

# Gli stent coronarici a rilascio di farmaco nella pratica interventistica contemporanea: progetto STENT PANORAMA (Parte I)

Giulia Masiero<sup>1</sup>, Alberto Barioli<sup>2</sup>, Marco Borghesi<sup>3</sup>, Luca Donazzan<sup>4</sup>, Enrico Fabris<sup>5</sup>, Tommaso Fabris<sup>1</sup>, Chiara Fraccaro<sup>1</sup>, Andrea Gratta<sup>6</sup>, Daniele Giacoppo<sup>7</sup>, Davide Lanzellotti<sup>2</sup>, Mattia Lunardi<sup>8</sup>, Concetta Mammone<sup>8</sup>, Giuseppe Marchese<sup>9</sup>, Marco Mojoli<sup>10</sup>, Luca Nai Fovino<sup>1</sup>, Andrea Pascotto<sup>10</sup>, Filippo Zilio<sup>3</sup>, Gabriele Pesarini<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche, Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi, Padova

<sup>2</sup>Dipartimento Cardio-Neurovascolare, Azienda Ospedaliera Ca' Foncello e San Giacomo, Treviso

<sup>3</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale S. Chiara, Trento

<sup>4</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale San Maurizio, Bolzano

<sup>5</sup>Dipartimento CardioVascolare, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Università degli Studi, Trieste

<sup>6</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo

<sup>7</sup>Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "G. Rodolico-San Marco", Università degli Studi, Catania

<sup>8</sup>Dipartimento di Cardiologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Verona

<sup>9</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Ospedali Riuniti Padova Sud, Monselice (PD)

<sup>10</sup>Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Friuli Occidentale - Ospedale Santa Maria degli Angeli, Pordenone

STENT PANORAMA is a project carried out by the Young Interventional Cardiologists of Triveneto coordinated by the Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) Veneto delegation. The project includes two parts: the first, here reported, is aimed at describing in a standardized and easily usable way the main technological characteristics of the latest generation of the drug eluting stents (DES) that are most widely used in the Italian cath-labs. The second, to follow, will aim to summarize the main scientific evidence regarding the performance of individual devices with particular reference to subgroups of clinical interest. The ambitious goal of the STENT PANORAMA working group is to provide the interventional cardiologist with a thorough, practical, and functional knowledge of the DES currently available in the modern therapeutic armamentarium to promote a therapeutic strategy tailored to the patient.

**Key words.** Coronary stents; Drug-eluting stents; Ischemic heart disease.

G Ital Cardiol 2024;25(6 Suppl 1):235-375

## INTRODUZIONE

L'idea di poter accedere al sistema vascolare dell'uomo al fine di studiarne l'anatomia e la fisiologia è stata l'intuizione fondante di tutte le tecniche di cardiologia invasiva. La transizione alle tecniche interventistiche, intrapresa in modo parzialmente fortuito da Judkins e Dotter nel 1963, quando assistettero alla ricanalizzazione dell'arteria iliaca durante un'angiografia aortica, conosce nel 1977 la sua declinazione coronarica con la leggendaria angioplastica mediante pallone eseguita da Andreas Grüntzig su paziente cosciente<sup>1,2</sup>. Assieme alle potenzialità terapeutiche che avrebbero portato ad uno sviluppo vertiginoso di tecnologie e tecniche operative, apparirono rapidamente evidenti anche i limiti della *plain old balloon angioplasty* (POBA) che, per non soffrire di elevati tassi di *recoil* precoce, necessitava di indurre un rimodellamento

dissettivo della placca aterosclerotica, esitando non infrequentemente in ostruzione al flusso, parziale o completa, che poteva – ed in parte tuttora può – anche condurre il paziente a cure cardiocirurgiche in regime di urgenza. Considerando i fenomeni trombotici acuti, il progressivo *recoil*, i processi infiammatori e lo sviluppo di neointima, fino al 35-40% dei pazienti sottoposti a POBA perdevano il beneficio clinico ad un follow-up di 9 mesi dalla procedura indice<sup>3</sup>. La necessità di superare queste limitazioni ha quindi dato impulso allo sviluppo degli stent che, a partire dal primo dispositivo approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) (PalmaZ-Schatz, Johnson & Johnson, 1987), sono stati e tuttora sono fulcro di innovazione concettuale, tecnologica e metodologica<sup>4</sup>. Nelle sue declinazioni originali lo stent metallico (BMS) si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di occlusione vascolare acuta e di *recoil*/restenosi rispetto alla POBA, anche se è stata l'introduzione di stent medicati (DES) sempre più performanti, efficaci e sicuri ad abbattere il fenomeno restenotico dal 15-40% delle piattaforme non medicate alle attuali incidenze <10%<sup>5-8</sup>. Il risultato clinico complessivo del trattamento interventistico moderno è in ogni caso frutto dell'integrazione tra utilizzo di tecnologie evolute, affinamento delle tecniche in-

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Gabriele Pesarini** U.S.O. Emodinamica ed Interventistica Cardiovascolare, AOUI Verona, Piazzale Stefani 1, 37126 Verona  
e-mail: gabriele.pesarini@aovr.veneto.it; gabriele.pesarini@icloud.com

vative ed applicazione di terapia medica ottimizzata. Sul versante interventistico, DES di nuova concezione, imaging intravascolare, test di fisiologia coronarica e dispositivi adatti al rimodellamento dell'ateromasia calcifica, costituiscono buona parte dell'arsenale diagnostico-terapeutico a disposizione dell'emodinamista contemporaneo<sup>9-11</sup>. Tuttavia, gli eccellenti risultati della cardiologia interventistica non possono prescindere dall'individualizzazione della terapia. La scelta di tecniche e materiali sulla base dell'anatomia e della storia clinica del paziente non è un processo ovvio o univoco e richiede esperienza, cultura tecnico-scientifica e, infine, conoscenza della medicina basata sull'evidenza più recente e aderente al contesto considerato.

STENT PANORAMA è un progetto nato dall'esigenza di rendere più fruibili i dettagli tecnico-scientifici relativi ai DES di ultima generazione e maggiormente utilizzati nei laboratori di Emodinamica italiani. L'idea si è concretizzata grazie all'impegno della "nuova generazione" di interventisti del Triveneto coordinati dalla Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE) delegazione Veneto. In considerazione dell'elevato numero di dispositivi presenti sul mercato, il gruppo di lavoro ha considerato rappresentativi della realtà nazionale gli stent presenti nella più recente procedura volta all'aggiudicazione della fornitura triennale mediante accordo quadro, di stent coronarici in fabbisogno alle Aziende Sanitarie della Regione Veneto e all'APSS della Provincia Autonoma di Trento (delibera n. 824 del 30/12/2020). La pubblicazione si compone di due parti. La prima, qui riportata, si propone di descrivere dettagliatamente le principali caratteristiche costruttive e tecnologiche dei DES considerati, in maniera standardizzata e facilmente fruibile. La seconda, che seguirà nel prossimo supplemento del *Giornale Italiano di Cardiologia*, avrà lo scopo di riassumere le evidenze scientifiche di elevata qualità (studi randomizzati, registri multicentrici di rilievo) relative alle performance dei singoli dispositivi con particolare riferimento a sottogruppi di interesse clinico, come ad esempio la presenza di diabete mellito, lesioni lunghe ed alto rischio emorragico. Intenzionalmente, questa pubblicazione escluderà il trattamento dei BMS, perché ormai di utilizzo aneddottico nell'interventistica coronarica, nonché degli stent bioassorbibili, perché tecnologicamente differenti, di utilizzo clinico difficilmente comparabile e con evidenze supportive molto più limitate rispetto ai DES di ultima generazione. L'obiettivo finale del gruppo di lavoro STENT PANORAMA è quello di aiutare il cardiologo interventista a conoscere approfonditamente, ma in maniera agevole ed immediata, i DES che ha a disposizione nell'arsenale terapeutico moderno. Questo obiettivo è al contempo semplice ed ambizioso: la scelta consapevole di una protesi endovascolare coronarica sulla base delle caratteristiche del dispositivo stesso e di quelle, spesso complesse, del singolo individuo rappresenta infatti un elemento chiave del successo della ricca strategia terapeutica che la cardiologia moderna può e deve offrire ai suoi pazienti.

## COMPONENTI E CARATTERISTICHE DEGLI STENT CORONARICI A RILASCIO DI FARMACO

Disegnati per migliorare sicurezza ed efficacia del trattamento coronarico percutaneo, i DES di ultima generazione si compongono principalmente di tre elementi, analizzati di seguito nel dettaglio<sup>12-14</sup> (Figure 1 e 2).

## La piattaforma metallica

Il primo elemento è una struttura metallica adatta alla navigazione endovascolare, alla conformabilità all'anatomia individuale, all'adesione sul versante endoteliale per una percentuale della sua superficie variabile in base al design nonché al supporto radiale più o meno elevato nei confronti delle placche rimodellate. Tale struttura è generalmente composta da acciaio inossidabile o leghe di cromo-cobalto, nichel o platino originariamente realizzata con un design autoespandibile (Wallstent). Tuttavia, in ambito coronarico, la necessità di preciso e rapido posizionamento ed elevata forza radiale hanno rapidamente portato allo sviluppo di dispositivi montati su pallone (come l'originario Palmaz-Schatz) e dotati di struttura *slotted-tube*, cioè tubi di metallo tagliati con lavorazione al laser, che hanno rapidamente soppiantato i concorrenti basati sull'intreccio di fili metallici disposti circolarmente o a rete (*coil* e *tubular mesh*). I moderni DES sono attualmente basati su design *slotted-tube* o su modelli di *coil* evoluti in struttura sinusoidale e connessi secondo differenti architetture.

Direttamente correlata al design, l'architettura delle connessioni tra gli elementi tagliati al laser (*link/connector*) è fondamentale nel conferire flessibilità, navigabilità e forza longitudinale allo stent, nonché nel determinismo della dimensione delle celle aperte e conseguentemente della proporzione di parete vascolare coperta dalla struttura metallica. Un equilibrio complesso che deve armonizzare la necessità di accesso ai rami laterali con la riduzione del prolasso di placca e la diffusione e distribuzione spaziale del farmaco nella parete vascolare. Molte architetture diverse sono state sviluppate dai diversi brand e, ove utile, queste sono riportate negli specifici paragrafi dedicati ai vari dispositivi.

