artery bypass grafting, bypass coronarico; NSTEMI: infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; PCI: intervento coronarico percutaneo; STEMI: infarto del miocardio con soprasslivellamento del tratto ST; TIA: attacco ischemico transitorio.

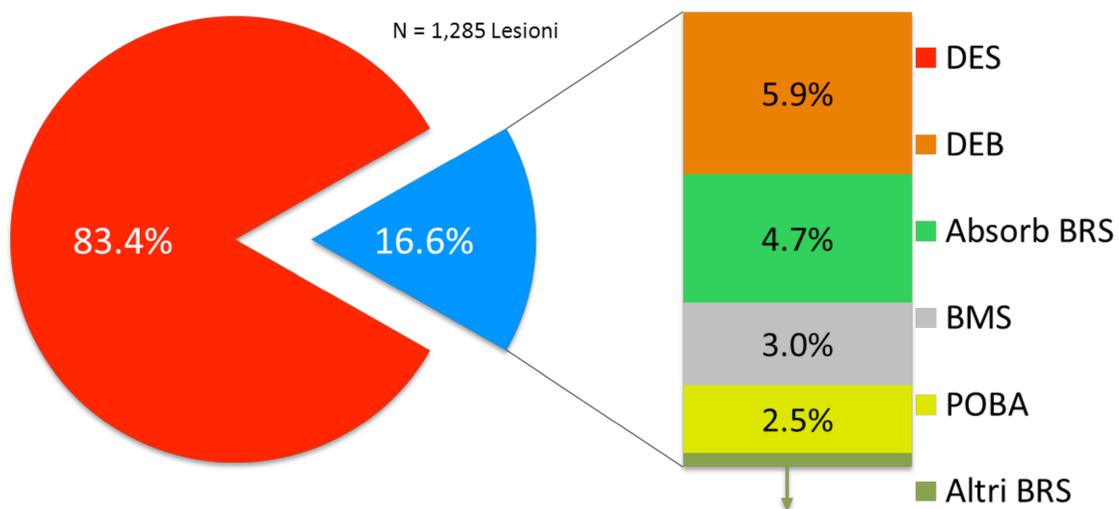
Tabella 13: Caratteristiche dei pazienti relativi alla popolazione complessiva sottoposta a PCI e sottogruppi distinti in base all'uso e non uso di Absorb.

Variabile	Tutte	Lesioni	Lesioni	Valori P
	le lesioni (N = 1285)	Non-Absorb (N = 1225)	Absorb (N = 60)	
Vaso interessato				
Tronco comune	5.8 (74/1285)	6.0 (74/1225)	0	0.05
Discendente anteriore	42.0 (540/1285)	41.2 (505/1225)	58.3 (35/60)	0.009
Circonflessa	23.0 (295/1285)	23.3 (285/1225)	16.7 (10/60)	0.24
Arteria coronaria destra	27.4 (352/1285)	27.5 (337/1225)	25.0 (15/60)	0.67
Graft in vena safena	1.7 (22/1285)	1.8 (22/1225)	0	0.3
Arteria mammaria int.	0.2 (2/1285)	0.2 (2/1225)	0	0.75
Lesioni di tipo B2/C	70.6 (886/1255)	71.3 (852/1195)	56.7 (34/60)	0.02
Calcificazioni severe	7.8 (100/1280)	8.2 (100/1220)	0 (0/60)	0.02
Calcificazioni moderate	19.7 (252/1280)	20.4 (249/1220)	5.0 (3/60)	0.003
Lesioni ostiali	14.3 (183/1279)	14.8 (181/1219)	3.3 (2/60)	0.01
Occlusione cronica totale	3.3 (42/1285)	3.2 (39/1225)	5.0 (3/60)	0.44
Ristenosi Intra-stent	10.7 (137/1285)	11.2 (137/1225)	0 (0/60)	0.006
Biforcazioni	25.3 (324/1283)	25.8 (316/1223)	13.3 (8/60)	0.03
Collaterale \geq 2.0 mm	16.4 (211/1283)	16.9 (207/1223)	6.7 (4/60)	0.04
RVD prossimale (mm)	3.2 \pm 0.6 (1263)	3.2 \pm 0.6 (1203)	3.2 \pm 0.4 (60)	0.05
RVD distale (mm)	3.0 \pm 0.6 (1258)	3.0 \pm 0.6 (1198)	3.0 \pm 0.4 (60)	0.6
RVD prox $>$ 3.75 mm	20.2 (255/1263)	20.9 (252/1203)	5.0 (3/60)	0.003
RVD distale $<$ 2.5 mm	12.1 (152/1258)	12.1 (148/1198)	6.7 (4/60)	0.19

I numeri sono espressi in % (conteggio/dimensione del campione) o media \pm deviazione standard (dimensione del campione). RVD: reference vessel diameter, diametro di riferimento del vaso.

Il BRS Absorb è stato utilizzato nel 4.7% di tutte le lesioni trattate. Il device maggiormente usato è stato il DES (83.4%) (Figura 4). Il BMS ed il DEB sono stati impiegati nel 3.0% e nel 5.9% delle lesioni, rispettivamente, mentre un BRS diverso da Absorb è stato utilizzato nello 0,5% dei casi. I predittori indipendenti che hanno influito sull'uso reale di Absorb sono stati: età (OR 0.92 [0.90-0.95]), lesione dell'arteria discendente anteriore (OR 2.29 [1.26 - 4.18]), RVD > 3.75 mm (OR 0.10 [0.02-0.44]), calcificazioni moderate/severe (OR 0.20 [0.10-0.66]), lesioni ostiali (OR 0.11 [0.02- 0.88]), lesioni a livello di biforcazioni (OR 0.38 [0.17-0.86]).

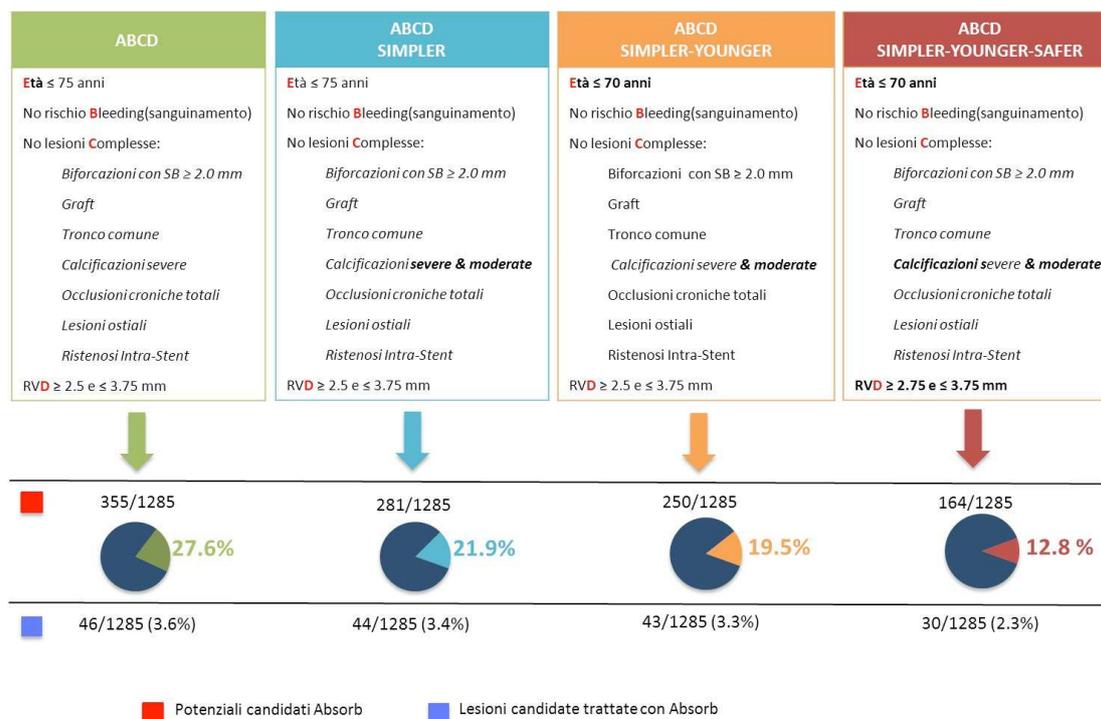
Figura 4: Il grafico indica la frequenza di utilizzo dei diversi tipi di device usati per il trattamento di tutte le lesioni. BMS: bare-metal stent; BRS: bioresorbable scaffold; DEB: drug-eluting balloon; DES: drug-eluting stent; POBA: plain - old balloon angioplasty.



Le proporzioni di impiego potenziale e reale di Absorb BVS nell'intera popolazione, considerando i criteri dei quattro scenari pre-definiti, sono riportati nella Figura 5. I potenziali candidati al

trattamento con Absorb tra tutte le lesioni trattate sono diminuiti dal 27.6% considerando il primo scenario ABCD al 21.9%, 19.5% e 12.8% con i criteri dello scenario ABCD simpler, ABCD simpler- younger e simpler-younger-safer, rispettivamente (Figura 5).

Figura 5: Utilizzo reale e potenziale di Absorb calcolato sulla base dei criteri di ciascuno scenario predefinito.



