

Documento di posizione SICI-GISE sull'uso dello scaffold riassorbibile Magmaris nella pratica clinica

Stefano Galli¹, Luca Testa², Piero Montorsi¹, Francesco Bedogni², Francesco Pisano³, Altin Palloshi⁴,
Ciro Mauro⁵, Marco Contarini⁶, Ferdinando Varbella⁷, Giovanni Esposito⁸, Giovanni Caramanno⁹,
Gioel Gabrio Secco¹⁰, Gianpiero D'Amico¹¹, Giuseppe Musumeci¹², Giuseppe Tarantini¹¹

¹Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Università degli Studi, Milano

²IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese (MI)

³Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Regionale U. Parini, Aosta

⁴Dipartimento di Cardiologia, Istituto Clinico Città Studi, Milano

⁵A.O.R.N. A. Cardarelli, Napoli

⁶Unità di Cardiologia Interventistica, Ospedale Umberto I, Siracusa

⁷Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)

⁸A.O. Universitaria Federico II, Napoli

⁹Unità di Cardiologia Interventistica, Ospedale San Giovanni di Dio, Agrigento

¹⁰Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

¹¹A.O. Policlinico Universitario di Padova, Centro Gallucci, Padova

¹²A.O. S. Croce e Carle, Cuneo

Bioresorbable scaffolds have emerged as a potential breakthrough for the treatment of coronary artery lesions. The need for drug release and plaque scaffolding is temporary, and leaving a permanent stent once the process of plaque recoil and vessel healing has ended might be superfluous or even deleterious exposing the patient to the risk of very late thrombosis, eliminating vessel reactivity, impairing non-invasive imaging and precluding possible future surgical revascularization. This long-term potential limitation of permanent bare metal stents might be overcome by using a resorbable scaffold. The metallic and antithrombotic properties makes the resorbable magnesium scaffold an appealing technology for the treatment of coronary artery lesions. Notwithstanding this, its mechanical properties substantially differ from those of conventional bare metal stents, and previous experience using polymer-based scaffolds has shown that a standardized implantation technique and optimal patient and lesion selection are key factors for a successful implantation. A panel of expert cardiologists gathered to find a consensus on the best practices for Magmaris implantation in a selected patient population and to discuss the rationale for new potential future indications.

Key words. Bioabsorbable scaffold; Magnesium scaffold; Position paper.

G Ital Cardiol 2020;21(2 Suppl 1):52S-59S

INTRODUZIONE

Gli scaffold biorassorbibili (BRS) sono considerati come la quarta rivoluzione dell'interventistica coronarica grazie ai potenziali vantaggi che potrebbero dimostrare a lungo termine¹. Il fascino di questa nuova tecnologia è legato soprattutto alla sua potenzialità, da un lato, di limitare il rischio di eventi avversi tardivi correlati alla presenza di stent metallici permanenti nel vaso coronarico (trombosi di stent, restenosi, neoaterosclerosi e costante infiammazione vascolare) e, dall'altro, di favorire il ripristino della vasomotilità fisiologica e il rimodellamento espansivo¹⁻³. Sebbene la maggioranza dei dati disponibili riguarda studi condotti con scaffold in PLLA

Absorb (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA), dal 2016 ha ottenuto il marchio CE ed è entrato in commercio uno scaffold riassorbibile in lega metallica di magnesio, Magmaris (Biotronik AG, Bulach, Svizzera), evoluzione della precedente piattaforma a rilascio di paclitaxel DREAMS. Risale al 2016 la pubblicazione del primo documento di consenso sull'utilizzo di tale dispositivo, frutto di panel di esperti riunitosi prima del suo lancio commerciale. Scopo di tale documento è stato quello di sottolineare le differenti caratteristiche tecniche del BRS Magmaris rispetto al BRS Absorb e di fornire le principali indicazioni relativamente alla procedura di impianto e selezione dei pazienti/lesioni⁴.

Questo documento di aggiornamento si rende particolarmente necessario al fine di condividere sia i dati clinici a medio-lungo termine, raccolti dagli studi BIOSOLVE-II, III e IV (quest'ultimo ancora in corso), nonché da numerose esperienze di singoli centri o semplici casistiche, a maggior ragione in seguito alla pubblicazione delle recenti linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica della Società Europea di Cardiologia/Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica

© 2020 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Galli Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Università degli Studi, Via Parea 4, 20138, Milano
e-mail: stefano.galli@cardiologicomonzino.it

(ESC/EACTS)⁵. Tali linee guida, pur evidenziando le differenti caratteristiche esistenti tra gli scaffold in polimero PLLA e lo scaffold metallico in magnesio, penalizzano indistintamente l'utilizzo dei BRS nella pratica clinica. La maggior parte dei dati oggi disponibili, così come le uniche evidenze provenienti da trial randomizzati derivano da dati raccolti in pazienti trattati con lo scaffold polimerico Absorb in PLLA. Malgrado gli iniziali risultati positivi, studi randomizzati con follow-up più a lungo termine e metanalisi hanno dimostrato come il BRS Absorb sia associato ad un tasso significativamente più alto di fallimenti della lesione target (TLF) e di trombosi intra-scaffold rispetto allo stent metallico a rilascio di everolimus^{6,7}. Le linee guida europee riconoscono gli incoraggianti risultati preliminari dello scaffold riassorbibile in lega metallica di magnesio⁸⁻¹⁰, tuttavia, dato il limitato volume di dati al momento disponibile e tenuto conto dei risultati a lungo termine del BRS Absorb, la Task Force ESC consiglia l'uso di qualsiasi scaffold biorassorbibile esclusivamente all'interno di studi clinici controllati o registri individuali (raccomandazione di classe III, livello di evidenza C).