Altra caratteristica cruciale della struttura metallica è lo spessore di maglia (*strut thickness*) che influenza sia comportamenti meccanici come la *deliverability*, che elementi clinici come la perdita di lume al follow-up (*late lumen loss*) un parametro correlato alla proliferazione neointimale e, in ultima analisi, alla restenosi<sup>15-17</sup>. Con vantaggi significativi a favore delle piattaforme con *strut thickness* minore, gli stent si sono evoluti notevolmente a partire dai 160 μm delle prime declinazioni agli attuali 60-100 μm. Tuttavia, ulteriori riduzioni dello spessore di maglia andranno attentamente bilanciati con le necessità di visibilità, forza radiale ed altre caratteristiche fisiche dei dispositivi.

Alcune caratteristiche dei DES sono derivabili da test effettuati in laboratorio (*bench test*) e possono pertanto idealmente essere comparate per predire il comportamento di uno stent rispetto ai concorrenti<sup>18</sup>. Tuttavia, la difformità delle metodiche utilizzate per la rilevazione di tali caratteristiche può rendere difficile il confronto pratico sulla base di questi test. Riportiamo a seguire le definizioni maggiormente utilizzate in letteratura. Il *recoil elastico* è definito come la percentuale di variazione media del diametro di uno stent (alle estremità e al centro) misurato immediatamente dopo il gonfiaggio del pallone e dopo 2 min dallo sgonfiaggio. Similmente, il *foreshortening* è la percentuale di variazione nella lunghezza dello stent tra il gonfiaggio ed i 2 min successivi. La flessibilità (*bending stiffness*) è definita come la forza massima richiesta per ottenere una deformazione di 2 mm al centro dello stent durante una compressione deformante costante a 0.01 mm/s con lo stent ancorato alle estremità a due semicilindri di metallo. La forza radiale può essere stimata attraverso diverse metodiche che generalmente utilizzano superfici compressive





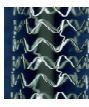
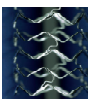
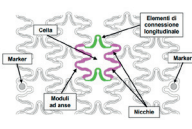

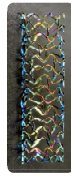


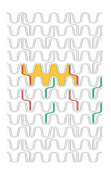

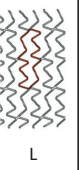

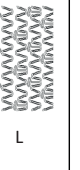

POLIMERO FISSO			SENZA POLIMERO			
<b>Xienc</b> Xpedition/Sierra/Skypoint (Abbott Medical Italia Srl)	<b>Promus Elite</b> (Boston Scientific SpA)	<b>Resolute Onyx/Onyx Frontier</b> (Medtronic Italia SpA)	<b>Biofreedom Ultra</b> (Acilia HS Srl)	<b>Coroflex Isar NEO</b> (B. Braun Milano SpA)	<b>Cre8 EVO</b> (Cis SpA)	
				 		
POLIMERO RIASSORBIBILE						
<b>Biomatrix Alpha</b> (Acilia HS Srl)	<b>Orsiro Mission</b> (Biotronik Italia SpA)	<b>Synergy/Synergy Megatron/XD</b> (Boston Scientific SpA)	<b>Supraflex Cruz</b> (Eukon Srl)	<b>Ultimaster Tansei</b> (Terumo Corp.)	<b>Firehawk Liberty</b> (Microport CRM Srl)	<b>Biomime</b> (Sintec Srl)
		 		 	 	

Figura 1. Piattaforme metalliche, polimeri, agenti proliferativi: permutazioni disponibili degli stent medicati di ultima generazione attualmente in uso.

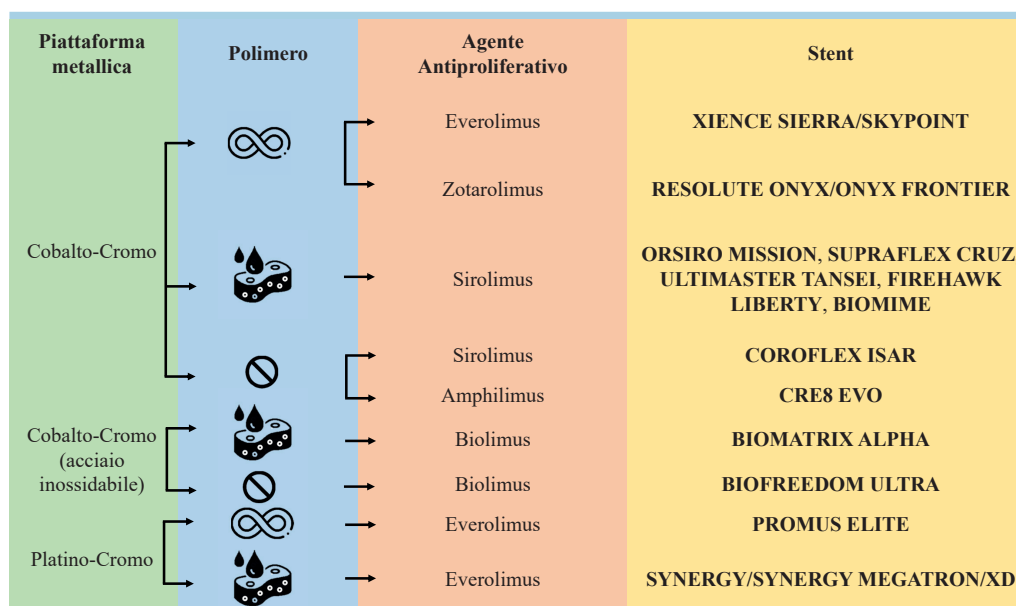


Figura 2. Architettura degli stent medicati di ultima generazione attualmente in uso a confronto.

parallele di lunghezza determinata capaci di misurare la forza espressa in Newton (N) richiesta per la riduzione programmata di diametro espressa in mm. Il profilo di ingresso (*entry profile*) è il diametro alla punta del sistema di rilascio (*delivery system*), mentre il profilo di attraversamento (*crossing profile*) è il diametro massimo a livello dello stent crimpato su pallone. Entrambe le misure sono espresse in micron o inches e si riferiscono a specifici diametri nominali dello stent per una migliore comparabilità. Infine, per la stima della radio-opacità, esistono diverse metodiche fluoroscopiche con analisi digitale

del risultato in scala di grigi, ma la comparabilità di questi parametri è difficoltosa e la prova sul campo con l'apparecchiatura in dotazione è quindi di maggior valore.

### Il polimero

Il secondo elemento, che non sempre è presente o permanente, è una componente polimerica, spesso composta da strati di molecole differenti, che viene miscelata al farmaco antiproliferativo regolandone la cinetica di rilascio<sup>19</sup>. I polimeri ideali per l'utilizzo umano dovrebbero essere perfetta-

mente biocompatibili, non generare reazione infiammatoria o trombogenica, non avere meccanismi molecolari di interazione con il farmaco antiproliferativo, regolare la cinetica di rilascio nel modo più favorevole per il particolare dispositivo (generalmente cinetiche di rilascio a medio termine), essere biologicamente inerti e meccanicamente stabili a lungo termine una volta terminata l'eluzione (nel caso di polimeri stabili). La durata dell'eluzione può essere molto variabile tra le diverse piattaforme, variando dalle poche settimane fino ai 12 mesi, e può avvenire in maniera prevalente subito dopo l'impianto del dispositivo o essere più uniforme nel tempo fino al suo completamento. Alcuni DES possiedono polimeri biodegradabili (generalmente derivati degli acidi polilattico o poliglicolico) con cinetiche di degradazione variabili tra i 3 e i 14 mesi. Infine, il polimero può essere assente in alcune piattaforme DES trattate con un processo che rende la porzione abluminale in grado di contenere direttamente una versione dedicata del farmaco antiproliferativo, generalmente con accentuata lipofilia. L'affinamento e l'evoluzione degli strati polimerici o l'utilizzo di tecnologie riassorbibili e *polymer-free* rappresentano soluzioni alternative ai possibili effetti avversi indotti da polimeri stabili di prima generazione, anche se in riferimento ai dispositivi *polymer-free* sono necessari ulteriori studi per chiarire le performance cliniche rispetto alle controparti dotate di polimero<sup>20</sup>.

### Gli agenti antiproliferativi

Il terzo elemento costitutivo di ogni DES è rappresentato dal farmaco eluito. I farmaci antiproliferativi originariamente utilizzati nei DES sono il sirolimus (un derivato della rapamicina) e il paclitaxel (un derivato del taxolo)<sup>20</sup>. Il paclitaxel inibisce il disassemblaggio dei microtubuli generando un arresto del ciclo cellulare nelle fasi G0-G1 o G2-M. Il sirolimus inibisce una via proliferativa mediata dal suo recettore mTOR (*mammalian target of rapamycin*) legandosi alla proteina FKBP12 (*FK506-binding protein 12*) e quindi inibendo il recettore stesso e bloccando la cellula in fase G1/S. La ricerca nel campo dei DES di prima generazione ha evidenziato tendenzialmente un maggior potere antiproliferativo del sirolimus (*late lumen loss* medio  $\leq 0.2$  mm) rispetto al paclitaxel (*late lumen loss* medio 0.4 mm), parallelo ad un profilo di efficacia clinica apparentemente migliore<sup>21,22</sup>. Conseguentemente, la maggior parte dei dispositivi di nuova generazione sono stati sviluppati con eluzione di un farmaco -limus derivato, con poche eccezioni di utilizzo di derivati del taxolo. Everolimus è una molecola analoga del sirolimus con cui condivide il meccanismo d'azione ma rispetto al quale possiede una maggiore lipofilia e quindi rapido assorbimento nella parete vascolare. Dopo l'immissione sul mercato in ambito coronarico, il farmaco è stato prevalentemente confrontato con il paclitaxel, con risultati generalmente migliori sia in termini di sicurezza ed efficacia angiografica e clinica<sup>23,24</sup>. Zotarolimus è anch'esso un farmaco -limus, che rispetto al sirolimus ha mostrato generalmente un'azione antiproliferativa inferiore, con tassi di *late lumen loss* maggiori ma miglior profilo di sicurezza nei confronti della trombosi del dispositivo<sup>25,26</sup>. Risultati di non inferiorità clinica con profilo di sicurezza migliore in termini di trombosi sono stati confermati anche da studi di confronto con dispositivi al paclitaxel<sup>27</sup>. Infine biolimus, anche chiamato umirolimus, è un altro derivato altamente lipofilo del sirolimus, ed è anch'esso altamente attivo come citostatico sulle cellule muscolari lisce e facilmente assorbito dalla parete vascolare<sup>28</sup>.