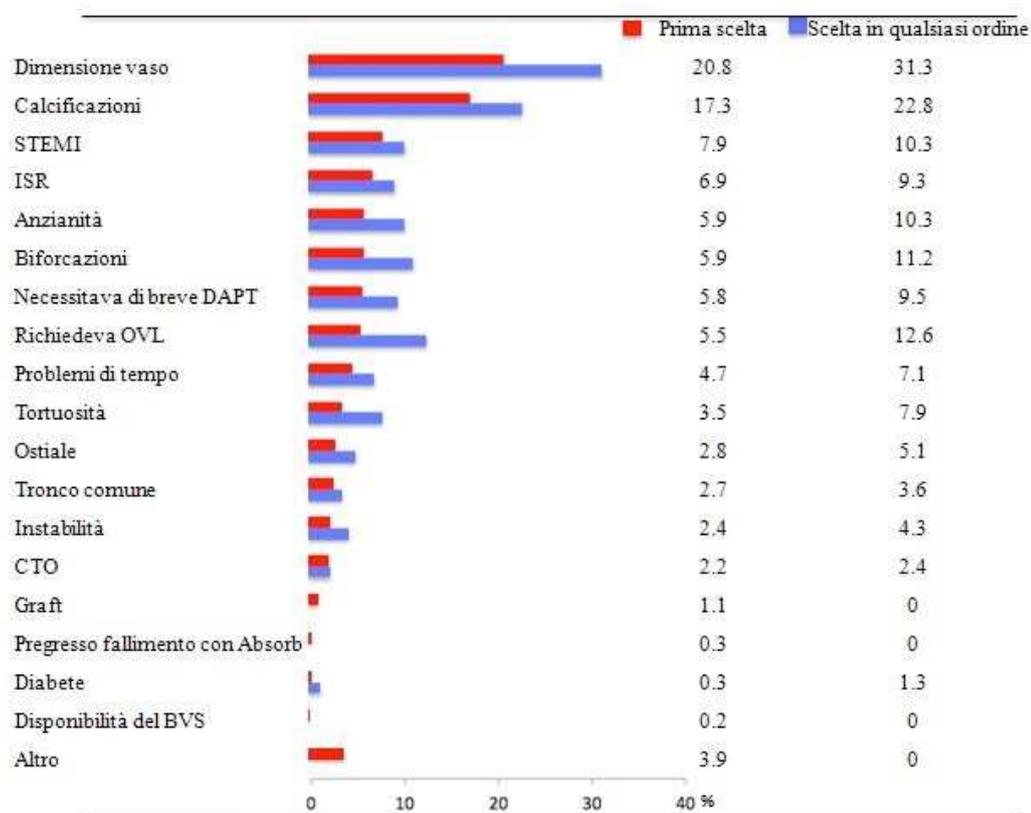
I potenziali candidati ad Absorb (in rosso) sono stati selezionati filtrando l'intera popolazione sulla base dei criteri di ciascun scenario (elencati nei quattro riquadri); sono state calcolate le proporzioni di questi candidati tra tutte le lesioni trattate (n=1,285), ottenendo il potenziale uso di Absorb (rappresentato nei corrispondenti grafici a torta). Le lesioni candidate trattate con Absorb (in blu) sono state selezionate tra quelle con i criteri di ciascun scenario; le proporzioni di queste lesioni tra tutte le lesioni trattate (n=1,285) sono state calcolate, ottenendo l'uso reale di Absorb. ABCD è un acronimo per indicare i criteri usati per selezionare Absorb e sta per età (Age), rischio di sanguinamento (Bleeding), lesioni complesse (Complex lesions) e diametro (Diameter) dei vasi; le lettere dell'acronimo sono evidenziate in rosso. Rispetto al primo scenario ABCD, nel Simpler sono state escluse le calcificazioni moderate, nel Simpler- Younger il limite di età è stato abbassato a 70 anni, ed, infine, nel Simpler- Younger- Safer il limite inferiore del diametro vasale (RVD) è stato alzato a 2.75 mm. RVD: reference vessel diameter (diametro di riferimento del vaso); SB: side branch (branca collaterale)

L'uso reale di Absorb nella popolazione totale è stato inferiore rispetto al suo uso potenziale stimato sulla base dei criteri di ciascun scenario, andando dal 3.6% al 2.3% dal primo al quarto scenario, rispettivamente.

Nella Figura 6 sono riportate le frequenze di ciascuna specifica caratteristica per cui Absorb è stato considerato inadeguato dall'operatore nella popolazione trattata con un dispositivo diverso da esso.

Figura 6. Frequenze di ciascuna specifica caratteristica per cui Absorb è stato considerato inadeguato.

Percentuali di variabili per cui Absorb è considerato inappropriato in 1225 lesioni



Tra le caratteristiche angiografiche scelte come variabile principale per dover escludere Absorb, la dimensione vasale (20.8%) è stata la più frequente, seguita da calcificazioni (17.3%),

ISR (6.9%), biforcazioni (5.9%), lesioni richiedenti un overlap (5.5%), tortuosità (3.5%), lesioni ostiali (2.8%), LMCA (2.7%), CTO (2.2%), e graft (1.1%). Tra le proprietà cliniche invece risultavano prevalenti lo STEMI (7.9%), l'età avanzata (5.9%), la necessità di effettuare un breve periodo di doppia apia antiaggregante a causa di un elevato rischio di sanguinamento del paziente (5.8%), ed, a seguire, instabilità emodinamica (2.4%) e diabete (0.3%). Inoltre, i problemi di tempo limitato a disposizione dell'operatore, per lo più riferibili a procedure effettuate in reperibilità o ad un elevato carico di lavoro in sala emodinamica, sono stati indicati come variabile logistica per non considerare Absorb appropriato nel 4.7% dei casi.

5.7 Interpretazione dei risultati del registro ABSORB SELECT

I risultati principali del presente studio includono i seguenti:

- i) Absorb è stato marginalizzato rispetto al suo potenziale stimato;
- ii) la dimensione inadeguata del vaso è stata la variabile principale per cui Absorb era da considerarsi inappropriato, ammontando circa al 30% delle lesioni;
- iii) tra le altre caratteristiche esaminate, le calcificazioni erano il problema prevalente (17.3%) a precludere la selezione del BRS e sono anche emerse come predittori indipendenti dell'uso reale di Absorb.

L'uso medio osservato di Absorb è stato complessivamente basso ed equamente distribuito tra i centri. In quest'ultimi è stata comune la tendenza da un notevole entusiasmo iniziale ad una successiva restrizione dell'uso di Absorb. In particolare, uno dei centri partecipanti ha riportato un utilizzo iniziale di Absorb del 20% circa nel 2013, quando è stato iniziato il registro GHOST su Absorb (9), con un successivo declino al 5% circa nel 2016, come conseguenza dell'impatto sfavorevole degli emergenti problemi di sicurezza, soprattutto in alcuni subsets di lesione. A causa

del progressivamente basso impiego di Absorb nelle diverse Nazioni, l'azienda ha interrotto la vendita del dispositivo nell'Agosto 2017. Tuttavia, anche se Absorb non è più disponibile come dispositivo da utilizzare nella pratica clinica per i pazienti sottoposti a PCI, i risultati del nostro studio permettono comunque significative riflessioni. Innanzitutto, anche se è stato ipotizzato che risultati migliori con Absorb possano essere ottenuti con tecniche di impianto ottimali o con una più accurata selezione dei pazienti/lesioni, i problemi di sicurezza hanno comunque portato ad una bassa percentuale di impiego rispetto al suo utilizzo potenziale stimato anche in uno scenario ancora più conservativo e semplice. Così, le evidenze preoccupanti di un alto rischio trombotico hanno portato a diffidare del dispositivo stesso e probabilmente dell'intera tecnologia BRS a base di PLLA. Quest'ultima osservazione suggerirebbe la necessità di ulteriori dati, specialmente a lungo termine, per rassicurare sulla sicurezza tardiva ed i benefici aggiuntivi del BRS, al fine di superare lo scetticismo derivato dall'esperienza maturata su Absorb ed implementare nuove tecnologie di BRS. In secondo luogo, mostrando la prevalenza dei fattori che più influenzano la selezione del BRS nella pratica clinica, i nostri risultati suggeriscono problematiche mirate e prioritarie su cui futuri studi, perfezionamenti tecnologici, programmi di formazione e consensi di esperti dovrebbero focalizzarsi per migliorare lo sviluppo e l'implementazione di differenti scaffold biorassorbibili. Per esempio, nel presente studio, la dimensione vasale è stata il fattore dominante nell'escludere Absorb nel 30% circa delle lesioni, suggerendo che cambiamenti mirati alla struttura dei BRS insieme ai dati sulla sua sicurezza nei vasi più piccoli rappresentano la chiave per evitare l'esclusione di una porzione rilevante di lesioni. Un'altra prevalente caratteristica angiografica che ha influenzato la selezione del BRS è stata la presenza di calcificazioni, indicando che la valutazione della performance del BRS, specialmente degli scaffold polimerici, nelle lesioni calcifiche, rappresenta un bisogno insoddisfatto che deve essere accuratamente affrontato per

ottenere un impatto rilevante sull'utilizzo del BRS. Infine, la presentazione con lo STEMI è stata tra le principali variabili cliniche considerate nella valutazione dell'adeguatezza di Absorb, nonostante il razionale attraente per il BRS in questo particolare scenario. I potenziali benefici del BRS per lo STEMI sono stati ben considerati nel nostro studio, come dimostrato dal fatto che, tra i vari Absorb BRS impiantati, il 23% è stato utilizzato nello STEMI. Sia il razionale riconosciuto del BRS nello STEMI, sia l'incertezza riguardo la sua sicurezza in questo setting altamente trombogenico, nonostante siano disponibili alcune evidenze positive con Absorb (24-25), indicano che dati convincenti sul BRS nel trattamento dello STEMI sono particolarmente necessari.

Un'osservazione interessante del nostro studio è che il potenziale uso di Absorb in scenari solo leggermente diversi tra loro, è stato altamente variabile, andando dal 27.6% al 12.8%. In particolare, partendo da un possibile scenario di potenziali candidati, è stato sufficiente escludere le calcificazioni moderate, ridurre il cut-off di età da 75 a 70 anni, ed innalzare il limite inferiore di RVD da 2.5 a 2.75 mm, per dimezzare la percentuale di uso potenziale di Absorb. Rilevante è l'osservazione che le calcificazioni moderate ed il ridotto diametro vasale siano state le variabili che più tra tutte hanno contribuito a far precipitare le proporzioni di possibili candidati al BRS. Queste ultime osservazioni potrebbero essere utili per guidare la comunità scientifica a definire studi e strategie mirate per comprendere la performance del BRS ed ottimizzare l'implementazione di questa importante tecnologia.

In conclusione, lo studio ABSORB SELECT ha dimostrato come i problemi di sicurezza di Absorb abbiano portato al suo basso utilizzo perfino negli scenari più semplici, nonostante un'ottimale tecnica di impianto ed una più accurata selezione delle lesioni siano state suggerite al fine di migliorare i risultati. Varie caratteristiche cliniche ed angiografiche sono risultate influenzare la selezione di Absorb ed influire negativamente sulle proporzioni dei possibili candidati al BRS.

Queste conclusioni, ricavate da un'esperienza su un tipo di BRS, Absorb BVS, possono guidare studi futuri, miglioramenti tecnologici, produzione, programmi di formazione ed expert consensus a focalizzare l'attenzione sui fattori principali che possono potenziare l'implementazione clinica di vari scaffold biorassorbibili.

6. DOCUMENTI DI CONSENSO

Come parte integrante del presente progetto di ricerca mirato allo sviluppo e implementazione dei BRS, abbiamo attivamente partecipato alla stesura di due importanti documenti di consenso nazionali, uno sulla tecnica di impianto ottimale dell'Absorb e uno sull'utilizzo appropriato dell'Absorb nei diversi sottogruppi di pazienti.