Lo scaffold metallico biorassorbibile Magmaris potrebbe rappresentare una promettente alternativa agli scaffold polimerici grazie alle superiori proprietà meccaniche¹¹⁻¹⁹: minore trombogenicità²⁰, ottima endotelizzazione precoce già a 28 giorni, riassorbimento del 95% a 12 mesi della lega metallica di magnesio con cui è realizzato. L'esperienza di Absorb tuttavia ha dimostrato come sia di fondamentale importanza seguire delle regole corrette di impianto nonché un'attenta selezione dei pazienti e delle lesioni da trattare al fine di evitare un insuccesso del dispositivo e degli outcome clinici positivi^{21,22}.

Il presente documento di posizione, redatto da un gruppo di cardiologi interventisti con una specifica esperienza nell'ambito dell'angioplastica con BRS, ha l'obiettivo di fornire una guida per un impianto ottimale dello scaffold metallico Magmaris e delle precise indicazioni sulla selezione delle lesioni da trattare e dei pazienti che potrebbero trarre maggiore beneficio da questa tecnologia. A tal proposito, è in fase di valutazione presso la Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) il registro nazionale IT-MASTERS con l'obiettivo di investigare, in più centri italiani, la performance clinica e procedurale a medio e lungo termine dello scaffold riassorbibile in magnesio Magmaris in una popolazione selezionata di pazienti.

DESCRIZIONE DEL DISPOSITIVO ED EVIDENZE CLINICHE

Magmaris è uno scaffold metallico riassorbibile, espandibile con pallone a rilascio di farmaco antiproliferativo. La struttura principale dello scaffold è realizzata in lega di magnesio (WE43), brevettata da Biotronik, ed è pre-montata su un sistema di rilascio di tipo *rapid exchange* (Tabella 1). La sua superficie è completamente rivestita da una matrice costituita dal polimero biorassorbibile poli-L-lattato e dal farmaco anti-proliferativo sirolimus (BIOlute). Grazie alla componente metallica del magnesio, lo scaffold Magmaris può essere sottoposto al processo di electropolishing (elettrolucidatura) riservato agli stent metallici convenzionali così da poter presentare un profilo delle maglie liscio ed uniforme con bordi arrotondati. Il dispositivo presenta due marker in tantalio ad entrambe le

Tabella 1. Caratteristiche tecniche dello scaffold Magmaris.

Scaffold	
Materiale	Lega di magnesio WE43 brevettata
Marker	Due marker in tantalio ad ogni estremità
Distanza marker-estremità dello scaffold	0.6 mm
Rivestimento	BIOlute (polimero riassorbibile PLLA che eluisce il farmaco sirolimus)
Dose di farmaco	1.4 µg/mm ²
Spessore/larghezza maglia	150 µm/150 µm
Massima espansione	Diametro nominale +0.6 mm
Diametri disponibili	3.0, 3.5 mm
Lunghezze disponibili	15, 20, 25 mm
Design	A celle aperte
Numero di corone	6
Numero di connettori	2
Sistema di rilascio	
Tipo di catetere	Rapid exchange
Dimensione catetere guida	6 F
Crossing profile	1.5 mm
Diametro del filo guida	0.014"
Pressione nominale	10 atm
Pressione nominale di rottura	16 atm

estremità prossimale e distale. Lo scaffold è collocato tra il marker radiopaco distale e quello prossimale del palloncino. Circa il 95% del magnesio è riassorbito entro 12 mesi.

Grazie all'elettrolucidatura della sua superficie e alle proprietà metalliche della lega di magnesio¹³⁻¹⁹, Magmaris ha dimostrato una migliorata *deliverability* rispetto agli scaffold polimerici¹¹. Test *in vitro*¹¹ hanno, infatti, messo a confronto Magmaris con gli scaffold polimerici, Absorb GT1 (Abbott Vascular, Temecula, CA, USA) e DESolve (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, CA, USA), mostrando una migliorata *trackability*, con una riduzione del 29% nella forza di picco necessaria per il passaggio attraverso un modello di vaso tortuoso (Absorb GT1 2.40 ± 0.21 N vs DESolve 1.76 ± 0.24 N vs Magmaris 1.70 ± 0.21 N, p<0.001 per Magmaris vs Absorb GT1), e una migliorata *pushability* con un incremento del 34% della forza di spinta applicata prossimalmente e trasmessa distalmente fino alla punta del dispositivo (Absorb GT1 33.77 ± 1.22% vs DESolve 36.27 ± 1.30% vs Magmaris 45.41 ± 2.03%, p=NS). Nei test, la resistenza allo schiacciamento di Magmaris è stata significativamente più alta rispetto ad Absorb GT1 (197 vs 172 Kpa, p=0.005), così come il recoil acuto dello scaffold Magmaris si è dimostrato minore rispetto ai concorrenti in PLLA (Absorb GT1 5.22 ± 0.38% vs DESolve 9.42 ± 0.21% vs Magmaris 4.94 ± 0.31%). Tale risultato si è mantenuto stabile anche 1 h dopo l'impianto a differenza degli scaffold polimerici per i quali si è registrato un aumento del recoil nel tempo (Absorb GT1 7.82 ± 0.47% vs DESolve 11.41 ± 0.08% vs Magmaris 4.85 ± 0.41%). Altro dato interessante riguarda la capacità dello scaffold di limitare la

protrusione delle maglie nel lume vascolare, al fine di limitare la malapposizione e un disturbo del flusso laminare, impattando in maniera significativa sulla ricopertura endoteliale e sulla trombosi²³⁻²⁶.