### Stent coronarici a rilascio di farmaco

Nei paragrafi che seguono verranno dettagliate, ove disponibili da istruzioni per l'uso, le caratteristiche principali sopra riportate per ogni stent analizzato (Tabelle 1-4). Inoltre saranno indicate le lunghezze/diametri disponibili, i limiti di espansione e la posizione dei marker del pallone rispetto allo stent su esso premontato<sup>29</sup>. Sono anche fornite alcune pratiche tabelle riassuntive per la rapida consultazione anche durante il lavoro quotidiano (materiale supplementare online). Il dato relativo alla durata minima della duplice terapia antiaggregante (DAPT) rinvenibile in letteratura nell'ambito di trial clinici randomizzati per ogni specifico prodotto, a seconda del contesto clinico di applicazione, verrà analizzato nella seconda parte in programma della trattazione.

## POLIMERO FISSO

### Xience Xpedition/Sierra/Skypoint (Abbott Medical Italia Srl)

La famiglia di DES Xience® (Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) è disponibile sul mercato degli stent coronarici dal 2008. I nomi commerciali delle più recenti generazioni del dispositivo appartenente alla famiglia Xience comprendono: Xience Xpedition®, Xience Sierra® e Xience Skypoint®, che per ultimo ha ricevuto il marchio CE e l'approvazione FDA nel 2021.

### Piattaforma metallica e design

Xience è un dispositivo premontato composto da una lega L-605 a base di cobalto-cromo (55% cobalto, 20% cromo, 15% tungsteno, 10% nickel). Lo spessore di maglia è di 81 µm. L'architettura dello stent con struttura *slotted-tube* prevede un disegno MULTI-LINK a 6 creste simmetriche (3 lunghe e 3 corte), collegate da tre link non lineari, per i diametri da 2.00 mm a 3.25 mm, ed un disegno a 9 creste non simmetriche (6 lunghe e 3 corte), collegate da tre link non lineari, per i diametri da 3.50 mm a 5.00 mm. Entrambi i disegni dello stent presentano l'anello dell'estremità prossimale con creste simmetriche. Per quanto riguarda la larghezza della cella, definita attraverso la *maximum circular unsupported surface area* (MCUSA), essa varia a seconda dei diametri da un'area pari a 5.57 mm<sup>2</sup> fino a 10.76 mm<sup>2</sup>, rispettivamente per la piattaforma di diametro 2.50 mm e 5.00 mm. Il profilo d'ingresso dello stent è di 0.017" per Xience Sierra, Skypoint WH, Xpedition 48 e di 0.018" per Xience Skypoint *large vessel*; il profilo di attraversamento (*crossing profile*) è compreso tra 0.039" per Sierra e 0.053" per Skypoint. La *navigability*, *pushability* e *trackability* del sistema sono garantite da una serie di fattori: punta distale flessibile, sistema di posizionamento co-assiale con rinforzo del segmento prossimale della punta per ricentrare la guida, *shaft* distale costituito da un elemento unico e con rivestimento idrofilico, *shaft* intermedio con transizione priva di saldatura, *shaft* prossimale (ipotubo) robusto che trasmette linearmente la forza, profilo di crimpaggio ridotto. Inoltre, rispetto alla precedente generazione (Xience Sierra), Xience Skypoint presenta una migliore *navigability* e *pushability* dovuta ad un nuovo *shaft* che non presenta transizioni di diametro né saldature e ad una riduzione di 0.001"/0.0025 mm nel *guidewire notch profile*. La forza radiale dichiarata varia a seconda della piattaforma: per Xpedition 48, forza radiale pari a 1075 mmHg, *recoil* 2.4% su stent 3.0x48 mm portato a nominale; Sierra, forza radiale

**Tabella 1.** Componenti e principali caratteristiche fisiche degli stent medicati a polimero fisso.

	<b>Xience Sierra/Skypoint/Xpedition</b>	<b>Promus Elite</b>	<b>Resolute Onyx/Onyx Frontier</b>
Materiale costruttivo			
Materiale maglie	Cromo-cobalto L-605	Platino-cromo (480 MPa)	Cromo-cobalto con anima interna in lega di platino-iridio
Polimero/substrato	Strato primer composto da PBMA + matrice composta da copolimero di PVDF-HFP miscelato con il farmaco antiproliferativo	Strato primer di PBMA + strato di copolimero in PVDF-HFP	Sistema polimerico fisso (Biolinx - polimero multicomponente anfillico)
Farmaco	Everolimus (dose 100 µg/cm <sup>2</sup> , rilascio fino a 120 giorni)	Everolimus (dose 100 µg/cm <sup>2</sup> , 80% rilascio in 30 giorni, 100% in 120 giorni)	Zotarolimus (dose di circa 160 µg/cm <sup>2</sup> ) 80% rilascio in 60 giorni 100% in 180 giorni
Spessore di maglia	81 µm (0.0032")	81 µm (0.0032") stent Ø 2.25-3.50 mm; 86 µm (0.0034") stent Ø 4.00 mm	81 µm (0.0032") stent Ø 2.00-4.00 mm; 91 µm (0.0036") stent Ø 4.50-5.00 mm
Architettura principale	Slotted-tube (disegno MULTI-LINK): anelli corrugati a 6/9 creste uniti tra loro da 3 link non lineari	8/10 creste con 2 connettori trasversali e 4/5 sull'estremità prossimale	Disegno sinusoidale continuo: 6.5/9.5 corone con 2/2.5 punti di fusione
Forza radiale	Sierra: 1195 mmHg Xpedition 48: 1075 mmHg Skypoint: forza radiale >350 mmHg se sottoposto a 0.10 mm di deformazione plastica	0.26 N/mm per stent 2.5 mm 0.31 N/mm per stent 3.0 mm	1338 mmHg - 5.8 N/mm/mm per stent 3.00 mm
Recoil elastico	Sierra: 4.1% per stent Ø 3.0x18 mm portato a pressione nominale Xpedition 48: 2.4% per stent Ø 3.0x48 mm portato a pressione nominale Skypoint: ND	3% su stent Ø 3.0x28 mm	Tra 0.4% e 1.0% per stent 2.25 e 3.5 mm
Entry profile	Sierra, Skypoint WH, Xpedition 48: 422 µm (0.017") Skypoint LV: 457 µm (0.018")	450 µm (0.018")	Onyx 3.00 mm: 533 µm (0.021") Onyx Frontier 3.00 mm: 483 µm (0.019")
Crossing profile	Sierra: 991 µm (0.039") Skypoint WH 3.00 mm: 991 µm (0.039")	1010 µm (0.040") per stent 2.5-2.75 mm; 1041 µm (0.041") per stent 3.0 mm	Onyx 3.00 mm: 1041 µm (0.041") Onyx Frontier 3.00 mm: 965.2 µm (0.038")
Foreshortening	Sierra: 0% per 3.00x38 mm alla pressione nominale Xpedition 48: 0% per 3.00x18 mm alla pressione nominale Skypoint: 0% per 3.50 mm portato a 5.75 mm, minimo accorciamento per Skypoint LV	<3%	1.8% stent Frontier 3.0x18 mm rilasciato alla pressione nominale

Tutti i parametri riportati sono stati forniti e controllati dalle ditte produttrici. In considerazione della difformità dei *bench test* adottati dalle varie aziende, i dati sperimentali e le unità di misura in cui vengono espressi potrebbero non essere direttamente confrontabili o disponibili per ogni piattaforma. ND, non disponibile; PBMA, n-butyl-metacrilato; PVDF-HFP, fluoruro di vinilidene e di esafluoropropilene.

fino a 1195 mmHg, con *recoil* pari a 4.1% su stent 3.0x18 mm portato a nominale; Skypoint, forza radiale >350 mmHg quando sottoposta ad una deformazione plastica di 0.10 mm. Il rilascio alla pressione nominale garantisce assenza di *foreshortening* e quest'ultimo non supera comunque il 5% della lunghezza di lavoro a qualsiasi diametro di espansione.

#### Polimero e farmaco

Si tratta di uno stent a polimero fisso, rivestito da un duplice strato: uno strato di *primer* composto da poli n-butyl-metacrilato (PBMA) ed uno strato di copolimero di fluoruro di vinilidene e di esafluoropropilene (PVDF-HFP) miscelato con il farmaco antiproliferativo everolimus, il cui rilascio è controllato fino a circa 120 giorni. Quest'ultimo è presente in quantità variabili da 39 a 300 µg in funzione delle dimensioni del dispositivo, con una concentrazione di farmaco stabile a 100 µg/cm<sup>2</sup>.

#### Sistema di rilascio e misure

Il sistema di rilascio prevede un pallone compliant con due marker radiopachi posizionati sullo *shaft* in posizione centrale rispetto alle estremità dello stent. Lo stent Xience Skypoint è disponibile in diametri da 2.0 mm a 5.0 mm ed in lunghezze da 8 mm a 48 mm. Gli stent di lunghezza 8 mm, 38 mm e 48 mm non sono disponibili con diametri di 4.5 mm e 5.0 mm (per lo stent 48 mm non sono inoltre disponibili i diametri 2.00 mm, 2.25 mm e 3.25 mm). Il limite di espansione per gli stent con diametri da 2.00 mm a 3.25 mm è 3.75 mm, mentre raggiunge i 5.75 mm per gli stent da 3.5 mm a 5.0 mm. Il dispositivo è compatibile con un catetere guida 5 Fr, ad eccezione degli stent con lunghezza 48 mm e quelli di diametro 4.5 mm e 5.0 mm, che richiedono un catetere guida 6 Fr.