Il primo documento è nato dalla necessità di definire e rendere omogenea sul territorio nazionale la tecnica di impianto del BVS da utilizzare per il trattamento dei pazienti da includere nel registro italiano di Absorb IT-DISAPPEARS (26). In tale documento, che abbiamo avuto cura di redarre a nome di tutti gli investigatori del registro, sono stati definiti i diversi accorgimenti tecnici necessari per un ottimale impianto di un dispositivo, Absorb BVS, che possiede importanti proprietà meccaniche diverse da quelle del DES. Lo scopo del documento. Ad esempio, l'aumentato spessore degli "strut" comporta l'utilizzo di alcune tattiche interventistiche tra cui: 1) un'accurata selezione di cateteri dotati di buon back-up e di guide con maggiore supporto, 2) la conoscenza di specifiche strategie tecniche per attraversare tortuosità, angolazioni e lesioni stenotiche, e un altro BVS eventualmente già impiantato; 3) la necessità di un'efficace predilatazione; 4) la necessità di ottenere una minima o nulla sovrapposizione nelle sedi di "overlapping". Inoltre, le caratteristiche meccaniche del BVS, ne limitano la post-espansione, con conseguente rischio di frattura in caso di eccessiva dilatazione. Da ciò derivano altre importanti

implicazioni tecniche quali: 1) un'ottimale preparazione della lesione; 2) un'appropriata stima del calibro vasale; 3) un'espansione dello scaffold proporzionata al suo calibro nominale. Avendo a mente tali profonde differenze tra tecnologia biorassorbibile e stent metallico permanente, e i dati disponibili che suggerivano una correlazione tra la tecnica di impianto e i risultati clinici, appariva necessario redarre un documento di consenso per rendere omogenea sul territorio nazionale la tecnica di impianto da utilizzare per il trattamento dei pazienti da includere nel registro italiano IT-DISAPPEARS (26).

Grazie all'esperienza progressivamente acquisita nel settore della tecnologia biorassorbibile intracoronarica e alla luce dei primi dati contrastanti che emergevano in Letteratura circa la sicurezza dell'Absorb BVS, insieme all'ipotesi di una possibile correlazione tra eventi avversi registrati e difetti nella sua tecnica di impianto, la Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) dava vita a un panel di esperti, tutti appartenenti a Centri cardiologici ad alto volume di procedure di impianto di Absorb BVS. Il panel, al quale venivamo chiamati a prendere parte, ha elaborato un documento di consenso sulla scorta delle conoscenze più aggiornate allora disponibili, con la volontà di fornire -in assenza di linee guida- raccomandazioni sull'utilizzo degli scaffold in termini di indicazioni cliniche, aspetti procedurali, trattamento farmacologico post-impianto e follow-up (27).

7. VALUTAZIONE DI ABSORB BVS CON IMAGING INTRACORONARICO

Nel corso dei tre anni trascorsi l'attività di ricerca da noi effettuata sulla tecnologia biorassorbibile basata sui polimeri in PLLA si è incentrata anche sull'osservazione del comportamento "in vivo" di questi dispositivi grazie all'utilizzo della tomografia a coerenza ottica (OCT, *optical coherence tomography*). Questa è una tecnica di imaging che, mediante un catetere intracoronarico,

utilizza una luce laser con lunghezza d'onda prossima all'infrarosso (λ 1250-1350 nm) per generare immagini ad alta risoluzione degli strati superficiali del vaso arterioso che vengono scansionati a "spirale", cioè durante la rapidissima rotazione della sorgente luminosa e la contemporanea retrazione automatica del catetere ottico. Le immagini trasversali sono prodotte misurando il tempo di ritardo dell'eco luminoso e l'intensità della luce riflessa o "back-scattering" dalle strutture interne del vaso. Il raggio laser penetra il tessuto per 2-3 mm di profondità, viene riflesso e torna per l'elaborazione digitale all'hardware OCT attraverso il catetere. L'intensità del raggio riflesso determina quanto sarà luminoso quel dato punto all'immagine OCT ricostruita bidimensionalmente sul monitor. Il risultato di un pullback OCT è un dataset cilindrico, coassiale al catetere, da cui si può ricavare un numero elevato di sezioni di immagini, in particolare sezioni longitudinali e trasversali (28).

L'OCT è una metodica di uso corrente in cardiologia interventistica e il suo impiego è raccomandato dalle linee guida europee sulla rivascolarizzazione al fine dell'ottimizzazione del risultato delle procedure di angioplastica e per chiarire i meccanismi che hanno determinato eventi avversi dopo impianto di stent coronarico (29). E' opportuno rilevare che gli scaffold riassorbibili in PLLA, diversamente dagli stent metallici che sono ben visibili alle immagini angiografiche, sono totalmente radiotrasparenti ai raggi X; ne consegue che utilizzando questi nuovi dispositivi se si vuole ottenere la certezza di un impianto eseguito a regola d'arte si deve fare ricorso all'imaging intracoronarico basato essenzialmente sull'ecografia intravascolare (IVUS, intravascular ultrasound) ma ancor di più sull'OCT che, avendo un potere di risoluzione 10 volte maggiore rispetto all'IVUS ($\cong 10\mu$ vs. $\cong 100\mu$), è in grado di fornire informazioni più dettagliate oltre che di più semplice ed univoca interpretazione anche per gli osservatori meno esperti.

L'osservazione seriata e comparativa "off-line" delle immagini OCT ottenute al basale e nel corso di follow-up angiografici resisi necessari per esigenze cliniche su alcuni pazienti della coorte trattata con impianto di Absorb BVS presso l'Istituto di Cardiologia dell'Università di Catania e inclusi nel registro GHOST, ci ha permesso di osservare diverse caratteristiche precedentemente non note del comportamento "in vivo" degli scaffold polimerici e dell'interazione tra questi e la parete vasale. I dati iniziali di riferimento circa l'osservazione "in vivo" del comportamento dello scaffold in PLLA nel torrente ematico sono stati quelli provenienti dagli studi preliminari effettuati sull'animale e successivamente nel corso della prima esperienza sull'uomo; si tratta quindi di condizioni sperimentali ampiamente controllate, avvenute in condizioni "ideali", su lesioni semplici e selezionate. Tuttavia l'utilizzo del BVS nel "real world", dove spesso non è possibile riprodurre le condizioni ideali delle modalità di indagine che sono proprie della ricerca biomedica preliminare, è stato condizionato in modo determinante dalla variabilità clinica e anatomica dei pazienti, dall'esperienza dei singoli operatori, dalla corretta selezione delle lesioni oltre che dalle molteplici quanto spesso imprevedibili difficoltà che si incontrano abitualmente nel corso delle procedure interventistiche coronariche; tenuto conto di queste variabili e delle molteplici combinazioni tra esse, abbiamo potuto osservare una certa varietà di comportamenti precedentemente non descritti relativi all'interazione tra il processo di riassorbimento del polimero nel torrente ematico e alcune modalità tecniche di impianto del BVS. Ciò ha permesso di ampliare le precedenti conoscenze rendendole disponibili allo scopo di:

- ottimizzare la tecnica di impianto dello scaffold;
- fornire dei dati indiretti per definire la durata ottimale del regime terapeutico antiaggregante da utilizzare dopo l'impianto di BRS;

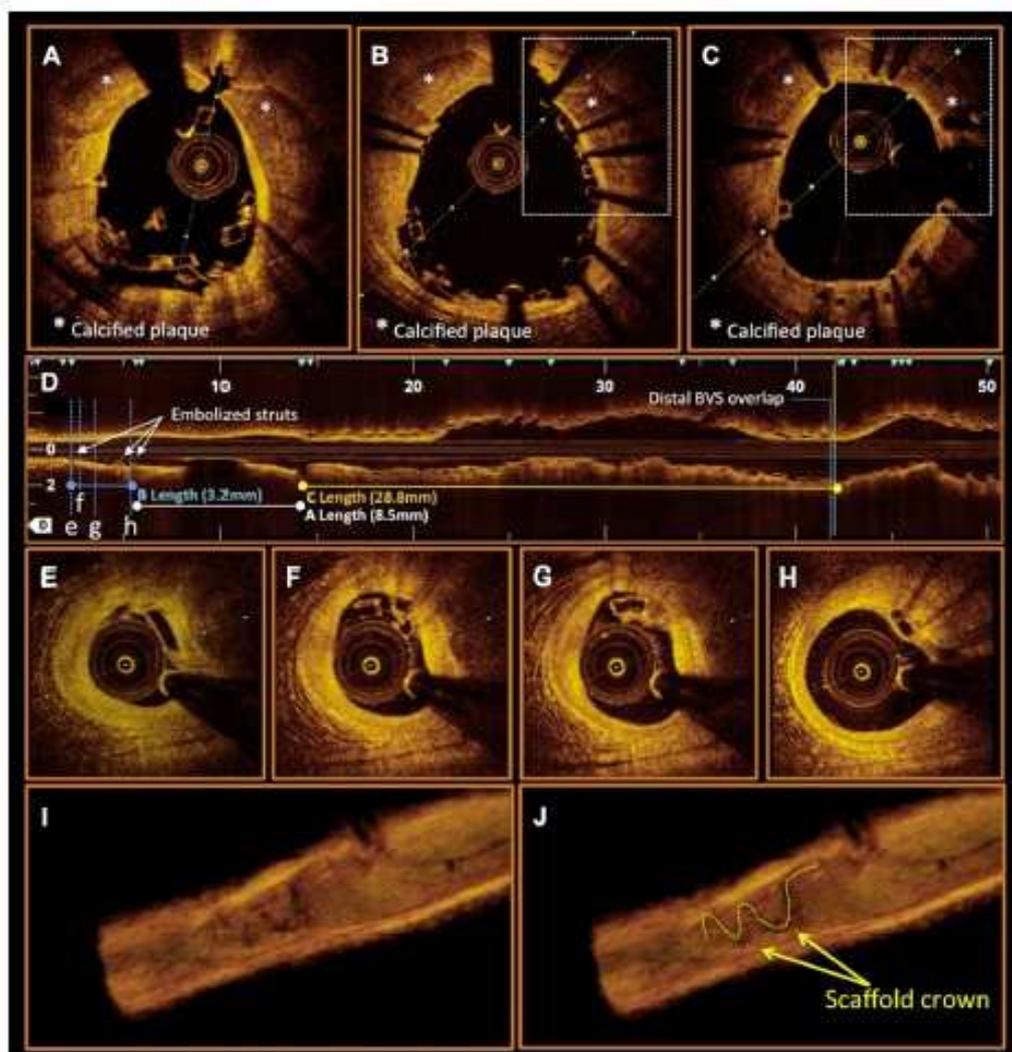
- palesare alcune limitazioni intrinseche della tecnologia riassorbibile a base di PLLA al fine di migliorarla;
- porre il focus su determinati aspetti che possono contribuire a comprendere i potenziali benefici del BRS e a indirizzare la ricerca futura su tale tecnologia.

Le principali di tali osservazioni basate sull'OCT sono state oggetto di pubblicazione su riviste Cardiologiche Internazionali e di seguito ne sono brevemente riportati i contenuti.