In un recente studio pre-clinico, Waksman et al.²⁷ hanno dimostrato tassi maggiori di endotelizzazione complessiva per Magmaris rispetto ad Absorb a 3 giorni ($47.0 \pm 4.1\%$ vs $31.4 \pm 9.2\%$, $p=0.0093$) e a 28 giorni ($73.8 \pm 10.5\%$ vs $59.2 \pm 8.0\%$, $p=0.0073$). Waksman et al.²⁰ hanno inoltre confrontato la trombogenicità in acuto di Magmaris e Absorb utilizzando uno shunt arteriovenoso porcino. Lo scaffold Magmaris rispetto ad Absorb ha presentato una deposizione di trombi significativamente inferiore (5% vs 16.1% , $p=0.02$), una minore adesione piastrinica e una minore adesione di cellule infiammatorie. Il design con bordi arrotondati, simili a quelli degli stent metallici convenzionali, le superiori proprietà meccaniche della lega metallica e le potenziali caratteristiche antitrombotiche^{28,29} intrinseche del magnesio potrebbero essere alla base degli eccellenti risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti finora nel programma clinico BIOSOLVE. Magmaris è stato testato nei trial clinici BIOSOLVE-II⁸ e BIOSOLVE-III. Il BIOSOLVE-II è uno studio first-in-man prospettico, multicentrico, non randomizzato che ha arruolato 123 pazienti con angina stabile o instabile o ischemia silente documentata con un massimo di due lesioni *de novo* in due arterie coronarie separate, con un diametro del vaso di riferimento compreso tra 2.2 e 3.7 mm, una lunghezza della lesione ≤ 21 mm e una percentuale di stenosi tra il 50% e il 99%. A 6 mesi di follow-up, l'endpoint primario dello studio, *in-segment late lumen loss*, era 0.27 ± 0.37 mm ed è stato documentato un recupero della vasomotilità nell'80% dei casi. Il tasso di TLF era 3.3%: una morte per cause sconosciute classificata come morte cardiaca (0.8%), un infarto miocardico peri-procedurale (0.8%) e due rivascolarizzazioni del vaso target guidate da sintomi clinici (1.7%). I risultati a 12 mesi, pubblicati sulla rivista *European Heart Journal*⁹, mostravano dei valori angiografici e dei dati di sicurezza stabili tra 6 e 12 mesi. A 24 mesi, il tasso di TLF risultava pari a 5.9% in assenza di trombosi intra-scaffold definite o probabili¹⁰.

Il BIOSOLVE-III, condotto in 8 centri europei, ha arruolato 61 pazienti con angina stabile o instabile o ischemia silente documentata, che presentavano un massimo di due lesioni *de novo* in due arterie coronarie separate, con un diametro del vaso di riferimento compreso tra 2.7 e 3.7 mm, una lunghezza della lesione ≤ 21 mm e una percentuale di stenosi tra il 50% e il 99%. L'analisi cumulativa di 184 pazienti degli studi BIOSOLVE-II e BIOSOLVE-III ha mostrato un tasso di TLF a 6 mesi del 3.3% in assenza di ST definite/probabili¹⁰.

Magmaris è attualmente oggetto di indagine nello studio BIOSOLVE-IV, un registro prospettico, multicentrico, real-world, che arruolerà 2054 pazienti con malattia coronarica sintomatica, incluso sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), con un massimo di due lesioni *de novo* in due arterie coronarie separate, con un diametro del vaso compreso tra 2.7 e 3.7 mm, una lunghezza della lesione ≤ 21 mm, una percentuale di stenosi tra il 50% e il 99% e un flusso TIMI ≥ 1 . Criteri di esclusione sono la presenza di lesioni trombotiche, restenosi, lesioni in graft venosi o arteriosi, lesioni aorto-ostiali, coinvolgenti lesioni del tronco comune o in biforcazioni con rami collaterali ≥ 2.5 mm. Lo studio prevede un follow-up di 5 anni. L'endpoint primario è il tasso di TLF a 12 mesi. I risultati preliminari riguardanti i primi 400

pazienti arruolati sono stati presentati al congresso TCT, edizione 2018³⁰. La percentuale di pazienti diabetici era il 20% e l'indicazione all'impianto era nel 16% dei casi NSTEMI. Il tasso di TLF è stato del 2.5% a 6 mesi e del 4.3% a 12 mesi. Non sono stati osservati decessi per cause cardiache mentre è stato osservato un caso di trombosi di scaffold (0.3%), in un paziente a cui era stata sospesa la duplice terapia antiaggregante (DAPT) in previsione di un completamento della rivascolarizzazione mediante bypass aortocoronarico. Più recentemente è stato presentato nella sessione Late-Breaking Trial del congresso CRT 2019³¹ un ulteriore aggiornamento sui primi 600 pazienti dello studio BIOSOLVE-IV che hanno completato il follow-up a 12 mesi. I risultati sono rimasti in linea con i precedenti, confermando un tasso di TLF del 5.1% a 12 mesi. È stato osservato un decesso per cause cardiache dovuto a infarto miocardico del vaso target da trombosi di scaffold che si associava ad altri due episodi di trombosi di scaffold, queste dovute a precoce sospensione della DAPT, con un tasso cumulativo di trombosi a 12 mesi di 0.5%, in linea con i dati della letteratura riguardanti gli stent medicati (DES) di seconda e terza generazione.

LINEE GUIDA PER L'IMPIANTO DELLO SCAFFOLD MAGMARIS

Al fine di ottenere gli eccellenti risultati mostrati finora nei trial clinici con Magmaris, è di fondamentale importanza utilizzare un approccio standardizzato nella tecnica di impianto e nella selezione dei pazienti e delle lesioni da trattare (Figura 1, Tabella 2).