**Tabella 2.** Componenti e principali caratteristiche fisiche degli stent medicati a polimero fisso.

	<b>Biomatrix Alpha</b>	<b>Orsiro Mission</b>	<b>Synergy/Synergy Megatron/XD</b>	<b>Supraflex Cruz</b>	<b>Ultimaster Tansei</b>	<b>Firehawk Liberty</b>	<b>BioMime</b>
<b>Materiale costruttivo</b>							
Materiale maglie	Cromo-cobalto ASTM F562	Cromo-cobalto, L-605	Platino-cromo	Cromo-cobalto	Cromo-cobalto	Cromo-cobalto, L-605	Cromo-cobalto
Polimero	Acido polilattico (PLA)	PLLA e rivestimento passivo in carburo di silicio amorfo	PLGA	Tetrimium (PLLA + PLCL + PVP)	PLA-PCL	PDLLA	BioPoly™ - biodegradabile e biocompatibile (PLLA + PLGA)
Farmaco	BA9 (derivato del sirolimus semisintetico) applicato abluinalmente miscelato con rapporto 1:1 con il polimero (PLA). La dose di 15.6 µg di BA9 per mm di lunghezza dello stent. Il rivestimento di BA9 viene completamente assorbito dopo 6 mesi, il PLA dopo 9 mesi	Sirolimus (dose 1.4 µg/mm <sup>2</sup> , rilascio completo del farmaco in 100 giorni) Assorbimento del polimero in 6-12 mesi.	Everolimus (dose 1 µg/mm <sup>2</sup> , rilascio 100% del farmaco a 90 giorni) Assorbimento del polimero in 3-4 mesi.	Sirolimus (rilascio bifasico, 1.4 µg/mm <sup>2</sup> ) Assorbimento del polimero in 3-6 mesi.	Sirolimus (1.4 µg/mm <sup>2</sup> , rilascio completo in circa 90 giorni) Assorbimento del polimero in 3-4 mesi.	Sirolimus (1.25 µg/mm <sup>2</sup> , rilascio completo in circa 90 giorni) Assorbimento del polimero in 3-4 mesi.	Sirolimus (dose di farmaco equivalente 1.25 µg/mm <sup>2</sup> con rilascio completo in 60-90 giorni) Assorbimento del polimero in 3-4 mesi.
Spessore di maglia	84 µm (0.0033") modello small vessel (2.25-2.5-2.75-3.0 mm), 88 µm (0.0035") modello medium vessel (3.50-4.0 mm)	60 µm (0.0024") Ø 2.25-3.0 mm; 80 µm (0.0031") Ø 3.50-4.0 mm	74 µm (Ø 2.25-2.5-2.75 mm), 79 µm (Ø 3.0-3.5 mm), 81 µm (Ø 4.0-4.5-5.0 mm), 89 µm Megatron (Ø 3.5-4.0-4.5-5.0 mm)	60 µm	80 µm	86 µm (Ø 2.25-3.0 mm), 96 µm (Ø 3.5-4.0 mm)	65 µm
Architettura principale	Anelli corrugati, con 2/3 connettori ibridi (ad S e retti), 6/9 corone longitudinali	Architettura a doppia elica, transizioni a forma di cono, 3 connettori longitudinali	Segmenti disposti con andamento elicoidale, 4/5 connettori nel segmento prossimale e 2 connettori sul corpo (4 e 3 per Megatron)	Celle aperte, LDZ -link	Cella aperta, 2 connettori per ogni corona	Cella aperta, design target eluting stent con reservoir di farmaco abluinali, 2/3 link	Cella ibrida, configurazione a 6/8/10 corone, connettori a Y e link a S
Forza radiale	>0.211 N/mm con riferimento a Ø uguali a 3 mm testati a RBP	1.65 N/mm (stent Ø 3 mm)	0.27 N/mm (stent Ø 3.0 mm), 0.38 N/mm (Megatron stent Ø 3.5 mm)	0.83 N/mm stent Ø 4.0 mm a pressione nominale	0.21 N/mm	0.1873 N/mm (Ø 3.00 mm)	0.47 N/mm (stent 3x 29 mm)
Recoil elastico	3.87% (stent Ø 3.0 mm)	3.68%	2.4% - Megatron 2%	<4%	5% (stent Ø 3.00 mm a pressione nominale)	Medio 3.4%	<3%
Entry profile	0.016" (41 µm)	0.017" (432 µm)	0.017" (432 µm)	0.017" (432 µm)	0.018" (457 µm)	0.0165" (419 µm)	ND
Crossing profile	0.041" (stent Ø 3.0 mm)	0.039" (990 µm) (stent Ø 3.00 mm)	0.042" (1067 µm)	0.039" (991 µm)	0.044" (1117 µm)	0.0374" (950 µm) (stent Ø 3.00 mm)	Da 0.033" (838 µm) fino a 0.047" (1194 µm) (stent Ø 2.00-4.50 mm)
Foreshortening	2.29%	0.72%	<3%	<3%	0% (stent Ø 3.00 mm a pressione nominale)	1.70%	0.29%

Tutti i parametri riportati sono stati forniti e controllati dalle ditte produttrici. In considerazione della difformità dei *bench test* adottati dalle varie aziende e le unità di misura in cui vengono espressi potrebbero non essere direttamente confrontabili o disponibili per ogni piattaforma. ASTM, American Society for Testing and Materials; BA9, biolimus A9; ND, non disponibile; PDLLA, acido poli-lattico; PLA-CPL, poli-L-lattico co-caprolattone; PLGA, poli-D,L lattide co-glicolide; PLLA, acido poli-L-lattico; RBP, rated burst pressure.

**Tabella 3.** Componenti e principali caratteristiche fisiche degli stent medicati senza polimero.

	Biofreedom Ultra	Coroflex Isar NEO	Cre8 EVO
Materiale costruttivo			
Materiale maglie	Cromo-cobalto ASTM F562	Cromo-cobalto L605	Cromo-cobalto ASTM F90
Substrato	Superficie abluminale	Matrice senza polimero bioriassorbibile (probuco)	Carbofilm™
Farmaco	BA9, sirolimus semi-sintetico	Sirolimus (dose 120 µg/cm <sup>2</sup> , rilascio 80% entro 30 giorni, 100% entro 90 giorni)	Amphilimus, sirolimus in formula con un acido organico, posizionato in micro-reservoir
Spessore di maglia	84 µm (0.0033") piattaforma SV 2.25-3 mm; 88 µm (0.0033") piattaforma MV 3.5-4 mm	55 µm (0.0022") per stent 2.0-3.0 mm, 65 µm (0.0026") per stent 3.5-4.0 mm	70 µm (2.25 mm)/80 µm
Architettura principale	Anelli corrugati, con 2/3 connettori ibridi (ad S e retti), 6/9 corone	Slotted tube: celle aperte modulari adattive con nodi di scarico forze, elementi sinusoidali a 9/6 corone collegati da 3 ponticelli disposti radialmente a 120° e decalati fra loro	Architettura a multicellula: 3/4 link
Forza radiale	0.211 N/mm -> 0.67 bar/500 mmHg (con riferimento a Ø 3 mm testati a RBP)	0.176 N/mm <sup>2</sup>	0.155 N/mm <sup>2</sup> (pressione di collasso stent 3.0 mm)
Recoil elastico	3.87% (stent Ø 3 mm)	2.8%	<7%
Entry profile	406 µm (0.016")	406 µm (0.016")	432 µm (0.017")
Crossing profile	1041 µm (0.041") (stent Ø 3.0 mm)	787-965 µm (0.031"-0.038")	840-1180 µm (0.033"-0.046") (stent Ø 2.25-4.50 mm)
Foreshortening	2.29%	1.0%	0%

Tutti i parametri riportati sono stati forniti e controllati dalle ditte produttrici. In considerazione della difformità dei *bench test* adottati dalle varie aziende i dati sperimentali e le unità di misura in cui vengono espressi potrebbero non essere direttamente confrontabili o disponibili per ogni piattaforma. ASTM, American Society for Testing and Materials; BA9, biolimus A9; RBP, rated burst pressure.

### Promus Elite (Boston Scientific SpA)

La famiglia di stent Promus (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), originariamente introdotta con la piattaforma Element nel 2012, si è successivamente evoluta con i dispositivi Promus Premier ed infine Promus Elite.

#### Piattaforma metallica e design

La piattaforma dello stent Promus (Boston Scientific Pty Ltd) è costituita da una lega di platino-cromo (33% ferro, 33% platino, 18% cromo, 9% nichel, 3% molibdeno e tracce di manganese) che viene successivamente sottoposto a mordenzatura elettrolitica, elettrolucidatura in una soluzione di acido fosforico e passivazione nitrica. Il dispositivo presenta uno spessore di maglia che varia da 81 µm (0.003") per i diametri 2.25-3.50 mm agli 86 µm (0.0034") della piattaforma 4.00 mm. Il design della piattaforma è progettato come anelli collegati da connettori a distribuzione serpentina in configurazione tridimensionale a doppia elica a celle aperte, con un numero di creste e connettori diversificato in base alle dimensioni del dispositivo: diametro 2.25 mm prevede 8 creste e 2 connettori trasversali; i diametri da 2.50 mm a 3.50 mm comprendono 8 creste e 2 connettori trasversali, con 4 sull'estremità prossimale; il diametro maggiore di 4.00 mm presenta 10 creste e 2 connettori trasversali, 5 sull'estremità prossimale. La larghezza della cella, calcolata in base al diametro del cerchio più grande che può essere iscritto tra le maglie dello stent posizionato a pressione nominale, è pari a 0.91 mm per una piattaforma di diametro 3.0 mm. Il profilo d'ingresso è pari a 450 µm (0.018") ed il *crossing profile* risulta 0.040" (1010 µm) o 0.041" (1041 µm) rispettivamente per i diametri

2.5/2.75 mm e 3.0 mm. Per quanto riguarda la flessibilità/conformabilità ai vasi e la navigabilità in vasi tortuosi calcolata del sistema, sono pari rispettivamente a 0.044 N/mm e 121 gf/cm (*trackability* per stent 3.0 mm). La forza radiale dichiarata è pari a 0.26 N/mm per lo stent 2.5 mm e 0.31 N/mm per lo stent 3.0 mm, con un *recoil* medio stimato del 3% ed un *foreshortening* riportato dal costruttore <3%.