7.1 Embolizzazione degli strut polimerici

Sebbene la frattura semplice delle corone polimeriche fosse un'entità già descritta in letteratura scientifica, la possibilità che un frammento di scaffold polimerico potesse distaccarsi ed embolizzare distalmente nel circolo coronarico non era conosciuta prima dell'osservazione da noi riportata (Fig. 7) (30). L'analisi comparativa delle registrazioni OCT effettuate al basale e dopo 4 mesi ad un paziente che aveva ricevuto l'impianto di tre Absorb BVS, di cui uno complicato da rottura della struttura polimerica durante l'espansione -inconveniente contestualmente risolto mediante l'impianto di uno stent metallico all'interno dello scaffold polimerico fratturato- (Figura 7; pannello A), ci ha permesso di evidenziare che: a) durante il periodo iniziale di riassorbimento del polimero, quando la struttura cristallina perde progressivamente la sua massa e resistenza radiale a causa dei normali processi di idrolisi, le porzioni di esso che non sono a contatto con la parete vasale, e che quindi non sono trattenute dal tessuto "neointimale" di copertura (coverage), possono distaccarsi e migrare nel circolo distalmente alla zona di impianto (Figura 7; pannelli D, I, J); b) l'azione di stress meccanico esercitata dallo stent metallico insistente sul polimero (conosciuta con l'acronimo da noi proposto MIP, Metal-In-Polymer technique) (Figura 7; pannelli B, C)

Figura 7. Embolizzazione di scaffold polimerici fratturati (spiegazione nel testo).



favorisce verosimilmente l'indebolimento ulteriore della struttura cristallina in riassorbimento, favorendo il precoce distacco delle porzioni di scaffold non apposte alla parete;

c) i frammenti di scaffold embolizzati distalmente possono mostrare diversi gradi di "coverage" (Figura 7; Pannelli E-H), verosimilmente in relazione al rapporto spaziale di contiguità che assumono con la parete in cui ha termine la migrazione: gli strut ben a contatto con la parete

vengono ricoperti dallo strato di “neointima” più precocemente di quelli “flottanti” nel vaso il cui processo di “endotelizzazione”, procedendo dalle zone abluminale a quelle adluminale, è ovviamente ritardato con un conseguente potenziale trombogeno più elevato;

d) la formazione dello strato di neointima su un frammento embolizzato in un vaso di piccolo calibro (<2.0mm) è potenzialmente in grado di determinare una stenosi relativa di entità significativa con verosimile ischemia a valle e rallentamento del flusso ematico a monte;

e) durante il periodo di doppia terapia antiaggregante la migrazione embolica di frammenti di scaffold potrebbe essere maggiormente incline a subire l’incorporazione progressiva nella parete vasale piuttosto che risultare in fenomeni di trombosi acuta totalmente o parzialmente occlusiva.

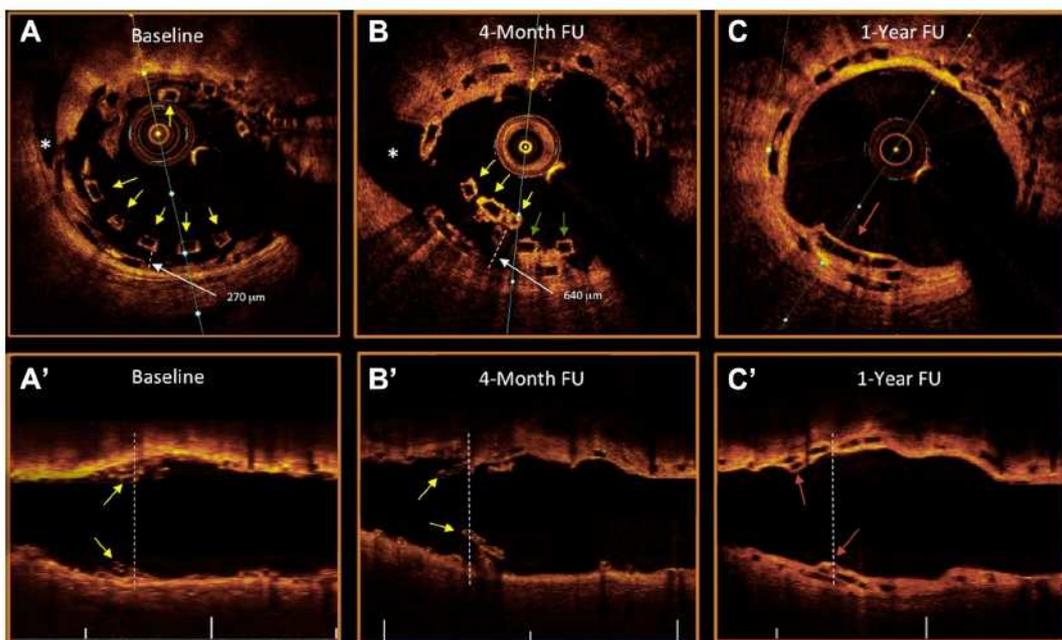
Sebbene queste considerazioni sull’evento da noi osservato si riferiscano ad un singolo caso clinico e necessiterebbero di conferma su una più ampia casistica per comprenderne tanto l’outcome di lungo termine quanto l’incidenza, vi è da dire che il riscontro di embolizzazione dello strut è di per sé tecnicamente molto difficoltoso in quanto richiede un esatto “matching” tra le immagini della medesima sezione trasversa di coronaria ottenute al basale e al follow-up. Il rinvenimento da noi osservato è stato effettivamente di tipo incidentale essendo l’eventualità di embolizzazione degli strut polimerici precedentemente non conosciuta; tuttavia riteniamo che la consapevolezza della possibilità di distacco degli strut potrebbe essere di aiuto nel ricercare accuratamente tale eventualità nella analoga popolazione di casi clinici complicati da frattura del BVS trattata con tecnica MIP oltre che nel fornire una spiegazione in selezionati casi di fallimento dell’impianto di BVS.

7.2 Auto-apposizione tardiva di strut polimerici malapposti

L’evenienza del movimento passivo spontaneo all’interno del lume vasale di strut polimerici non perfettamente apposti alla parete arteriosa dopo l’impianto in coronaria è un evento mai descritto

prima della nostra osservazione (31). Come esposto nel caso riportato (Figura 8), il lieve distacco degli strut polimerici dalla parete vasale (270 μ) registrato all'OCT di fine procedura (Figura 8; pannelli A-A': frecce gialle) si presentava nettamente peggiorato al controllo a 4 mesi (640 μ) con un evidente movimento del polimero in direzione del centro del lume (Figura 8; pannelli B-B': frecce gialle).

Figura 8. Auto-apposizione tardiva di strut polimerici malapposti



Tuttavia ad un nuovo controllo OCT pianificato a 12 mesi dall'impianto al fine di decidere in merito alla sospensione della doppia terapia antiaggregante vi era evidenza che gli strut già malapposti al basale, e che all'osservazione a 4 mesi apparivano ancor più gravemente discostati dallo strato intimale, si trovavano adesso normalmente adagiati sulla parete (Figura 8; pannelli C-C') arteriosa senza più alcuna malapposizione rilevabile ad un attento esame delle sezioni trasverse OCT.

Tale analisi si accompagnava all'evidenza che gli strut che al controllo a 4 mesi risultavano più distanti dalla parete vasale erano affetti da una insufficiente copertura neointimale (Figura 8; pannello C: freccia rossa) con ovvie implicazioni circa la durata della doppia terapia antiaggregante che nel paziente in questione è stata ulteriormente protratta per altri 6 mesi.

L'osservazione da noi fatta suggerisce che il timing del movimento passivo che ha visto gli strut polimerici malapposti portarsi prima verso il centro del lume per poi "reclinarsi" passivamente sulla parete arteriosa appare sincrono con il processo di perdita della massa molecolare nel corso dei 12 mesi. Infatti, come sappiamo, sebbene i processi di idrolisi del PLLA inizino precocemente dopo l'impianto in coronaria con la riduzione delle catene polimeriche in unità più piccole, questi processi tuttavia non intaccano inizialmente le regioni cristalline e quindi non alterano la resistenza meccanica del polimero; dal 4° mese in poi l'attacco enzimatico conduce invece ad una rapida dissoluzione della struttura cristallina con perdita accentuata della massa del polimero e quindi della sua resilienza fisica. Tale dinamica di riassorbimento rende conto del fatto che la rapida caduta della forza di resistenza del polimero flottante all'azione di spinta del flusso ematico determina, successivamente al 4° mese, l'appiattimento della struttura polimerica sulla parete arteriosa con successivo avvio dei processi fisiologici di "coverage" da parte della neointima. Tali processi, che prendono origine dai punti di contatto tra il corpo estraneo rappresentato dal polimero e l'endotelio, si concludono più velocemente nelle porzioni di strut che sono venute per prima in contatto con la parete vasale e, viceversa, con maggior ritardo in quelle che questo contatto hanno realizzato in tempi successivi, come documentato dall'evidenza della mancata copertura tissutale degli strut maggiormente "malapposti" al follow-up di 4 mesi.

Un'altra considerazione relativa alla nostra osservazione è che la presenza di strut "flottanti" per lungo tempo nel lume vasale non ha dato luogo a fenomeni di "embolizzazione" distale del

polimero durante il riassorbimento. Ciò ci induce a pensare che la gradualità di progressione del processo di biorisassorbimento del PLLA col conseguenziale indebolimento della sua struttura cristallina “rigida” si traduce in un lento e progressivo soggiacere alle forze dinamiche del flusso ematico che, essendo come tutti i flussi laminari più veloce nelle porzioni centrali del vaso, “sposta” progressivamente il polimero strutturalmente indebolito verso le porzioni periferiche del lume, quindi in direzione della parete vasale dove, da ultimo, gli strut si adagiano e vengono incorporati, favoriti dalla deposizione iniziale di fibrina che è facilitata dalla relativa lentezza del flusso ematico lungo la parete del vaso.