Per garantire il successo dell'impianto di Magmaris è necessario innanzitutto una valutazione dell'accessibilità della lesione in termini di posizione del vaso, dimensione del vaso e morfologia della placca. Il raggiungimento della lesione target potrebbe infatti essere ostacolato da un'eccessiva tortuosità prossimale o interna alla lesione. Si sconsiglia, pertanto, l'utilizzo di Magmaris in lesioni posizionate in vasi che presentano un'eccessiva angolazione e/o tortuosità, specie in presenza di calcificazioni severe. In generale, nel caso di restringimenti significativi lungo il percorso verso la lesione target, questi andrebbero preventivamente trattati per permettere un sicuro passaggio di Magmaris.

L'impianto di Magmaris deve essere sempre preceduto da una valutazione accurata delle dimensioni del vaso al fine di evitare delle eccessive sovraespansioni, che potrebbero compromettere l'integrità dello scaffold, o l'incompleta apposizione alla parete vasale. In caso di incertezza sulle dimensioni del vaso a seguito di una stima visiva, si raccomanda l'utilizzo di tecniche di imaging intravascolari quali ecografia intravascolare (IVUS) e/o tomografia a coerenza ottica (OCT) per una migliore valutazione quantitativa/qualitativa. Una volta stabilita la dimensione precisa del vaso, lo scaffold da impiantare dovrà essere selezionato in modo da avere un rapporto di 1:1 tra il diametro finale dello scaffold e il vaso ed una copertura totale della lesione per la sua intera lunghezza. In particolare, per vasi con diametri compresi tra 2.7 e 3.2 mm si raccomanda l'impianto di un Magmaris con diametro pari a 3.0 mm mentre in vasi con diametri da 3.2 a 3.7 mm è raccomandato un Magmaris con diametro pari a 3.5 mm (Tabella 3).

La preparazione della lesione rappresenta uno step procedurale fondamentale dell'angioplastica con scaffold. Prima

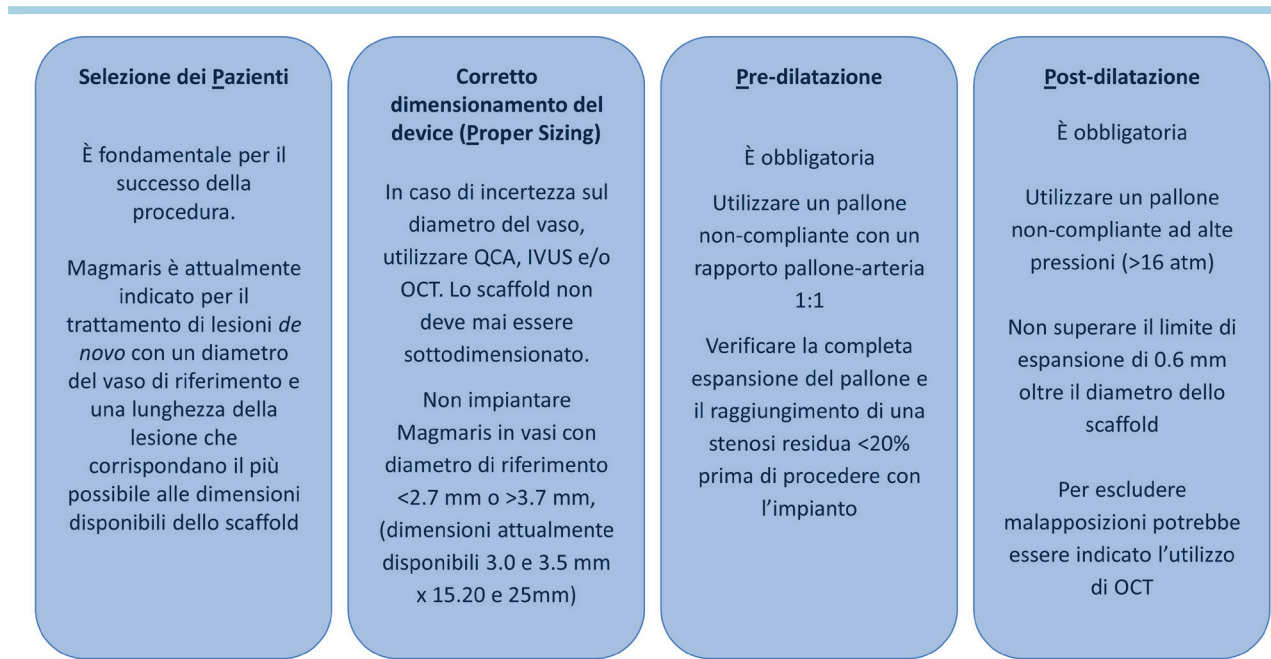


Figura 1. Tecnica di impianto raccomandata (strategia delle 4P).
IVUS, ecografia intravascolare; OCT, tomografia a coerenza ottica; QCA, angiografia coronarica quantitativa.

Tabella 2. Indicazioni sui pazienti e sulle lesioni.

Caratteristiche	Indicazioni per Magmaris
Pazienti con lunga aspettativa di vita	Indicato
Lesioni de novo	Indicato
Angina stabile	Indicato
Pazienti diabetici	Indicato
Biforcazioni	In fase di valutazione
NSTEMI/angina instabile	Indicato
Occlusioni totali croniche	Non indicato
STEMI	In fase di valutazione
Shock cardiogenico	Non indicato
Controindicazioni alla DAPT	Non indicato
Lesione target in graft venoso	Non indicato
Preparazione della lesione inadeguata (stenosi residua >20%)	Non indicato
Vasi con eccessiva tortuosità	Non indicato
Calcificazione severa	Non indicato
Restenosi intra-stent	Non indicato
Diametro del vaso di riferimento <2.7 mm o >3.7 mm	Non indicato
Lesioni lunghe/malattia diffusa	In fase di valutazione
Lesioni aorto-ostiali	Non indicato
Presenza di trombo	Non indicato
Lesioni del tronco comune	Non indicato

DAPT, duplice terapia antiaggregante; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

dell'impianto di Magmaris, è dunque obbligatoria una pre-dilatazione con un pallone non-compiante con un rapporto arteria-pallone 1:1. Il pallone da pre-dilatazione dovrà avere un diametro uguale o al massimo inferiore di soli 0.5 mm rispetto al diametro di riferimento del vaso. La pre-dilatazione è considerata soddisfacente se: 1) si ha un completo gonfiaggio del pallone da pre-dilatazione e 2) la stenosi residua è <20%. Se queste due condizioni non fossero verificate, allora si consiglia di ripetere la pre-dilatazione avvalendosi, eventualmente, anche di *scoring/cutting balloon*. Se ancora il risultato non fosse soddisfacente, si consiglia di non procedere con l'impianto di Magmaris.