#### Polimero e farmaco

Lo stent Promus Elite eluisce l'everolimus, un analogo maggiormente lipofilo della rapamicina (sirolimus), con effetti antiproliferativi e immunosoppressivi mediati dal legame con il recettore intracellulare FKBP12 e dalla successiva interferenza con la FRAP (*FKBP12-rapamycin-associated protein*). Un polimero a due strati, dello spessore di 7 µm, costituito da uno strato di *primer* in polibutil-metacrilato e da uno strato di matrice farmaceutica non adesiva e durevole di polivinilidene fluoruro e copolimero di esafluoropropilene miscelato con everolimus (100 µg/cm<sup>2</sup> di superficie dello stent, percentuale farmaco-polimero 17/83) regola l'eluzione del farmaco stesso. Livelli minimi di everolimus a livello sistemico sono rilevabili nei primi giorni dopo l'impianto, circa l'80% del farmaco viene rilasciato entro 30 giorni dall'impianto e, infine, l'everolimus sulla superficie dello stent non è più rilevabile dopo 120 giorni.

#### Sistema di rilascio e misure

Promus Elite è montato su un sistema *monorail* personalizzato (PEBAX), costituito da un catetere a palloncino semi-compiante a doppio strato, con uno strato esterno resistente ed uno interno flessibile, e da due marcatori radiopachi in

**Tabella 4.** Gamma di misure degli stent medicati di ultima generazione attualmente in uso e loro limiti di espansione.

		Ampiezza gamma lunghezze/diametri	Limite di espansione
<b>Stent medicati a polimero fisso</b>			
Xience Xpedition/ Sierra/Skypoint	Ø in mm: 2.50-2.75-3.00-3.50 mm; lunghezza 48 mm Sierra: Ø in mm: 2.0-2.25-2.5-2.75-3.0-3.25-3.5-4.0; lunghezze in mm: 8-12-15-18-23-28-33-38; Skypoint: Ø in mm: 2.0 (non disponibile 48 mm)-2.25 (non disponibile 48 mm) -2.5-2.75-3.0-3.25-3.5-4.0-4.5 (non disponibile 8-38-48 mm) -5.0 (non disponibile 8-38-48 mm); lunghezze in mm: 8-12-15-18-23-28-33-38-48 mm	Xpedition 48: Ø 2.50 mm fino a 3.25 mm; Ø 2.753.00 mm fino a 3.75 mm; Ø 3.50 mm fino a 4.50 mm Sierra: Ø 2.0-3.25 mm fino a 3.75 mm; Ø 3.5-4.00 mm fino a 5.50 mm Skypoint: Ø 2.0-3.25 mm fino a 3.75 mm; Ø 3.5-5.0 mm fino a 5.75 mm	
Promus Elite	Ø in mm: 2.25 (non disponibile 38 mm)-2.50-2.75-3.00-3.50-4.00; lunghezza in mm: 8-12-16-20-24-28- 32-38 (8-32 per 2.25)	Stent Ø 2.25 mm fino a 2.75 mm Stent Ø 2.50-2.75 mm fino a 3.50 mm Stent Ø 3.00-3.50 mm fino a 4.25 mm Stent Ø 4.00 mm fino a 5.75 mm	
Resolute Onyx/ Onyx Frontier	Ø in mm: 2.0; lunghezze in mm: 8-12-15-18-22-26-30-34-38 Ø in mm: 2.25-2.5-2.75-3.0-3.5-4.0; lunghezze in mm: 8-12-15-18-22-26-30-34-38 Ø in mm: 4.5-5.0; lunghezze in mm: 12-15-18-22-26-30	Stent Ø 2.0-2.25-2.50 mm fino a 3.5 mm Stent Ø 2.75-3.0 mm fino a 4.0 mm Stent Ø 3.5-4.0 mm fino a 5.0 mm Stent Ø 4.5-5.0 mm fino a 6.0 mm	
<b>Stent medicati a polimero riassorbibile</b>			
Biomatrix Alpha	Ø in mm: 2.25 e 4.00; lunghezze in mm: 9-14-19-24-29 Ø in mm: 2.50-2.75-3.0-3.5; lunghezze in mm: 9-14-19-24-29-33-36	Stent Ø 2.25-3 mm fino a 4.76 mm (Ø interno 4.59 mm) Stent Ø 3.5-4 mm fino a 5.95 mm (Ø interno 5.77 mm)	
Orsiro Mission	Ø in mm: 2.25-2.50-2.75-3.00-3.50-4.0; lunghezze in mm: 9-13-15-18-22-26-30-35-40	Stent small vessel (Ø da 2.25 mm a 3 mm) fino a 4.0 mm Stent standard vessel (Ø 3.5 mm e 4.0 mm) fino a 5.0 mm	
Synergy/Synergy Megatron/XD	Ø in mm: 2.25 (non disponibile 48 mm)-2.5-2.75-3.0-3.5-4.0-4.5 (non disponibile 8-38-48)-5.0 (non disponibile 8-38-48); lunghezze in mm: 8-12-16-20-24-28-32-38-48 Megatron Ø in mm: 3.5-4.0-4.5-5.0 mm; lunghezze in mm: 8-12-16-20-24-28-32	Stent Ø 2.25-2.5-2.75 mm fino a 3.5 mm Stent Ø 3.0-3.5 mm fino a 4.25 mm Stent Ø 4.0-4.5-5.0 mm fino a 5.75 mm Megatron 3.5-4.0-4.5-5.0 mm fino a 6.00 mm	
Supraflex Cruz	Ø in mm: 2.0-2.25-2.5-2.75-3.0-3.5-4.0-4.5; lunghezze in mm: 8-12-16-20-24-28-32-36-40-44-48	Stent Ø 2.00-2.25 mm fino a 3.25 mm Stent Ø 2.50-2.75-3.00-3.50 mm fino a 4.25 mm Stent Ø 4.00-4.50 mm fino a 5.50 mm	
Ultimaster Tansel/ Nagomi	Ø in mm: 2.25-2.50-2.75-3.00-3.50-4.00 (2.0 e 4.0 solo per Nagomi); lunghezze in mm: 9-12-15-18-21-24-28-33-38 (44-50 solo per Nagomi)	Stent Ø 2.25-3.0 mm fino a 4.5 mm Stent Ø 3.5 a 4.0 mm fino a 5.5 mm (solo per Nagomi: stent 2.2-2.5 mm fino a 3.5 mm, stent 2.75-3.0 mm a 4.0 mm fino a 4.5 mm, stent 3.5-4.5 fino a 6.25 mm)	
Firehawk Liberty	Ø in mm: 2.25; lunghezze in mm: 8-13-16-18-21-23-26-29 Ø in mm: 2.50; lunghezze in mm: 8-13-16-18-21-23-26-29-31-33 Ø in mm: 2.75-3.00-3.50-4.00; lunghezze in mm: 8-13-16-18-21-23-26-29-31-33-35-38	Taglia S (stent Ø da 2.25 a 2.5 mm) fino a 2.75 mm Taglia M (stent Ø da 2.75 a 3.0 mm) fino a 3.5 mm Taglia L (stent Ø da 3.5 a 4.0 mm) fino a 4.5 mm	

(continua)

Tabella 4. (segue)

	Ampiezza gamma lunghezze/diametri	Limite di espansione
BioMime	Ø in mm: 2; lunghezze in mm: 13-16-19-24-29-32-37-40-44-48 Ø in mm: 2.25-2.50-2.75-3.0-3.5-4.0-4.5; lunghezze in mm: 8-13-16-19-24-29-32-37-40-44-48	Stent Ø 2-2.5 mm fino a 3 mm Stent Ø 2.75-3.5 mm fino a 4 mm Stent Ø 4-4.5 mm fino a 5 mm
<b>Stent medicati senza polimero</b>		
Biofreedom Ultra	Ø in mm: 2.25 (non disponibili 33 e 36)-2.5-2.75-3.0-3.5-4.0 (non disponibili 33 e 36); lunghezze in mm: 9-14-19-24-29-33-36	Stent Ø 2.25-3 mm fino a 4.76 mm (Ø interno Ø 4.59 mm) Stent Ø 3.5-4 mm fino a 5.95 mm (Ø interno Ø 5.77 mm)
Coroflex Isar NEO	Ø in mm: 2.0-2.25-2.5-2.75-3.0-3.5-4.0; lunghezze in mm: 9-12-16-19-24-28-32-38	Small vessel design (stent Ø 2.0-3.0 mm) fino a 3.5 mm Large vessel design (stent Ø 3.5-4.0 mm) fino a 5.0 mm
Cre8 EVO	Ø in mm: 2.0-4.0-4.5; lunghezze in mm: 9-12-16-20-26-33 Ø in mm: 2.25; lunghezze in mm: 9-12-16-20-26-33-40 Ø in mm: 2.5-2.75-3.0-3.5; lunghezze in mm: 9-12-16-20-26-33-40-46	Max Ø (con mantenimento delle proprietà meccaniche): stent 2.00-2.25 mm fino a 3.05 mm stent 2.50-3.00 mm fino a 3.85 mm stent 3.5-4.5 mm fino a 5.05 mm (rottura rispettivamente a 3.20, 4.05 e 5.50 mm)

Nella tabella sono riportate le lunghezze ed i diametri dichiarati disponibili dalla ditta produttrice nonché i diametri massimi raggiungibili con l'espansione di ogni piattaforma.

platino-iridio di 1 mm. La piattaforma dello stent è stata sviluppata in diametri che vanno da 2.25 mm a 4.0 mm, con lunghezze disponibili da 8 mm a 38 mm e limiti di espansione variabili a seconda dei diametri di riferimento (raggiungono i 2.75 mm per lo stent 2.25 mm fino ad un massimo pari a 5.75 mm nello stent 4.00 mm).