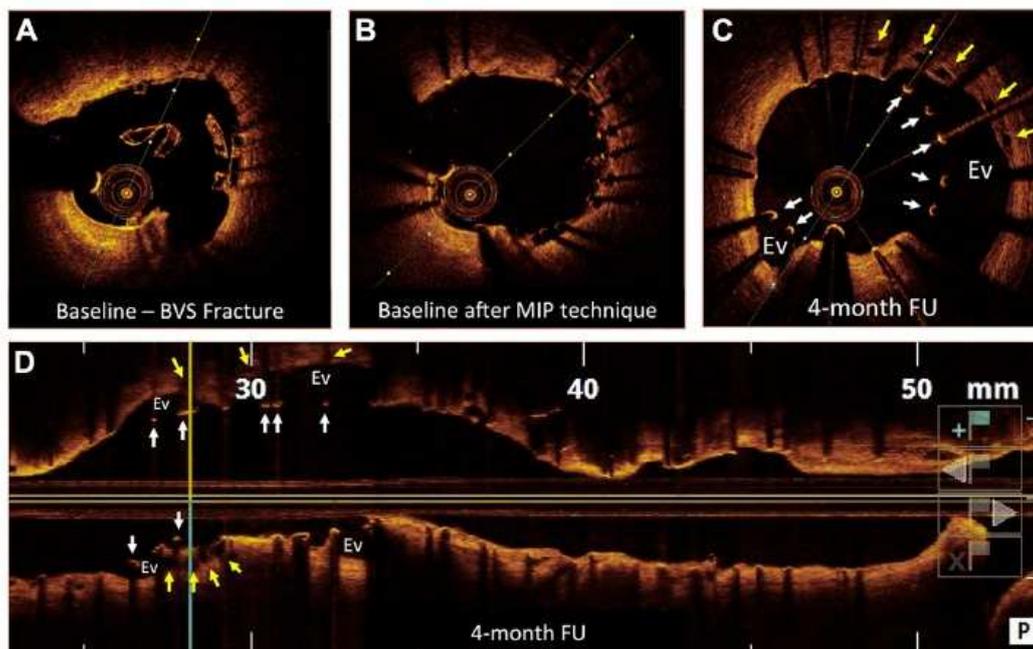
Anche in questo caso da noi presentato le implicazioni cliniche non sono marginali: nel caso di evidenza tardiva di malapposizione del BVS, dispositivo che non è in grado di subire ulteriori dilatazioni a distanza di mesi dall’impianto, la strategia di trattamento preferenziale sembrerebbe essere il semplice prolungamento della doppia terapia antiaggregante piuttosto che il trattamento con tecniche di MIP che potrebbero favorire il distacco embolico di frammenti del device con conseguenze immediate non prevedibili.

7.3 Malapposizione tardiva, acquisita, dopo tecnica MIP

Un’altra interessante scoperta scaturita dalla nostra analisi mediante OCT dei pazienti trattati con tecnica metal-in-polymer a causa della frattura intraprocedurale dello scaffold è stato il riscontro di malapposizione delle maglie dello stent metallico apparsa tardivamente a causa del processo di evaginazione della parete arteriosa, probabilmente indotto anche dallo scaffold fratturato (Figura 9) (32).

E' noto che la frattura dello scaffold è fortemente associata al riscontro al follow-up di evaginazione della parete coronarica e che la sottostima del diametro dello scaffold al momento dell'impianto gioca in questa evoluzione patologica un ruolo determinante di causa -effetto (33): probabilmente infatti la sottostima dello scaffold induce l'operatore a post dilatazioni più aggressive e con palloni di diametro eccessivo che possono ledere tanto il polimero, fratturandolo (Figura 9, pannello A) che la sottostante tonaca muscolare media, indebolendone la parete arteriosa: la coesistenza di processi di insulto meccanico diretto della parete vasale e di infiammazione prolungata delle sue tonache interne dovute al lento riassorbimento del polimero, sembrano essere tappe fondamentali alla base dell'attitudine al manifestarsi di evaginazioni ed aneurismi di parete al follow-up tardivo.

Figura 9. Malapposizione tardiva acquisita dopo tecnica MIP.



Poiché l'impianto dello stent metallico rappresenta una consueta forma di trattamento della frattura dello scaffold (Figura 9, pannello B), abbiamo potuto osservare che l'associazione tra la frattura del

BVS e l'impianto in bail-out dello stent metallico potrebbero non rappresentare un'opzione di trattamento sicura in considerazione della frequenza di associazione tra frattura dello scaffold ed evaginazione. Infatti, come si può notare (Figura 9, pannelli C e D), mentre gli strut polimerici ricoperti dalla neointima seguono la parete danneggiata nel corso della sua evaginazione (freccie gialle), le maglie dello stent metallico -rigide e in certo modo indeformabili- non possono accompagnare la parete in corso di evaginazione (freccie bianche) ma acquisiscono una malapposizione che viene osservata tardivamente al follow-up OCT e che in assenza di questo può restare del tutto misconosciuta, divenendo un potenziale trigger di pericolose trombosi tardive dello stent.

Le implicazioni cliniche di questa osservazione suggeriscono di usare particolare cautela quando si ricorre alla tecnica MIP programmando appositi follow-up integrati da OCT e di usare altrettanta attenzione nell'interrompere il regime di doppia terapia antiaggregante se non si esclude, almeno angiograficamente, l'evenienza di avvenuta evaginazione della parete arteriosa.

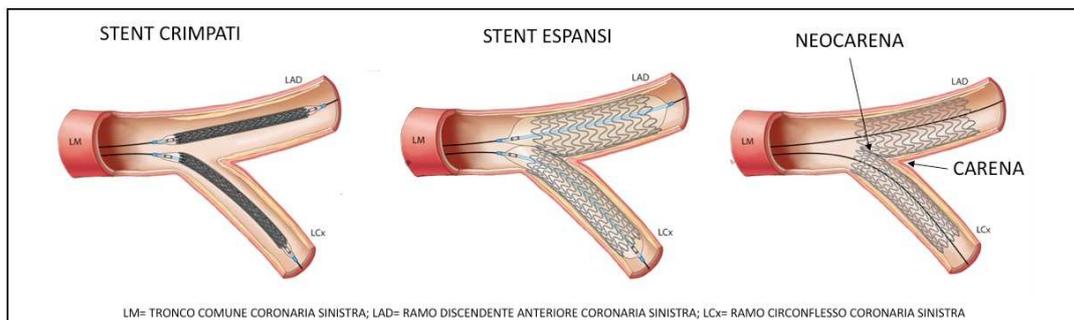
7.4 Copertura neointimale tardiva di una neocarena polimerica

Dopo l'immissione in commercio del BVS la comunità scientifica si è interrogata su quali fossero le reali potenzialità di questo nuovo dispositivo e quali i limiti tecnici di impiego tenuto conto della molteplicità di situazioni clinico-anatomico differenti che si incontrano nella pratica interventistica ordinaria, spingendo di conseguenza il campo di impiego del BVS ben oltre le indicazioni per l'uso previste nella scheda tecnica rilasciata dal produttore che ne restringevano essenzialmente l'uso alle lesioni più "semplici", analoghe a quelle testate nel trial Absorb Coorte B. Tali indicazioni escludevano difatti la maggior parte delle lesioni coronariche complesse che si incontrano nella sala di emodinamica: biforcazioni, lesioni calcifiche, occlusioni croniche totali,

vasi di grande (>3.5mm) o di piccolo calibro (<2.5mm), lesioni lunghe (>24mm), ristenosi, occlusioni trombotiche acute ecc..

Su iniziativa dei medici ricercatori sono nati quindi diversi registri spontanei allo scopo di osservare gli outcome clinici ed angiografici del BVS in genere ed in particolare nei sottogruppi a maggiore complessità di lesioni in cui, per necessità clinica o per scelta del medico, gli scaffold venivano impiegati anche oltre le indicazioni suggerite. In particolare il trattamento delle biforcazioni coronariche, lesioni tra le più impegnative dal punto di vista tecnico, si presentava come il campo maggiormente attrattivo in considerazione del razionale d'uso del BVS, il cui completo riassorbimento si prospettava come foriero di riduzione degli eventi per la prospettata assenza, dopo il riassorbimento, dei due o più strati metallici permanenti o della protrusione delle maglie nel lume vasale che con l'impiego degli stent tradizionali sono la regola nelle tecniche di trattamento in biforcazione quali il "crush", il "minicrush", "culotte", o del "TAP" o "V stenting" (Figura 10), rispettivamente, per citare solo le più note.

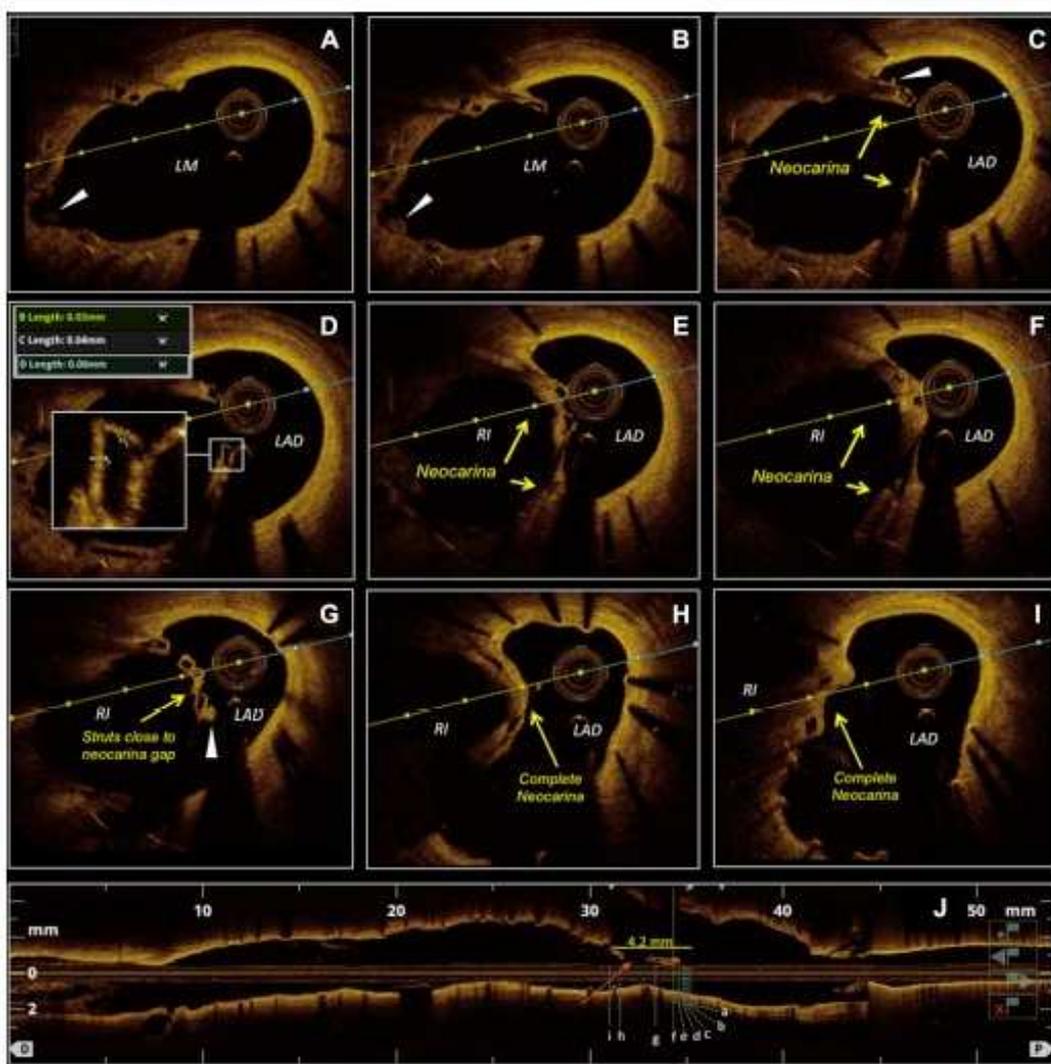
Figura 10. Esempio di tecnica a due stent ("V" stenting) con formazione di una "neocarena"



E' proprio l'osservazione al follow-up a 12 mesi di una biforcazione trattata mediante 2 stent (34), un DES tradizionale a rilascio di zotarolimus e un BVS, mediante tecnica "TAP" (T stenting and protrusion) (Figura 10) , che prevede la formazione di una neocarena protrudente nel lume (Figura 10, pannelli B-C), che abbiamo potuto osservare per primi come, diversamente dagli strut

polimerici e metallici ben apposti a parete che a 12 mesi dall'impianto avevano una buona copertura neointimale, gli strut polimerici protrudenti nel lume mostravano un grado eterogeneo di copertura che spaziava da strut parzialmente scoperti a strut ben rivestiti da tessuto il cui spessore di copertura assai variabile, in alcuni casi così sottile da lasciare dubbi sulla sua effettiva presenza (Figura 10, pannelli D-G).