È consigliato rilasciare lo scaffold Magmaris almeno ad una pressione nominale di 10 atm e senza superare la *rated burst pressure* di 16 atm, mantenendo la pressione di gonfiaggio per almeno 15-30 s fino alla completa espansione dello scaffold. Dopo il rilascio, la post-dilatazione dello scaffold con un pallone non-compiante ad alta pressione (>16 atm) è obbligatoria senza superare il limite di espansione del Magmaris di 0.6 mm rispetto al suo diametro nominale (Tabella 4). L'utilizzo dell'imaging con IVUS/OCT è consigliato anche dopo post-dilatazione per verificare il successo dell'impianto in termini di completa espansione ed apposizione dello scaf-

Tabella 3. Sizing raccomandato.

Diametro vaso (mm)	Dimensioni di Magmaris raccomandate (mm)
2.7-3.2	3.0
3.2-3.7	3.5

Poiché i diametri disponibili di Magmaris sono 3.0 mm e 3.5 mm, non impiantare in vasi <2.7 mm o >3.7 mm.

Tabella 4. Limiti massimi di post-dilatazione.

Diametro scaffold (mm)	Massimo diametro di post-dilatazione (mm)
3.0	3.6
3.5	4.1

Non superare il limite di post-dilatazione di +0.6 mm.

fold, specie nelle fasi di *learning curve* di utilizzo oppure nelle situazioni in cui non si è confidenti nelle reali dimensioni angiografiche del vaso.

Qualora fosse necessario impiantare più di un dispositivo, ad esempio per lesioni lunghe e/o dissezioni, gli operatori dovrebbero evitare l'*overlapping*. La tecnica di impianto ottimale di più Magmaris in serie prevede il posizionamento "marker-to-marker" degli stessi al fine di evitare la sovrapposizione del doppio strut; in tali condizioni si consiglia fortemente l'utilizzo di tecniche di imaging intravascolare al fine di ottimizzare l'impianto stesso. In caso di dissezione, l'impianto di un secondo Magmaris *end-to-end* (Figura 2) sarà da considerarsi come prima scelta. Nel caso non sia possibile utilizzare un Magmaris, si raccomanda l'uso di stent con rivestimento ad alta biocompatibilità capace di garantire una bassa interazione tra la lega di magnesio e dispositivi di materiali dissimili che potrebbe provocare una degradazione prematura dello scaffold.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE POST-IMPIANTO DI MAGMARIS

Si raccomanda di prescrivere una terapia antiplastrinica post-procedurale in accordo con le attuali linee guida ESC/EAPCI, che prevedono per i DES una durata minima post-impianto della DAPT di 6 mesi per i pazienti stabili e di 12 mesi per le sindromi coronariche acute. In considerazione però del completo riassorbimento di Magmaris a 12 mesi, riteniamo ragionevole l'utilizzo di un trattamento di 12 mesi per tutti i pazienti sottoposti ad impianto di Magmaris. L'eventuale indicazione al prolungamento della DAPT per 36 mesi, come da linee guida, sembra non necessaria per i pazienti sottoposti ad impianto di Magmaris, in quanto l'assorbimento è completo già a 12 mesi, a differenza degli scaffold in PLLA (Absorb) che presentano un periodo di riassorbimento >36-48 mesi.

SELEZIONE DEI PAZIENTI E DELLE LESIONI

I dati clinici finora a disposizione⁸⁻¹⁰ hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di Magmaris in pazienti con angina stabile/instabile (NSTEMI) che presentavano singole lesioni *de novo*. Esistono gruppi specifici di pazienti e lesioni nei quali la performance tecnica e clinica di Magmaris non è ancora stata stabilita o sono in fase di valutazione (Tabella 2).

Lesioni lunghe

L'impianto di scaffold riassorbibili in lesioni lunghe permetterebbe di evitare il *full metal jacket* associato ad un alto tasso di TLF. Ad oggi, però, la lunghezza massima disponibile dello scaffold Magmaris (25 mm) consente di approcciare lesioni lunghe fino a 21 mm. Il trattamento di lesioni più estese che richiederebbe l'utilizzo di impianto di Magmaris in serie dovrebbe essere evitato, qualora necessario per necessità clinica dovrebbe utilizzare la tecnica del "marker-to-marker" oppure in caso di dissezioni brevi l'impianto di DES compatibili con lo scaffold Magmaris.

Lesioni del tronco comune

L'utilizzo di Magmaris non è raccomandato per il trattamento di lesioni del tronco comune in quanto attualmente non vi sono dimensioni dello scaffold tali da poterle approcciare. Uno scaffold Magmaris dal diametro massimo di 3.5 mm richiederebbe una post-dilatazione aggressiva con il rischio di malapposizioni o fratture del dispositivo. Si sconsiglia pertanto l'utilizzo di Magmaris in questa tipologia di lesioni.