#### Resolute Onyx/Onyx Frontier (Medtronic Italia SpA)

La famiglia di stent Resolute, commercializzata a partire dal 2012 dall'azienda Medtronic (Minneapolis, MN, USA) si è evoluta dalla prima versione (Resolute Integrity) alla più recente (Resolute Onyx Frontier).

#### Piattaforma metallica e design

Il DES Resolute Onyx/Onyx Frontier è costituito da una lega di cromo-cobalto con anima interna in lega di platino-iridio che garantisce un'eccellente radiopacità (descritta come >3 volte superiore alla densità media delle leghe comunemente utilizzate). Il dispositivo presenta uno spessore di maglia che varia a seconda del diametro e che si attesta a 81 µm per i modelli di diametro 2.00-4.00 mm, ed a 91 µm per i modelli di diametro 4.50-5.00 mm. Il design della piattaforma è caratterizzato da un monofilamento (quindi continuo) sinusoidale, con sezione ellittica e un design omogeneo, curvo e privo di angoli, che risulta privo di veri e propri connettori presentando infatti punti di fusione: vere e proprie "saldature" tra due cuspidi contrapposte delle corone. Ne esistono quattro modelli, a seconda della dimensione del vaso target: per i modelli di diametro 2.00-2.50 mm la struttura è caratterizzata da 2 punti di fusione e 6.5 corone, ed una cella con area di 1.4 mm<sup>2</sup>; per i modelli di diametro 2.75-3.00 mm la struttura è caratterizzata da 2 punti di fusione e 8.5 corone, ed una cella con area di 1.0 mm<sup>2</sup>; per i modelli di diametro 3.50-4.00 mm la struttura è caratterizzata da 2.5 punti di fusione e 9.5 corone, ed una cella con area di 1.1 mm<sup>2</sup>; per i modelli di diametro 4.50-5.00 mm la struttura è caratterizzata da 2.5 punti di fusione e 10.5 corone, ed una cella con area di 1.5 mm<sup>2</sup>. L'area della cella al diametro nominale equivale ad un minimo di 1.0 mm<sup>2</sup> per i modelli di diametro 2.75-3.00 mm fino ad un massimo di 1.5 mm<sup>2</sup> per i modelli di diametro 4.50-5.00 mm. Il profilo d'ingresso equivale a 0.019" per i modelli Onyx Frontier di diametro 3.00 mm (0.021" per Resolute Onyx 3.00 mm, non sono disponibili dati riguardanti i modelli di maggior diametro). Il profilo di attraversamento è 0.038" per stent Onyx Frontier da 3.0 mm di diametro (0.041" per Resolute Onyx 3.00 mm). La doppia anima cromo-cobalto/platino-iridio garantisce una spiccata flessibilità e conformabilità ai vasi (dati di analisi e *modelling* non disponibili). L'elevata forza radiale dichiarata per lo stent 3.00 mm, pari a 1338 mmHg-5.8 N/mm, deriva dal platino-iridio interno alla maglia di cui è costituito. Il fenomeno di *recoil* (alla *rated burst pressure* [RBP]) varia a seconda dei modelli dimensionali sopraccitati, ovvero: 2% per i modelli di diametro 2.00-2.50 mm, 3.4% per i modelli di diametro 2.75-3.00 mm, 3.2% per i modelli di diametro 3.50-4.00 mm e 3.0% per i modelli di diametro 4.50-5.00 mm. Il *foreshortening* viene riportato dal costruttore sulla base del modello 3.0x18 mm, ed equivale a -1.8% se rilasciato alla dimensione nominale (3.0).

#### Polimero e farmaco

Il sistema polimerico fisso (Biolinx) è costituito da un polimero multicomponente anfillico altamente biocompatibile, non infiammatorio né trombogénico. Il farmaco antiproliferativo

zotarolimus, ovvero l'analogo sintetico di rapamicina o sirolimus, è applicato sull'intera superficie dello stent, ad una dose approssimativa di 160 µg/cm<sup>2</sup>, che risulta in un dosaggio massimo di farmaco di 317 µg nella versione dello stent con superficie più estesa (4.00x38 mm).

#### **Sistema di rilascio e misure**

Il sistema di rilascio è costituito da un sistema *dual-flex*, ovvero la combinazione di due strati del pallone: quello interno aumenta la flessibilità, quello esterno ne mantiene la forza. Esso conferisce inoltre una navigabilità migliorata (dichiarata del 16% circa) rispetto al precedente Resolute Onyx. La tecnologia proprietaria Powertrac™ assicura un'ottima trasmissione della spinta (+36% *pushability* rispetto al precedente sistema Resolute Onyx). I due marker radiopachi in platino-iridio sono posizionati prossimalmente e distalmente rispetto allo stent. La piattaforma è disponibile in 73 misure: per i diametri 2.00 mm, lunghezze: 8, 12, 15, 18, 22, 26, 30 mm; per i diametri 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00 mm, lunghezze: 8, 12, 15, 18, 22, 26, 30, 34, 38 mm; per i diametri 4.50, 5.00 mm, lunghezze: 12, 15, 18, 22, 26, 30 mm. Per quanto concerne, invece, i limiti di espansione, per i diametri 2.00, 2.25, 2.50 il limite è di 3.50 mm, per i diametri 2.75-3.00 è di 4.00 mm, per i diametri 3.50, 4.00 è di 5.00 mm, e per i diametri 4.50, 5.00 mm è di 6.00 mm.

## **POLIMERO RIASSORBIBILE**

### **Biomatrix Alpha (Aclia HS Srl)**

Il sistema di stent coronarico a eluzione di farmaco BioMatrix Alpha™ (DES BioMatrix Alpha), commercializzato a partire dal gennaio 2016 dall'azienda Biosensors International Ltd (Singapore), appartiene alla famiglia di stent a polimero bioassorbibile nata con l'introduzione del primo stent nel 2008.

#### **Struttura metallica e design**

Lo stent è costituito da una piattaforma metallica in cromo-cobalto. Lo spessore di maglia è di 84 µm per i modelli *small vessel* (calibri 2.25, 2.5, 2.75, 3.0 mm), mentre è di 88 µm per i modelli *medium vessel* (calibri 3.5, 4.0 mm). Il disegno della struttura è ad anelli ondulati. Il modello *small vessel* prevede 6 corone e 2 connettori, mentre il modello *medium vessel* prevede 9 corone e 3 connettori. La larghezza delle celle in uno stent di calibro 3.0 mm varia da 1.58 mm di diametro a 2.70 mm con post-dilatazione eseguita con pallone 3.5 mm. Il profilo di entrata nella lesione è pari a 0.016", quello di attraversamento (*crossing profile*) è 0.041" per stent da 3.0 mm di diametro. La *pushability*, *trackability*, flessibilità e conformabilità del dispositivo sono garantite dal rivestimento idrofilo W-II e PTFE, il profilo d'ingresso conico e a punta bassa, la flessibilità del sistema e trasmissione di coppia, la struttura a celle aperte con ampia apertura della cella, il design ibrido con connettori di collegamento con forma ad S e connettori dritti. La forza radiale è pari a 0.211 N/mm con riferimento a diametri uguali a 3 mm testati a RBP ed il *recoil* elastico è ≤8% (3.9% per stent di calibro 3.0 mm). Il *foreshortening* è ≤10% (2.3%).

#### **Polimero e farmaco**

Lo stent è dotato di un rivestimento polimerico biodegradabile abluminale di acido polilattico. Lo stent contiene la molecola farmaceutica attiva Biolimus A9™ (BA9™) incorporata nel

rivestimento polimerico. BA9™ (USAN/INN: umirolimus) è un derivato del sirolimus semisintetico con proprietà lipofile 10 volte maggiori; la sua struttura rende il suo metabolismo più lento, ha un'elevata biodisponibilità locale ed ha una lunga emivita di 20 giorni a livello tissutale. L'acido polilattico viene combinato con il farmaco BA9™ e agisce come vettore per controllare il rilascio del farmaco dallo stent. Il polimero e il farmaco vengono miscelati in un rapporto 1:1 a una dose di 15.6 µg di farmaco per mm di lunghezza dello stent. Il rivestimento abluminale (di spessore 11 µm) viene completamente assorbito senza lasciare farmaco (dopo 6 mesi) o vettore del farmaco (dopo 9 mesi) sullo stent.

#### **Sistema di rilascio e misure**

La posizione dei marker, costituiti da bande di platino-iridio a due risvolti, è a 90 (±2) cm e 100 (±2) cm sullo stelo dalla punta. La lunghezza del marker prossimale è di 0.5 mm, mentre quella del marker distale è 0.9 mm. La gamma di ampiezze degli stent prevede tre categorie: i diametri 2.25 e 4.0 mm sono disponibili nelle lunghezze 9, 14, 19, 24, 29 mm; i diametri 2.50, 2.75, 3.0, 3.5 mm sono disponibili nelle lunghezze 9, 14, 19, 24, 29, 33, 36 mm. Il limite massimo di espansione dello stent è di 4.76 mm (espansione raggiunta da stent 3.0/19 mm postdilatato con pallone 5.0 mm a pressione nominale) per i modelli *small vessel* e di 5.95 mm (espansione raggiunta da stent 4.0/19 mm postdilatato con pallone 6.0 mm a pressione nominale) per i modelli *medium vessel*.

### **Orsiro Mission (Biotronik Italia SpA)**

Biotronik Orsiro® è uno stent coronarico a rilascio di farmaco, a polimero bioassorbibile, introdotto nel mercato degli stent coronarici nel 2011. La sua evoluzione chiamata Orsiro® Mission, ha ricevuto il marchio CE nel 2020 e l'approvazione FDA nel 2021.