Figura 10. Aspetto OCT di una neocarena polimerica al follow-up a 12 mesi.



Il tessuto di copertura appariva inoltre più spesso sul versante adluminale che su quello abluminale, lasciando intuire come sulla crescita del tessuto stesso possano insistere influenze della fluidodinamica e degli shear stress del flusso ematico, meritevoli di future indagini.

L'implicazione clinica più rilevante di questa osservazione è stata quella di porre all'attenzione della comunità scientifica la necessità, nel caso di trattamento di biforcazioni con residua protrusione degli strut, di proseguire il trattamento antiaggregante mediante doppia terapia antiaggregante ben oltre i 12 mesi, epoca in cui è avvenuta la nostra osservazione, dal momento che -soprattutto nelle sindromi coronariche acute- questo è un traguardo temporale in cui nella pratica clinica ordinaria si è soliti interrompere il regime di doppia terapia antiaggregante.

7.5 Modifiche della placca lipidica durante il riassorbimento del PLLA

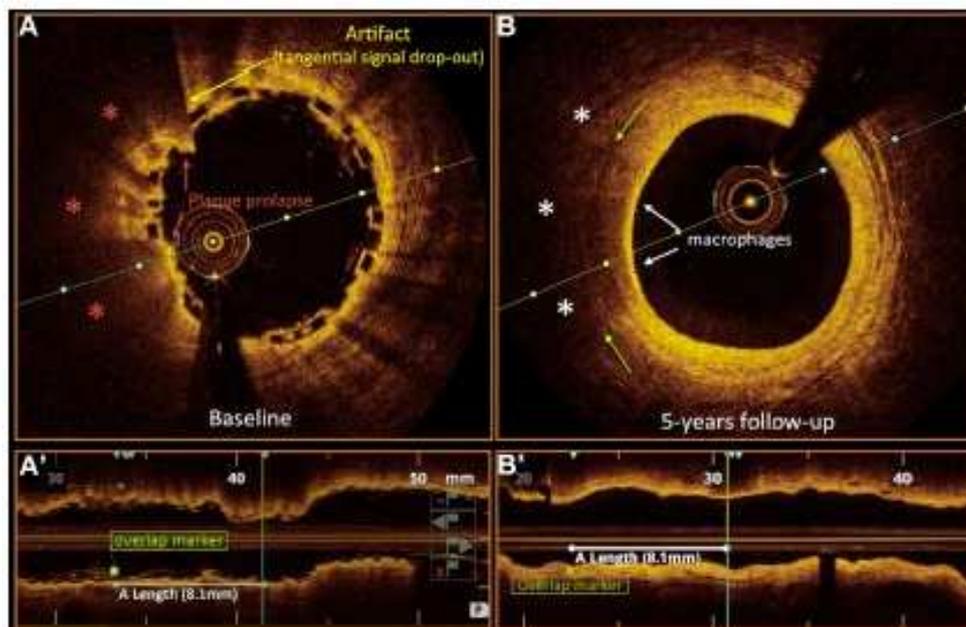
Il ritiro dal commercio dell'Absorb BVS deciso cautelativamente dal produttore nel 2017 in considerazione dei dati controversi emersi circa la sicurezza del dispositivo ha causato un certo scetticismo clinico nei confronti dell'intera tecnologia dei BRS, a dispetto del rilevante numero di nuovi device che sono in sviluppo o nelle diverse fasi di sperimentazione clinica. Per tale motivo, è importante comprendere come i BRS e la parete vasale si comportano a lungo-termine durante la fase in cui tali device dovrebbero essere associati ai maggiori benefici clinici rispetto agli stent metallici tradizionali, al fine di sostenere il concetto alla base della tecnologia dei BRS e di migliorare tali device. A tal proposito, gli elementi ottenuti dalla osservazione mediante OCT seriate sono fondamentali per fornire le osservazioni utili al fine della comprensione delle eventuali potenzialità terapeutiche degli scaffold bioriassorbibili in PLLA. In tal senso, in uno studio di recente pubblicazione in cui sono stati confrontati i dati a OCT ad 1 e 5 anni relativi a 20 pazienti provenienti dal trial ABSORB Extend, gli Autori hanno osservato una rilevante proporzione di

lesioni neoaterosclerotiche (calcificazioni, neovasi, placche lipidiche) nelle aree di completo riassorbimento del polimero precedentemente sottoposte ad impianto di BVS nel periodo 2011-2012 (35).

Tale studio, pur avendo molti limiti metodologici (basso numero di pazienti osservati, bias di selezione, mancanza di osservazioni seriate IVUS di confronto, arbitrarietà nella identificazione della neointima ecc..) ha il pregio di avere incentrato l'attenzione sulla risposta tissutale di lungo termine al processo di riassorbimento del PLLA, anche se gli Autori stessi riconoscono che i loro riscontri non hanno mostrato alcuna influenza sugli eventi clinici di lungo termine e che sono necessari studi clinici più ampi.

Anche noi nel corso della nostra ricerca sulla tecnologia biorassorbibile abbiamo volto l'attenzione al confronto mediante OCT tra le caratteristiche presenti sulla parete coronarica aterosclerotica subito dopo l'impianto dell'Absorb e le modifiche rilevabili al follow-up di lungo termine (36).

Figura 11. Modifiche di una placca lipidica dopo riassorbimento dell'Absorb BVS



Nel corso di tale analisi comparativa avvenuta dopo 4.6 anni dall'impianto dello scaffold in PLLA abbiamo potuto osservare dei mutamenti degni di nota nelle proprietà ottiche di una placca ad elevato contenuto lipidico precedentemente ricoperta dal polimero (Figura 11, pannelli A-A'): questa mostrava infatti al follow-up variazioni del segnale luminoso compatibili con una riduzione complessiva del pool lipidico manifestatasi al di sotto dello strato di tessuto neointimale ad elevata intensità di segnale in cui era avvenuto il riassorbimento del PLLA (Figura 11; pannelli B-B').

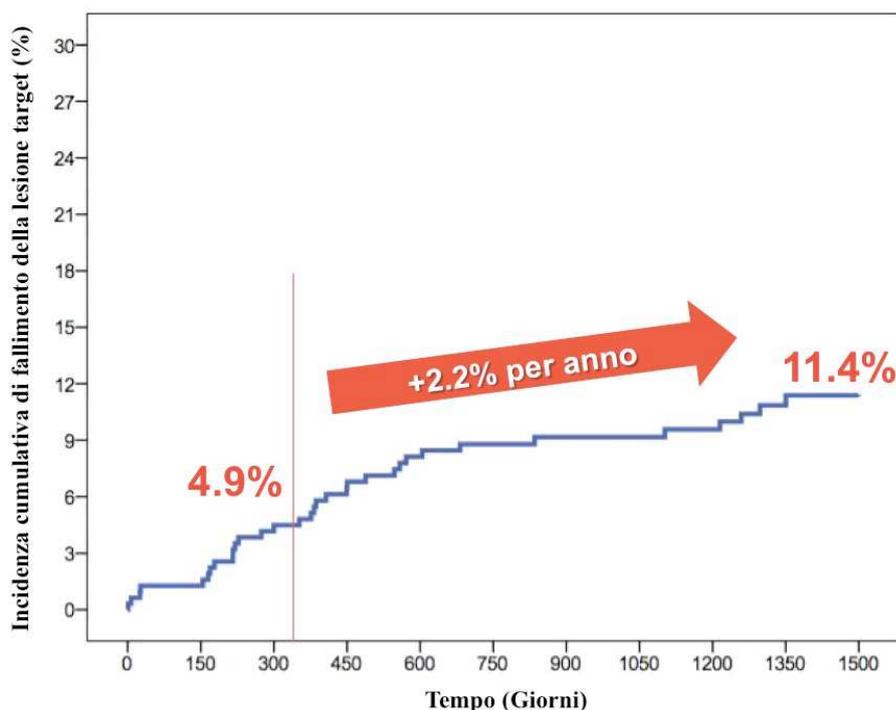
Al controllo di lungo termine dello strato di neointima sovrastante la placca lipidica erano inoltre visibili caratteristiche del segnale luminoso compatibili con la presenza di una banda superficiale di macrofagi (Figura 11, pannello B) il cui ruolo, nel contesto di una placca con apparenti caratteristiche di evoluzione favorevole ("passivazione"), è ancora da definire: infatti sebbene i macrofagi per la loro capacità di secernere citochine proinfiammatorie sono comunemente riconosciuti come un marker di evoluzione sfavorevole del processo aterosclerotico, non si può escludere a priori che nel contesto specifico da noi esaminato di apparente iniziale "passivazione" della placca ateromasica, essi possano rappresentare una delle sottopopolazioni macrofagiche che esplicano la specifica funzione fisiologica favorevole di "scavenger" nei confronti degli accumuli lipidici intra- o intercellulari. Tale ipotesi, generata per l'incidentalità della nostra osservazione, necessita tuttavia di essere ulteriormente indagata ed eventualmente confermata su campioni adeguatamente dimensionati.