Restenosi intra-stent

Il vantaggio che potrebbe derivare dall'utilizzo di scaffold riassorbibili nelle restenosi intra-stent appare evidente: garantire un rilascio prolungato di farmaco antiproliferativo seguito dal riassorbimento del dispositivo evitando così multipli strati permanenti di metallo nelle coronarie. Tuttavia, per questo gruppo di pazienti, non è atteso un recupero della vasomotilità data la presenza di precedenti strati metallici e, inoltre, l'attuale spessore delle maglie (150 µm) comporterebbe un importante, seppur temporaneo, ingombro nel lume vasale. L'impianto di Magmaris nelle restenosi intra-stent è dunque un'indicazione *off-label*.

Lesioni aorto-ostiali

Le lesioni aorto-ostiali (ostio del tronco comune e della coronaria destra) sono spesso fibrotiche e calcifiche ed associate

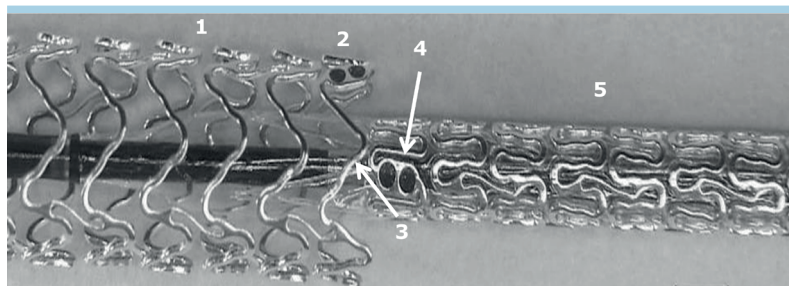


Figura 2. Tecnica di impianto di più Magmaris *end-to-end*. Posizionare il primo Magmaris (1); allineare il marker (2) del primo Magmaris impiantato con il marker (3) del pallone del secondo Magmaris (5) da impiantare. 1, primo Magmaris impiantato; 2, marker in tantalio del primo Magmaris; 3, marker del palloncino del secondo Magmaris da impiantare; 4, marker in tantalio del secondo Magmaris da impiantare; 5, secondo Magmaris.

ad un importante recoil acuto, tali da richiedere dispositivi con alta forza radiale, caratteristica questa che per il Magmaris risulta già in partenza ridotta a quella dei DES convenzionali e che andrebbe ulteriormente diminuendo nel corso della degradazione. Si sconsiglia pertanto l'utilizzo di Magmaris in questa tipologia di lesioni.

Lesioni in graft venosi

L'impianto di Magmaris in graft venosi non è raccomandato vista la mancanza di un possibile recupero della vasomotilità.

Lesioni con calcificazioni severe, patologia diffusa, con eccessiva tortuosità e angolazione non dovrebbero essere trattate con Magmaris.

Esistono inoltre dei sottogruppi di lesioni e pazienti per i quali sono in corso ulteriori investigazioni, ma al momento non si hanno ancora dati sufficienti per raccomandarne l'uso.

Lesioni in biforcazione

L'impianto di Magmaris in questa tipologia di lesioni è stato recentemente investigato in uno studio pre-clinico *in vivo*³², che ha mostrato come una strategia mediante tecnica *provisional* rappresenti un possibile approccio terapeutico. Il successo procedurale è risultato infatti del 100%, con buoni risultati angiografici, in assenza di dissezioni né compromissione del ramo laterale e in assenza di fratture di maglie. Tecniche complesse di biforcazione con due dispositivi dovrebbero al contrario essere evitate. Il trattamento delle biforcazioni con Magmaris è ancora in fase di valutazione e può essere considerato come una possibile opzione in caso di tecnica *one-device* e se è fornita una valutazione mediante imaging intracoronarico. Se dopo impianto dello scaffold nel vaso principale, fosse necessaria un'angioplastica del ramo laterale, si raccomanda di utilizzare un pallone non-compiante con un diametro massimo di 3 mm, con la tecnica del POT-Side-POT. Nel caso in cui fosse necessario eseguire una *kissing balloon* finale, si consiglia di utilizzare dei palloni non-compianti gonfiati a basse pressioni (circa 5 atm) con minima sovrapposizione dei palloncini (*mini-kissing balloon*). Alcuni operatori invece preferiscono una dilatazione sequenziale del ramo collaterale e del vaso principale per evitare un'eccessiva deformazione dello scaffold (POT-Side-POT). Infine, qualora fosse necessario l'impianto di uno stent in bail-out per ripristinare il flusso nel ramo collaterale si consiglia l'utilizzo di DES con tecnica TAP.

Pazienti diabetici

I soggetti diabetici rappresentano un altro sottogruppo in cui il BRS potrebbe rappresentare una interessante opzione terapeutica. È noto, infatti, come il diabete mellito sia un predittore di eventi avversi cardiaci dopo angioplastica coronarica con alto tasso di reintervento. I pazienti diabetici presentano inoltre alti livelli infiammatori e l'impianto di BRS potrebbe da un lato eliminare il problema della reazione infiammatoria connessa alla presenza dei dispositivi metallici permanenti e dall'altro lasciare aperte possibili future opzioni di reintervento (percutaneo o chirurgico). Tali pazienti, però, spesso presentano lesioni diffuse e/o in vasi di piccolo calibro per cui, ad oggi, l'utilizzo di Magmaris è ancora in fase di valutazione. Tuttavia, la presenza di diabete mellito non preclude l'utilizzo del Magmaris a patto che le caratteristiche delle lesioni siano favorevoli all'utilizzo dello scaffold.