#### **Piattaforma metallica e design**

La piattaforma metallica è costituita da una lega di cromo-cobalto. Peculiarità del dispositivo è lo spessore di maglia, di soli 60 µm (0.0024") per i calibri da 2.25 a 3.0 mm (piattaforma *small vessel*) e di 80 µm (0.0031") per i calibri 3.50 e 4.0 mm (piattaforma *standard vessel*). Lo stent ha un'architettura a doppia elica con transizioni a forma di cuneo e 3 connettori longitudinali tra le eliche. Il diametro massimo di cella espansa varia da 3.59 mm per la piattaforma *small vessel* a 4.42 mm per la piattaforma *standard vessel*. Il profilo di ingresso è di 0.017" (432 µm) mentre il *crossing profile* è di 0.039" (990 µm) per il calibro 3.00 mm. Il grado di flessibilità e conformabilità alla parete del vaso è stato definito con un test, eseguito con la piattaforma 3.00x15 mm, che consiste nella misurazione della forza necessaria a piegare di 0.5 mm una porzione di 10 mm dello stent dispiegato. Questo test ha restituito un valore di rigidità alla flessione pari a 6.16 N/mm<sup>2</sup>. La navigabilità in vasi tortuosi (*trackability*) è stata valutata con test standardizzato ASTM, il quale ha fatto registrare una forza di attraversamento del modello pari a 0.446N. Il dispositivo esercita una forza radiale pari a 1.65 N/mm per lo stent di calibro 3.00 mm. Il *recoil* elastico del dispositivo si attesta ad un valore pari al 3.68%, ed il *foreshortening* risulta trascurabile (0.72%). La radiopacità del dispositivo è stata misurata confrontando lo stent con l'immagine radiografica di una lastra di alluminio di riferimento di spessore variabile: il test ha fornito un valore di 1.10 mmAl.

**Polimero e farmaco**

Lo stent è dotato di una struttura binaria con un rivestimento passivo in carburo di silicio amorfo (proBIO) ed un rivestimento attivo in acido poli-L-lattico (PLLA) bioassorbibile (BIOlute) che eluisce il farmaco antiproliferativo sirolimus ad un dosaggio di 140 µg/cm<sup>2</sup>. La lenta degradazione del PLLA consente il rilascio controllato del sirolimus, che avviene a una dose di 140 µg/cm<sup>2</sup> nell'arco di circa 3 mesi.

**Sistema di rilascio e misure**

Lo stent è disponibile in calibri da 2.25 mm fino a 4.00 mm, nelle lunghezze 9, 13, 15, 18, 22, 26, 30, 35 e 40 mm. Il limite di espansione del dispositivo è di 4.0 mm per la piattaforma *small vessel* (calibri da 2.25 mm a 3 mm) e di 5.0 mm per la piattaforma *standard vessel* (calibri di 3.5 mm e 4.0 mm). I marker del pallone, realizzati in lega di platino-iridio, hanno il loro margine interno allineato con il vertice della corona.

**Synergy/Synergy Megatron/XD (Boston Scientific SpA)**

La piattaforma stent Synergy™ (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA) è stata introdotta nel mercato europeo nel 2012. Dal 2020 la gamma Synergy è stata arricchita dal dispositivo Synergy Megatron dedicato all'angioplastica percutanea su vasi di grandi dimensioni o del tronco comune. Dal 2023 è stata introdotta nel mercato italiano la piattaforma aggiornata Synergy XD.

**Piattaforma metallica e design**

Il dispositivo consiste di una lega di platino-cromo (platino 33%, ferro 37%, cromo 18%, molibdeno 3%, nickel 9%, manganese tracce). Lo spessore delle maglie dello stent varia in base ai diversi diametri, a partire da 74 µm per le dimensioni più piccole fino a 89 µm dei dispositivi dedicati ai vasi di medie e grandi dimensioni. La larghezza della cella è calcolata in base al diametro del cerchio più grande che può essere iscritto tra le maglie dello stent quando lo stent è posizionato a pressione nominale ed è pari a 0.98 mm per gli stent di diametro 3.0 mm, con un minimo di 0.72 mm per il diametro 2.25 mm fino ad un massimo di 1.25 mm per il diametro 5.00 mm. Il design del *frame* dello stent prevede segmenti disposti secondo un andamento elicoidale con la presenza di un numero maggiore di connettori nella sezione prossimale del vaso (4/5 connettori nel segmento prossimale e 2 connettori sul corpo): questo consente la resistenza alla compressione assiale e permette di conservare un'elevata conformabilità (0.010 N/mm, quantità di torsione richiesta per curvare lo stent ad una specifica curvatura) e flessibilità (1.67 N/mm) nel corpo e nel segmento distale dello stent. La piattaforma Megatron presenta invece una struttura elicoidale a 12 picchi con 4 connettori nel segmento prossimale e 3 connettori sul corpo, con una distanza tra gli *strut* ridotta che, oltre a conferire maggiore resistenza alla compressione assiale, permette un'ottima visualizzazione dello stent all'angioscopia. Il profilo d'ingresso di questi stent è 0.017" (432 µm), quello di attraversamento della lesione 0.042". La forza radiale dichiarata dalla ditta produttrice va da 0.27 N/mm per il diametro 2.5 mm a 0.45 N/mm per la piattaforma Megatron di diametro 5.0 mm. Il *recoil* dichiarato è <3% e il *foreshortening* è pari a -0.20 mm per stent da 5.0 mm.

**Polimero e farmaco**

Lo stent Synergy rilascia everolimus (dose nominale minima: 39 µg, per lo stent 2.25x8 mm, dose nominale massima: 364

µg sullo stent 4x48 mm). La superficie abluminale dello stent è arrotondata ed è rivestita con una matrice polimerica bioassorbibile composta di poli-D,L lattide co-glicolide (PLGA) a cui è miscelato il farmaco antiproliferativo. Questo sistema di farmaco e polimero (denominata tecnologia Synchrony) garantirebbe il completo rilascio del farmaco in 3 mesi e il completo riassorbimento del polimero in 4 mesi.

**Sistema di rilascio e misure**

La piattaforma SD rinnova il sistema di rilascio: nuovo disegno del *mid-shaft* di lunghezza aumentata con tecnologia a tagli laser a pattern variabile per incrementare la flessibilità del sistema senza comprometterne la *pushability*, estensione del rivestimento idrofilico su tutto lo *shaft* medio e distale per incrementare la *trackability*. I marker del pallone in platino-iridio misurano 1 mm e sono nominalmente posizionati a 0.015" oltre ad ogni estremità. Le misure disponibili per il dispositivo Synergy sono le seguenti: diametro 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 mm (Megatron: 3.5, 4.0, 5.0 mm) e lunghezza 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38, 48 mm. I limiti di espansione per i diversi diametri sono 3.5 mm per gli stent più piccoli (2.25, 2.5, 2.75 mm), 4.25 mm per quelli da 3.0 e 3.5 mm, 5.75 mm per quelli di grandi dimensioni (4.0, 4.5, 5.0 mm); la piattaforma Megatron raggiunge invece un limite di post-espansione di 6.0 mm.

**Supraflex Cruz (Eukon Srl)**

Lo stent coronarico Supraflex Cruz (Sahajanand Medical Technologies Pvt Ltd, Surat, India) è uno stent *balloon-expandable* con polimero biodegradabile a rilascio di farmaco commercializzato dal 2019.

**Struttura metallica e design**

La piattaforma, denominata Tetrinum, è costituita da una struttura in cromo-cobalto (L-605) con uno spessore di maglia di solo 60 µm per tutto il diametro dello stent. Il profilo d'ingresso è di 0.017", quello di attraversamento è di 0.039". L'architettura della piattaforma è a celle aperte con un LDZ-link nella sua ultima versione, che sostituisce l'S-link della precedente, con un'area di cella pari a 5.5 mm<sup>2</sup>. Non sono disponibili dati specifici sulla *pushability*, flessibilità e conformabilità alla parete del vaso. Per quello che riguarda la *trackability* invece è segnalata una forza media di spinta di 0.10 N per le misure di 38 mm e 40 mm. La forza radiale è definita pari a 1177 mmHg. Dopo il rilascio lo stent presenta un accorciamento <3% e un *recoil* <4%.

**Polimero e farmaco**

Il polimero biodegradabile di Supraflex Cruz è costituito da una combinazione di elementi idrofobici e idrofilici: poli-L-lattico, poli-L-lattico co-caprolattone e polivinilpirrolidone. Insieme al polimero la superficie della piattaforma è rivestita uniformemente da un farmaco immunosoppressore, il sirolimus, ad una concentrazione di 140 µg/cm<sup>2</sup>, con uno spessore del rivestimento da 4 µm a 6 µm. Il farmaco ha un rilascio bifasico con l'80% che viene rilasciato nei primi 30 giorni e il restante 20% nei successivi 3 mesi, mentre il polimero viene degradato tra i 9 e i 12 mesi.

**Sistema di rilascio e misure**

I due marker radiopachi sono posizionati prossimalmente e distalmente rispetto allo stent. Lo stent è disponibile in tutte

le misure tra 2.0 mm e 4.50 mm di diametro e 8 mm e 48 mm di lunghezza. Il limite di espansione è di 3.25 mm per le misure di 2.0 e 2.25 mm, di 4.25 mm per le misure da 2.50 mm a 3.50 mm e di 5.50 mm per le misure di 4.0 e 4.50 mm.

### Ultimaster Tansei (Terumo Corp.)

Lo stent coronarico Ultimaster (Terumo Corp., Tokyo, Giappone) è costituito da un BMS al cromo-cobalto e una matrice polimerica biorassorbibile. Ultimaster Tansei ed Ultimaster Nagomi sono le ultime evoluzioni degli stent Ultimaster, disponibili sul mercato rispettivamente dal 2018 e 2023.