8. RISULTATI CLINICI DI ABSORB BVS A LUNGO TERMINE

Allo stato attuale, in cui l'interesse clinico per il BRS si è smorzato, la ricerca sui BRS si è inevitabilmente concentrata allo sviluppo di nuovi device con caratteristiche strutturali più favorevoli. Inoltre i dati sui follow-up di lungo termine sono particolarmente attesi per individuare

l'eventuale epoca di inizio e l'entità dei maggiori benefici attesi rispetto agli stent tradizionali o le eventuali problematiche aggiuntive emergenti tardivamente dopo il riassorbimento completo del device. In tal senso, il follow-up regolare dei pazienti inclusi nel registro GHOST del nostro centro darà un importante contributo. I dati più aggiornati sul follow-up che possiamo riportare nel presente elaborato includono i risultati a 4 anni dei 319 pazienti del GHOST descritti nel paragrafo 3, in cui sono stati riportati i risultati ad un anno già pubblicati (9). In questa coorte di pazienti l'incidenza cumulativa di fallimento della lesione target a 4 anni è stata 11.4% con un'incidenza costante del 2.2% per anno dopo i primi 12 mesi (Figura 12). Tale incidenza annuale è simile a quella osservata con i DES metallici.

Figura 12. Incidenza cumulativa a 4 anni dell'endpoint composito di fallimento della lesione target.



La morte cardiaca a 4 anni si è verificata con un'incidenza cumulativa del 2.7%, con un'incidenza stabile dello 0.6 per anno, dopo il primo anno dall'impianto dello scaffold (Figura 13). In totale ci sono stati 9 casi di morte cardiaca descritti in Tabella 14: 3 si sono verificate entro 30 giorni, due a causa della trombosi definita dello scaffold e una per probabile trombosi; 3 casi sono stati osservati tra il primo e il secondo anno di follow-up mentre gli altri 3 si sono verificati tra il terzo e il quarto, interrompendo la curva piatta (esente da eventi) causalmente osservata tra due e tre anni. I 6 casi di morte improvvisa che si sono verificati dopo il primo anno rientrano nella definizione di trombosi possibile dello scaffold, sebbene nella maggior parte dei pazienti si potevano identificare altre cause possibili e frequenti di morte improvvisa, soprattutto la bassa frazione di eiezione del ventricolo sinistro e la malattia multivasale.

Figura 13. Incidenza cumulativa a 4 anni della morte cardiaca.

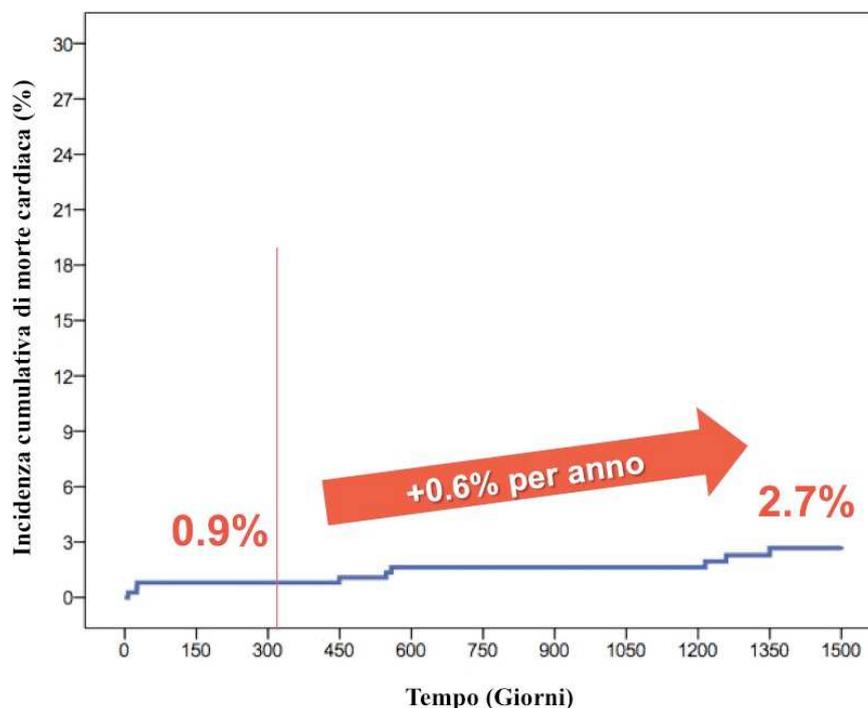


Tabella 14. Descrizione dei casi di morte cardiaca occorsi fino a 4 anni.

Caso 1 a 7 giorni	Trombosi definita dello scaffold impiantato sul tronco comune, occorsa entro un'ora dalla procedura, che era stata effettuata in sola aspirina.
Caso 2 a 25 giorni	Trombosi definita dello scaffold dopo discontinuazione della doppia terapia antiaggregante.
Caso 3 a 26 giorni	Trombosi probabile dello scaffold: morte improvvisa in un paziente in cui lo scaffold era stato impiantato in una lesione fortemente calcifica ed era rimasto sottoespanso.
Caso 4 a 449 giorni	Trombosi possibile dello scaffold: morte improvvisa in un paziente in cui lo scaffold era stato impiantato a livello di una biforcazione
Caso 5 a 547 giorni	Trombosi possibile dello scaffold: morte improvvisa di un paziente di 78 anni con frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro inferiore a 30% trattato con un Absorb sulla coronaria destra.
Caso 6 a 558 giorni	Trombosi possibile dello scaffold: morte improvvisa in un paziente con malattia multivasale trattato con uno scaffold sul tronco comune e uno scaffold sull'arteria discendente anteriore impiantato per trattare una ristenosi intrastent metallico.
Caso 7 a 1215 giorni	Trombosi possibile dello scaffold: morte improvvisa in un paziente con FE conservata che era stato trattato con 2 Absorb sull'arteria circonflessa e 3 Absorb sulla coronaria destra.
Caso 8 a 1259 giorni	Trombosi possibile dello scaffold: morte improvvisa in un paziente diabetico con FE 35% trattato con 3 Absorb sulla coronaria destra.
Caso 9 a 1350 giorni	Trombosi possibile dello scaffold: morte improvvisa in un paziente cardiopiantato 10 anni prima, che era stato trattato con 2 Absorb sull'arteria interventricolare anteriore.

E' notevole sottolineare che dei casi di morte improvvisa dopo i 12 mesi, nessuno assumeva la doppia terapia antiaggregante al momento dell'evento. Dai dati diretti disponibili attualmente non è possibile affermare che una doppia terapia antiaggregante prolungata possa ridurre il rischio di trombosi, ma sembra un'ipotesi ragionevole basata sui dati indiretti derivati dall'OCT.

I presenti dati preliminari sul follow-up a lungo termine dei pazienti del registro GHOST mostrano una accettabile performance tardiva dell'Absorb BVS, senza apparenti eccessi di eventi rispetto a quanto è stato osservato in letteratura con i DES. Tuttavia, il razionale del BRS faceva sperare in una minore incidenza di eventi tardivi, ma il nostro registro dimostra che continuano a verificarsi eventi cardiovascolari anche tra tre e i quattro anni ad una incidenza che non fa pensare ad un miglioramento rispetto ai DES. Nel caso di Absorb BVS tale incidenza continua di eventi può essere spiegata dalla dimostrata persistenza dello scaffold ben oltre i tre anni. Ciò ha indotto la ricerca biomedica allo sviluppo di dispositivi con più rapido riassorbimento che non paghino il prezzo di una minore efficacia. Tuttavia, allo stato attuale non vi è evidenza chiara sui potenziali benefici, sia per entità che per tempo di insorgenza, dei BRS. Ulteriori dati su follow-up più lunghi, dopo il riassorbimento completo di Absorb BVS sono particolarmente necessari per comprendere gli eventuali vantaggi della tecnologia riassorbibile e implementarne lo sviluppo futuro.

9. STUDIO ABSINTH

Sebbene siano importanti, i pochi dati osservazionali di lungo termine ottenuti mediante l'OCT dopo il riassorbimento del polimero appaiono al momento del tutto preliminari e non in grado di stabilire in modo dirimente se l'interazione tra la parete arteriosa ed il PLLA sia in grado di elicitare risposte di riparazione favorevoli nell'ottenere la "passivazione" della placca e la "ristorazione" definitiva del vaso o, al contrario, stimolare una risposta in grado di favorire processi

correttivi abnormi responsabili di una esaltata manifestazione di neoaterosclerosi, probabilmente a causa di uno stimolo flogistico protratto che si prolunga ben oltre la “scomparsa” del polimero all’OCT.

Per ulteriormente indagare questo importante aspetto abbiamo quindi pensato di disegnare lo studio ABSINTH (ABSorb INflammaTion or vessel Healing) con l’obiettivo principale di verificare se nei pazienti che hanno ricevuto uno scaffold riassorbibile Absorb BVS dopo l’iniziale processo di bio-riassorbimento del polimero e la sua progressiva sostituzione con materiale ialino extracellulare, proteoglicani, fibroblasti ed infine tessuto connettivo denso, sia o meno presente un esaltato e persistente stato infiammatorio della parete arteriosa coronarica rilevabile mediante il dosaggio di marcatori di flogosi ad elevata sensibilità presenti nel sangue venoso, e se un tale stato infiammatorio sia altresì presente -e comparativamente in che grado- anche nei pazienti che hanno ricevuto un DES metallico tradizionale.

L’eventuale conferma o esclusione di tale stato infiammatorio potrebbe avere una serie di rilevanti implicazioni tanto di ordine clinico che di tipo conoscitivo. Infatti:

- a) non sono presenti attualmente dati di Letteratura che confermino o escludano la presenza di flogosi coronarica persistente dopo il processo di riassorbimento di uno scaffold in PLLA rispetto ad uno stent metallico tradizionale;
- b) lo stato infiammatorio della parete arteriosa è correlato con i fenomeni di instabilità della placca aterosclerotica –o dello sviluppo di neo-aterosclerosi- e potrebbe relazionarsi alla maggiore incidenza di eventi trombotici osservati nella popolazione trattata con scaffold biorassorbibili rispetto a quella trattata con stent metallico permanente con ovvie implicazioni sul regime di terapia preventiva da adottare;

c) come già visto (Tabella 1), allo stato attuale una lunga serie di stent bioassorbibili di tipo polimerico è in fase di studio clinico e preclinico o in iniziale fase di commercializzazione; il rilievo circa l'eventuale proprietà flogogena dei prodotti di sostituzione post-assorbimento del polimero potrebbe avere importanti riflessi tanto sulla ricerca di polimeri maggiormente biocompatibili quanto sulle eventuali indicazioni terapeutiche di medio-lungo termine per gli stent polimerici già in fase di commercializzazione.