Sindromi coronariche acute

I pazienti con sindrome coronarica acuta sono caratterizzati da una maggiore frequenza di placche ricche di lipidi quindi *soft*, aspetto che li renderebbe i candidati ideali al trattamento con BRS. D'altro canto, però, vi sono una serie di fattori quali la presenza di trombo intracoronarico e la vasocostrizione, tipici soprattutto dei pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST, che ne ostacolano l'utilizzo. Tali fattori, infatti, aumenterebbero il rischio di malapposizione conseguente ad un difficile sizing del vaso. Attualmente non vi sono dati a supporto dell'utilizzo di Magmaris nei pazienti con sindrome coronarica acuta ma se gli indici di miocardiocitolisi sono normalizzati e il trombo è risolto il Magmaris può essere considerato come un potenziale dispositivo⁴.

Occlusioni totali croniche

I BRS potrebbero rappresentare una ragionevole alternativa al trattamento delle occlusioni totali croniche (CTO) mediante stent permanenti. Il trattamento delle CTO, infatti, è generalmente associato ad un rimodellamento positivo del vaso che aumenta il rischio di malapposizioni secondarie dello stent e trombosi³³. Gli scaffold, riassorbendosi nel tempo, potrebbero scongiurare tali problematiche. D'altro canto, però, le CTO sono lesioni che coinvolgono lunghi segmenti coronarici spesso calcifici e tortuosi e per i quali l'identificazione della reale dimensione del vaso potrebbe risultare complessa. Inoltre, alcune tecniche di rientro potrebbero portare l'impianto subintimale dello scaffold con possibili reazioni vascolari al momento non note (rimodellamento positivo, aneurismi, ecc.), motivi per cui l'impianto di Magmaris nelle CTO è attualmente non indicato.

CONCLUSIONI

L'utilizzo dei BRS nella pratica clinica sottende diversi potenziali vantaggi a lungo termine: recupero della vasomotilità, riduzione degli eventi avversi tardivi correlati a stent metallici permanenti (infiammazione vascolare, neoaterosclerosi, restenosi, trombosi tardiva) e recupero dell'anatomia vascolare senza la necessità di un stent metallico permanente. Lo scaffold Absorb è il BRS che ha generato la maggior quantità di dati clinici in varie tipologie di pazienti e lesioni. Esso ha, inoltre, creato un substrato di esperienza che ha messo in luce l'importanza di un approccio standardizzato nell'impianto di questa nuova tecnologia in gruppi specifici di pazienti e di lesioni al fine di ridurre i rischi di eventi avversi a breve e lungo termine²⁰. Rispetto agli scaffold polimerici, Magmaris è uno scaffold realizzato con un materiale metallico (lega di magnesio) che risulta promettente per le sue caratteristiche di bassa trombogenicità, per le superiori proprietà meccaniche e la migliore *deliverability*, distinguendolo completamente dagli scaffold in PLLA (Absorb). Tali proprietà trovano conferma negli eccellenti, seppur limitati, dati di sicurezza ed efficacia mostrati dallo scaffold metallico nei recenti studi clinici, risultati che sono stati ottenuti rispettando fedelmente le indicazioni d'uso sopraelencate e soprattutto seguendo strettamente le regole di impianto (strategia delle 4P). Questo documento di posizione vuole fornire delle linee guida per un impianto ottimale di Magmaris in scenari clinici ed anatomici selezionati, al fine di non precludere ai nostri pazienti la possibilità di trarre in futuro reali benefici terapeutici da questa nuova e promettente tecnologia. Se utilizzata con cautela e attraverso

la continua e graduale innovazione, tale tecnologia è destinata ad essere la prossima frontiera dell'interventistica coronarica, garantendo a pazienti con lunga aspettativa di vita e che presentano lesioni trattabili con Magmaris una soluzione che consenta di evitare la presenza permanente di stent metallici con tutte le conseguenti implicazioni.

Per quanto concerne l'enunciato delle linee guida ESC 2018, riteniamo che sia da riferire, come dalle voci bibliografiche citate, agli scaffold in PLLA (Absorb) e pertanto tutte le conclusioni siano da attribuire a tale dispositivo. Tuttavia, considerandole anche estensibili per lo scaffold Magmaris, riteniamo l'utilizzo appropriato al momento solo per pazienti/lesioni candidabili a tale tecnologia, rispettando le indicazioni d'uso e le regole di impianto della strategia delle 4P, con utilizzo se necessario di tecniche di imaging. Inoltre l'arruolamento dei pazienti dovrebbe essere all'interno di studi clinici controllati (come quelli in corso) e/o registri individuali istituzionali. L'inserimento dei pazienti sottoposti ad impianto di Magmaris all'interno di dataset (multicentrici o monocentrici) consentirà non solo di raccogliere in maniera sistematica le caratteristiche delle lesioni, i dati di impianto, i risultati procedurali e le complicanze sia acutamente che nel follow-up, ma fornirà la reale performance del dispositivo e la condivisione dei dati, come anche suggerito dalle linee guida. Proprio a tale scopo SICI-GISE si è fatta promotrice del registro IT-MASTERS al fine di poter raccogliere e monitorare sistematicamente con controllo da parte di terzi, l'esperienza di Magmaris sul territorio nazionale.

RIASSUNTO

Gli scaffold riassorbibili (BRS) sono emersi come possibile nuova frontiera nel trattamento delle stenosi coronariche. Il rilascio del farmaco ed il contenimento della placca è temporaneo evitando di avere uno stent permanente una volta che il processo di recoil

della placca e di guarigione del vaso sono completati, rendendo lo stent permanente superfluo ed evitando l'esposizione del paziente al rischio di trombosi tardiva, eliminando il substrato che favorisce la reattività vascolare, l'interferenza sulle metodiche non invasive e precludendo la possibilità di una futura rivascolarizzazione chirurgica. Queste potenziali limitazioni degli stent metallici permanenti potrebbero essere superate dall'uso di BRS. Le caratteristiche della lega metallica e le proprietà antitrombotiche potrebbero rendere il BRS in magnesio una tecnologia vincente per il trattamento delle lesioni coronariche. Nonostante ciò, le proprietà meccaniche differiscono sostanzialmente da quelle degli stent metallici convenzionali e le precedenti esperienze con l'uso degli scaffold polimerici hanno mostrato come la standardizzazione della tecnica di impianto e la scelta ottimale del paziente e della lesione, sono fattori chiave per la buona riuscita dell'impianto stesso. Un panel di esperti si è riunito per trovare un consenso sulla miglior tecnica per l'impianto del Magmaris in pazienti ben selezionati e per discutere nuove e future indicazioni.