9.1 Disegno dello studio ABSINTH

Lo studio Absinth è uno studio clinico pilota, “proof of concept”, senza farmaci e dispositivi, prospettico, spontaneo, caso-controllo, non randomizzato, monocentrico, formulato in ottemperanza ai Principi della Dichiarazione di Helsinki. In tale studio ci si propone di arruolare circa 40 pazienti consecutivi precedentemente sottoposti nel periodo 2013-2015 ad impianto di Absorb BVS o DES metallico che per motivi clinici necessitano di essere sottoposti ad angiografia coronarica. Nei pazienti che forniranno il consenso a partecipare allo studio verranno effettuati prelievi ematici venosi centrali e periferici sia per eseguire gli esami ematochimici previsti nella normale pratica clinica oltre che, ai fini del presente studio, per ricercare alcuni biomarcatori di infiammazione ad elevata sensibilità in occasione dell'esecuzione dell'angiografia coronarica. Il prelievo venoso centrale, effettuato mediante lo stesso catetere usato durante la coronarografia per cannulare la coronaria destra, si rende particolarmente utile in quanto permette di ottenere una maggiore concentrazione dei biomarcatori ricercati nel sangue proveniente dal circolo arterioso coronarico, prima che avvenga una loro eccessiva diluizione nel sangue venoso refluo sistemico, assicurando quindi una maggiore sensibilità ai test di valutazione.

9.2 Endpoint dello studio ABSINTH

Nello studio ci si è proposto di valutare i seguenti endpoint:

Endpoint primario: Livello del marcatore di flogosi ed aterosclerosi interleuchina-6 (IL-6) rilevato nel sangue venoso dei pazienti del gruppo Absorb BVS, rispetto al gruppo DES di controllo.

Endpoint secondari: livelli dei marcatori di flogosi, rimodellamento vascolare e aterosclerosi quali interleuchina-1 (IL-1), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Hepatocyte Growth Factor (HGF) e Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), rilevati nel sangue venoso dei pazienti del gruppo Absorb BVS, rispetto al gruppo DES di controllo.

Il progetto di studio ABSINTH da noi realizzato, già completo in ogni sua parte, è pronto per essere sottoposto al Comitato Etico Catania 1; tuttavia, essendo necessario il prelievo venoso centrale che non è previsto nella pratica clinica ordinaria, necessita di apposita stipula assicurativa per la responsabilità civile con importo presuntivo di 10.000 Euro, spesa per la quale si è tuttora in cerca di un “supplier”.

10. CONCLUSIONI E POSSIBILI DIREZIONI FUTURE

Sebbene i risultati clinici ottenuti con la prima generazione di scaffold in PLLA non sono stati tali da reggere il confronto con gli stent tradizionali medicati giunti ormai, quasi vent’anni dopo la loro introduzione nella pratica clinica alla “terza generazione”, vi è da osservare che la ricerca biomedica sui dispositivi polimerici mostra di avere molteplici possibilità di crescita e potenzialità di sviluppo. Infatti è da notare che:

- a) lo spessore del polimero condiziona verosimilmente i suoi tempi di riassorbimento e vi sono già in fase di commercializzazione scaffold in PLLA con marchio CE il cui spessore è ridotto a soli 100 μm rispetto al BVS che aveva uno spessore di circa 160 μm ; ciò potrebbe

- influire favorevolmente sui tempi di completamento del “coverage” tissutale riducendo il rischio di eventi trombotici tardivi che sono apparsi come la principale limitazione di sicurezza della prima generazione di scaffold polimerici.
- b) il minor spessore del polimero potrebbe comportare la riduzione della risposta infiammatoria secondaria al riassorbimento con outcome più favorevoli sul processo di formazione della neointima e riduzione dei trigger di neoaterosclerosi.
 - c) i nuovi polimeri, ad esempio basati sull'acido polilattico amorfo ad altissimo peso molecolare (37) o con rilascio di diversi farmaci antiproliferativi, potrebbero comportare più favorevoli profili di biocompatibilità e minore infiammazione nel processo di riassorbimento, assicurando outcome più favorevoli.
 - d) la possibilità che i polimeri biorisorbibili possano essere utilizzati come vettori temporanei utili a somministrare terapie locali basate su anticorpi diretti a catturare precursori di cellule dotate di effetti favorevoli sull'evoluzione della placca è un ulteriore e futuribile campo di interessante ricerca traslazionale relativo a questa tecnologia.
 - e) l'esperienza fin qui maturata ha insegnato che i dispositivi riassorbibili devono essere sottoposti a test sistematici pre-clinici secondo criteri standardizzati prima della valutazione negli studi clinici. Un corretto piano di valutazione clinica dovrebbe infatti includere i dati di uno studio randomizzato di medie dimensioni nei confronti dei DES di ultima generazione, adeguatamente soppesato per un endpoint surrogato di efficacia clinica. Sarebbe opportuno che i produttori di dispositivi che ricevono il rilascio del marchio di conformità europea (CE) per l'uso clinico provvedano almeno ad uno studio clinico randomizzato su larga scala con un follow-up a lungo termine adeguatamente pianificato prima di renderli disponibili per l'uso clinico routinario (38).

BIBLIOGRAFIA

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015;132:1667-78.
2. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747-57.
3. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, Kastrati A. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet* 2017;390:781-92.
4. Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation* 2010;122:2301-12.
5. 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.
6. 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;8:189-97.

7. Kraak RP, Hassell ME, Grundeken MJ, et al. Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry. *EuroIntervention* 2015;10:1160-8.
8. Chevalier B, Onuma Y, van Boven AJ, et al. Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: the 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial. *EuroIntervention* 2016;12:1102-1107.
9. Capranzano P, Longo G, Tamburino CI, et al. One-year outcomes after Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in routine clinical practice. *EuroIntervention* 2016;12:e152-9.
10. de la Torre Hernández JM, Alfonso F, Gimeno F, et al.; ESTROFA-2 Study Group. Thrombosis of second-generation drug-eluting stents in real practice results from the multicenter Spanish registry ESTROFA-2 (Estudio Español Sobre Trombosis de Stents Farmacoactivos de Segunda Generacion-2). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:911-9.
11. Capranzano P, Capodanno D, Brugaletta S, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus treated with Absorb bioresorbable vascular scaffolds: a subanalysis of the European Multicentre GHOST-EU Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;91:444-53.
12. Capranzano P, Gargiulo G, Capodanno D, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions with bioresorbable vascular scaffolds. *Minerva Cardioangiol* 2014;62:229-34.
13. Jabbour RJ, Tanaka A, Capranzano P, et al. Bioresorbable Vascular Scaffolds as a Treatment Option for Left Main Lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:743-45.

14. Bittl JA. Percutaneous coronary interventions in the diabetic patient: where do we stand? *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(4):e001944.
15. Ritsinger V, Saleh N, Lagerqvist B, Norhammar A. High event rate after a first percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus: results from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2015 Jun;8(6):e002328.
16. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient -Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9(2):e003255.
17. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180–2184.
18. Carter AJ. TOR of the cell cycle: Are there important implications for diabetics in the era of the drug-eluting stent? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:233-236.
19. Franzone A, Pilgrim T, Heg D, et al. Clinical outcomes according to diabetic status in patients treated with biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus- eluting stents: prespecified subgroup analysis of the BIOSCIENCE trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015 Jun;8(6).
20. Everaert B, Capranzano P, Tamburino C, Seth A, van Geuns RJ. Bioresorbable vascular scaffolds in left main coronary artery disease. *EuroIntervention* 2015;11 Suppl V:V135-8.

21. Tamburino C, Capranzano P, Francaviglia B, Ina Tamburino C, Longo G, Capodanno D. Update on clinical evidence (Part II): A summary of the main post market studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(S1):31-37.
22. 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.
23. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al; AIDA Investigators. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med* 2017;376:2319-28.
24. 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.
25. Toušek P, Kočka V, Malý M, et al. Long-term follow-up after bioresorbable vascular scaffold implantation in STEMI patients: PRAGUE-19 study update. *EuroIntervention* 2016;12:23-29.
26. Capranzano P, Testa L, Tamburino C, et al. [Technical features of Absorb(TM) BVS implantation in the IT-DISAPPEARS registry]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014;15:475-81.
27. Tarantini G, Saia F, Capranzano P, Cortese B, Mojoli M, Boccuzzi G, Cuculo A, Geraci S, Mattesini A, Oreglia J, Summaria F, Testa L, Berti S, Esposito G, La Manna A, Limbruno U, Marchese A, Mauro C, Tarantino F, Salvi A, Santoro G, Varbella F, Violini R,

- Musumeci G. [SICI-GISE Position paper: Use of Absorb BVS in clinical practice]. [Article in Italian]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016;17:28-44.
28. Prati F, Regar E, Mintz G S, et al. Expert review document on methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *European Heart Journal* 2010; 31:401-15.
29. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:3541-619.
30. Capranzano P, Francaviglia B, Capodanno D, et al. Embolization of Fractured Bioresorbable Scaffold Struts: Insights From 2- and 3-Dimensional Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:e37-8.
31. Francaviglia B, Capranzano P, Capodanno D, et al. Late Self-Apposition With One-Year Persisting Uncoverage of Malapposed Bioresorbable Polymeric Struts. *Can J Cardiol.* 2017;33:951.e5-951.e6.
32. Capranzano P, Francaviglia B, Capodanno D, et al. Is the Metallic Stent a Safe Treatment for Bioresorbable Scaffold Failure? Insights From Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:976-7.
33. Gori T, Jansen T, Weissner M, et al. Coronary evaginations and peri-scaffold aneurysms following implantation of bioresorbable scaffolds: incidence, outcome, and optical coherence tomography analysis of possible mechanisms. *Eur Heart J* 2016;37:2040-9.

34. Capranzano P, Francaviglia B, Tamburino CI, et al. One-Year Coverage by Optical Coherence Tomography of a Bioresorbable Scaffold Neocarina: Is It Safe to Discontinue Dual-Antiplatelet Therapy? *Can J Cardiol* 2015;31:1205.e5-6.
35. Moriyama N, Shishido K, Tanaka Y, MD, Yokota S, Hayashi T, Miyashita H, Koike T, MD, Yokoyama H, Takada T, Nishimoto T, Ochiai T, MD, Tobita K, Yamanaka F, Mizuno S, Murakami M, Takahashi S, Saito S. Neoatherosclerosis 5 Years After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1882-93.
36. Capranzano P, Francaviglia B, Radu MD, Capodanno D, Di Salvo ME, Tamburino C. Lipid Plaque Modification During Resorption of Absorb Bioresorbable Scaffold Insights From Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018. *In press.*
37. Gasior P, Cheng Y, Estrada EA, et al. Novel ultra-high molecular weight amorphous PLLA bioresorbable coronary scaffold upsized up to 0.8 mm beyond nominal diameter: An OCT and histopathology study in porcine coronary artery model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;91:378-86.
38. Byrne RA, Stefanini GG, Capodanno D, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *EuroIntervention* 2018;13:1574-86.

Piera Capranzano

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Piera Capranzano". The signature is written in a cursive style with a large initial 'P'.

Visto del Direttore della Cardiologia

U.O. CARDIOLOGIA

Direttore Prof. Corrado Tamburino

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Corrado Tamburino". The signature is written in a cursive style.