Parole chiave. Documento di posizione; Scaffold in magnesio; Scaffold riassorbibile.

RINGRAZIAMENTI

A tutti gli autori che con il contributo di cultura personale e l'esperienza professionale, specie nel precedente utilizzo degli scaffold polimerici, hanno contribuito a raccogliere il meglio delle conoscenze ad oggi disponibili in merito agli scaffold riassorbibili. Conoscenza che è servita per redigere le indicazioni più appropriate e standardizzare le modalità di impianto per lo scaffold Magmaris. Scaffold, che seppur presenti delle caratteristiche innovative e distinte dai predecessori polimerici, presenta delle peculiarità che lo rendono differente dagli stent metallici permanenti. Il documento, facendo propri i dati al momento disponibili in letteratura, ha ben evidenziato quali siano il contesto clinico, le indicazioni e le modalità di impianto dello scaffold Magmaris, informazioni che devono essere prese in considerazione per chiunque volesse intraprendere l'uso di tale tecnologia per il trattamento dei propri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *Eur Heart J* 2014;35:765-76.
2. Testa L, Latib A, Montone RA, Colombo A, Bedogni F. Coronary bioresorbable vascular scaffold use in the treatment of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003978.
3. Tenekecioglu E, Farooq V, Bourantas CV, et al. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:38.
4. Fajadet J, Haude M, Joner M, et al. Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016. *EuroIntervention* 2016;12:828-33.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
6. Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, et al. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3055-66.
7. Montone RA, Niccoli G, De Marco F, et al. Temporal trends in adverse events after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2017;135:2145-54.
8. Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet* 2016;387:31-9.
9. Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J* 2016;37:2701-9.
10. Haude M, Ince H, Kische S, et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention* 2017;13:432-9.
11. Schmidt W, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP. In vitro performance investigation of bioresorbable scaffolds – standard tests for vascular stents and beyond. *Cardiovasc Revasc Med* 2016;17:375-83.
12. Katagiri Y, Stone GW, Onuma Y, Serruys PW. State of the art: the inception, advent and future of fully bioresorbable scaffolds. *EuroIntervention* 2017;13:734-50.
13. Hermawan H, Dubé D, Mantovani D. Developments in metallic biodegradable stents. *Acta Biomater* 2010;6:1693-7.
14. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2541-51.

15. Ratner DB, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. 2nd edition. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2004.
16. Moravej M, Mantovani D. Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities. *Int J Mol Sci* 2011;12:4250-70.
17. Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation* 2011;123:779-97.
18. Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, et al. Bioresorbable scaffold: the emerging reality and future directions. *Circ Res* 2017;120:1341-52.
19. Campos CM, Muramatsu T, Iqbal J, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease. *Int J Mol Sci* 2013;14:24492-500.
20. Waksman R, Lipinski MJ, Acampado E, et al. Comparison of acute thrombogenicity for metallic and polymeric bioabsorbable scaffolds: Magmaris versus Absorb in a porcine arteriovenous shunt model. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004762.
21. Bangalore S, Bezerra HG, Rizik DG, et al. The state of the Absorb bioresorbable scaffold: consensus from an expert panel. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:2349-59.
22. Stone GW, Ellis SG, Gori T, et al.; ABSORB IV Investigators. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial. *Lancet* 2018;392:1530-40.
23. Onuma Y, Serruys PW. Rather thick, yet antithrombogenic: is the Magmaris scaffold a new hope for bioresorbable coronary scaffold? *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005663.
24. Kolandaivelu K, Swaminathan R, Gibson WJ, et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation* 2011;123:1400-9.
25. Capodanno D, Joner M, Zimarino M. What about the risk of thrombosis with bioresorbable scaffolds? *EuroIntervention* 2015;11 Suppl V:V181-4.
26. Foin N, Gutiérrez-Chico JL, Nakatani S, et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance: implications for the management of incomplete stent apposition. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:180-9.
27. Waksman R, Zumstein P, Pritsch M, et al. Second-generation magnesium scaffold Magmaris: device design and preclinical evaluation in a porcine coronary artery model. *EuroIntervention* 2017;13:440-9.
28. Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart* 2003;89:651-6.
29. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:607-17.
30. Lee M, Wlodarczak A, Bennett J, et al. Safety and performance of the resorbable magnesium scaffold, Magmaris in a real world setting – first 400 subjects at 12-month follow-up of the BIOSOLVE-IV registry [abstract]. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;72(Suppl):B142.
31. Galli S, Verheye S, Wlodarczak A, et al. Safety and performance of the resorbable magnesium scaffold, Magmaris in a real-world setting – 12 month follow-up of first 600 subjects in BIOSOLVE-IV, registry [abstract]. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12(Suppl):S39.
32. Bennett J, Vanhaverbeke M, Vanden Driessche N, et al. The drug-eluting absorbable magnesium vascular scaffold in complex coronary bifurcations: insights from an in-vivo multimodality imaging study. *EuroIntervention* 2018;13:2036-46.
33. Köln PJ, Kleber FX. Why treat chronic total occlusion without stents? A short comment. *J Clin Exp Cardiol* 2017;8:529.