### Struttura metallica e design

La piattaforma è caratterizzata da *strut* sottili (80  $\mu\text{m}$ ) con architettura a cella aperta e 2 connettori per corona. Per quanto riguarda Tansei, sono disponibili due piattaforme, una per piccoli vasi (diametri da 2.25 a 3.0 mm) e una per grandi vasi (da 3.5 a 4.0 mm), caratterizzate anche da differente espansione massima della cella (rispettivamente, 9.2  $\text{mm}^2$  e 14.5  $\text{mm}^2$ ). Sono invece disponibili per Nagomi tre piattaforme, una per piccoli vasi (diametri da 2.0 a 2.5 mm), una per vasi di medio calibro (2.75-3.0 mm) e una per grandi vasi (da 3.5 a 4.5 mm), caratterizzate anche da differente espansione massima della cella (rispettivamente, 17.7  $\text{mm}^2$ , 24.6  $\text{mm}^2$  e 40.1  $\text{mm}^2$ ). Il profilo d'ingresso è pari a 0.018" (0.45 mm) e quello di attraversamento della lesione varia da 0.039" a 0.044" (1.0-1.12 mm) in base alla taglia della piattaforma. Ultimaster Tansei offre ottime performance in termini di flessibilità e conformabilità (rispettivamente 1.2N e 7.2N di forza necessari a flettere il corpo/punta dello stent mediante l'impiego di una cella di carico UTM), navigabilità (0.5N di resistenza al passaggio della prima curva del modellino *Nanto PTCA*) e *pushability* (1.1N di forza trasmessa rispetto ai 2N applicati) grazie alla piattaforma in lega di cromo-cobalto, *slotted tube* a celle aperte, con design a 2 connettori, e ridotto spessore di maglia, il rivestimento idrofilico *M coat* sullo *shaft* distale e la punta distale flessibile nelle tortuosità e resistente nelle lesioni molto calcifiche. I *bench test* riportano una forza radiale di 0.21 N/mm e un *recoil* medio del 5%. Il *foreshortening* riportato è pari allo 0% per lo stent 3.00 mm a pressione nominale. Al momento, il produttore non ha rilasciato dati di *bench test* relativi a flessibilità/conformabilità, navigabilità e *pushability* per Ultimaster Nagomi.

### Polimero e farmaco

La struttura polimerica bioassorbibile di Ultimaster è costituita da poli (DL-lattide-co-caprolattone) contenente sirolimus. La matrice polimerica è posta sul versante abluminale dello stent all'interno di piccoli reservoir con tecnologia "a gradiente" (ossia con risparmio delle zone a più alto stress meccanico per prevenire il fenomeno di *polymer cracking*), mentre il lato luminale dello stent è libero da farmaci e polimeri, con l'obiettivo di migliorare il processo di endotelializzazione. Entro 3-4 mesi il polimero viene metabolizzato in anidride carbonica e acqua.

### Sistema di rilascio e misure

Lo stent è montato su un pallone semi-compiante in polimero di nylon (nylon 12) con pressione nominale 11 atm e RBP 16 atm. Sono presenti due marker radiopachi posizionati 0.25 mm esternamente allo stent. La spalla del pallone è a 0.75 mm dallo stent. Per Tansei, la gamma di misure disponibili include 9 lunghezze (9, 12, 15, 18, 12, 24, 28, 33, 38 mm)

per ognuno dei 6 diametri (2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00 mm). Il limite di espansione è pari a 4.5 mm per la piattaforma per piccoli vasi e 5.5 mm per la piattaforma per grandi vasi. Per Nagomi, la gamma di misure disponibili include 11 lunghezze (9, 12, 15, 18, 21, 24, 28, 33, 38, 44, 50 mm) per ognuno degli 8 diametri (2.0, 2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00, 4.50 mm). Il limite di espansione è pari a 3.5 mm per la piattaforma per piccoli vasi, 4.5 mm per la piattaforma intermedia e 6.25 mm per la piattaforma per grandi vasi.

### Firehawk Liberty (Microport CRM Srl)

Lo stent coronarico Firehawk (Shanghai MicroPort Medical Group, Shanghai, Cina), è giunto alla terza generazione con il dispositivo Firehawk Liberty, che ha ricevuto il marchio CE nel 2019.

### Struttura metallica e design

Lo stent è costituito da una piattaforma metallica in cromo-cobalto. La piattaforma è caratterizzata da *strut* sottili (86  $\mu\text{m}$  per gli stent con diametro 2.25-3.0 mm; 96  $\mu\text{m}$  per gli stent con diametro 3.5-4.0 mm) con architettura a cella aperta. La larghezza di cella risente delle diverse dimensioni della piattaforma: da 0.80 mm (diametro 2.25 mm) a 1.02 mm (diametro 4.00 mm). Lo stent è prodotto in tre taglie (S, *small*, per i diametri da 2.25 a 2.5 mm; M, *medium*, per i diametri da 2.75 a 3.0 mm; L, *large* per i diametri da 3.5 a 4.0 mm), che differiscono anche per numero di link per corona (2 per la taglia S e M; 3 per la taglia L). Il profilo d'ingresso è molto ridotto e pari a 0.0165" ed il *crossing profile* risulta 0.0374". Il grado di flessibilità e conformabilità, sebbene queste non siano state quantificate da *bench test*, è ottimizzato grazie al design a celle aperte, al basso numero di link per corona, l'assenza di rivestimento polimerico sulle maglie dello stent e il suo posizionamento esclusivamente all'interno di scanalature abluminali, il palloncino a doppio strato caratterizzato da materiali morbidi (nylon e Pebax) combinati con il design a rigidità variabile dello *shaft* esterno e lo *shaft* interno caratterizzato da un doppio strato di PTFE e nylon. La navigabilità è stata valutata in termini di riduzione della forza necessaria per l'avanzamento in un vaso di prova vs Xience Xpedition (misurati con stent da 4.0 mm di diametro e 38 mm di lunghezza) in una distanza minima di 50 mm (Firehawk Forza: 0.39N vs Xience Forza: 0.54N) e massima di 200 mm (Firehawk Forza: 1.27N vs Xience Forza: 1.52N). I *bench test* riportano una forza radiale compresa tra 0.18 e 0.23 N/mm a seconda del diametro dello stent e un *recoil* medio del 3.4%. Il *foreshortening* medio è compreso tra 1.95% e 5.30%.

### Polimero e farmaco

La matrice polimerica è sviluppata in acido polilattico (PDLLA) contenente sirolimus. Sul versante abluminale delle maglie dello stent sono presenti *reservoir* contenenti la matrice polimerica biocompatibile e riassorbibile ed il farmaco antiproliferativo. La dose di sirolimus è di 0.3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Il 90% del farmaco viene eluito nei primi 90 giorni, mantenendo una concentrazione costante nel tessuto per i primi 3 mesi.

### Sistema di rilascio e misure

Lo stent Firehawk Liberty è montato su un palloncino semi-compiante a doppio strato, uno strato più interno in nylon che resiste ad alte pressioni e diminuisce il profilo del pallone; uno strato più esterno in Pebax che aumenta la complianza e la conforma-

bilità del pallone e riduce il dislocamento dello stent. Il pallone è caratterizzato da due marker radiopachi in platino-iridio. La spalla del pallone è esterna rispetto al marker ( $0.5 \pm 0.5$  mm) e lo stent è interno rispetto al marker ( $0.5 \pm 0.5$  mm). La gamma di misure disponibili include 12 lunghezze (8, 13, 16, 18, 21, 23, 26, 29, 31, 33, 35, 38 mm) per i diametri 2.75, 3.00, 3.50, 4.00 mm. Per lo stent di diametro 2.25 sono disponibili le lunghezze comprese tra 8 mm e 29 mm, mentre per lo stent di diametro 2.50 mm sono disponibili le lunghezze comprese tra 8 mm e 33 mm. Il limite di espansione è pari a 2.75 mm per la taglia S, 3.5 mm per la taglia M, 4.5 mm per la taglia L.

### Biomime (Sintec Srl)

Lo stent BioMime (Meril Life Sciences Pvt. Ltd., Gujarat, India) è uno stent *balloon-expandable* che ha ricevuto il marchio CE nel 2010.

### Struttura metallica e design

La struttura metallica dello stent è costituita da una lega di cromo-cobalto. Lo spessore della maglia è di 65  $\mu$ m (0.065 mm), mentre l'architettura di maglia è a celle ibride (celle aperte al centro dello stent, celle chiuse ai margini), collegate da connettori a Y e link a S. L'area del cerchio più grande iscrivibile all'interno delle maglie per uno stent di diametro 3 mm espanso nominale è pari a 0.71 mm<sup>2</sup>. Il profilo d'ingresso è pari a 0.016", il *crossing profile* varia tra 0.83 mm (0.033") per gli stent di calibro 2.0 mm e 1.19 mm (0.047") per gli stent di calibro 4.5 mm. Per quanto riguarda *pushability*, flessibilità, conformabilità alla parete del vaso e navigabilità, è segnalata un'efficienza di spinta del 36.39% (vs Synergy 24.30%, Xience Alpine 24.93%) con una forza di tracciamento finale media di 2.89N. La forza radiale media riferita ad uno stent di dimensioni 3x29 mm è pari a 0.47 N/mm<sup>2</sup>; il *recoil* dichiarato è 3.38% mentre il *foreshortening* medio è dello 0.29%.

### Polimero e farmaco

Lo stent è equipaggiato con polimero biodegradabile e biocompatibile (BioPoly) in PLLA e PLGA, medicato con sirolimus (dose equivalente di farmaco 125  $\mu$ g/cm<sup>2</sup>) come agente anti-proliferativo (tempo di eluzione: 30-40 giorni). Lo spessore del polimero è di 2  $\mu$ m e il suo riassorbimento avviene in circa 60 giorni dopo l'impianto.

### Sistema di rilascio e misure

Lo stent è disponibile nei diametri tra 2.0 mm e 4.5 mm e nelle lunghezze da 8 a 48 mm. Un'evoluzione di questo stent è il BioMime Morph, uno stent troncoconico con 2 diametri differenti a livello prossimale e distale che, abbinato ad una lunghezza fino a 60 mm, è dedicato al trattamento di lesioni lunghe. Il limite di espansione è di 3 mm per le misure di 2-2.25 mm, di 4 mm per le misure da 2.75 mm a 3.5 mm e di 5 mm per le misure di 4 e 4.5 mm. Il pallone presenta due marker radiopachi in platino-iridio che delimitano l'area di espansione e i margini dello stent.

## SENZA POLIMERO

### Biofreedom Ultra (Acilia HS Srl)

Lo stent Biofreedom™ Ultra (Biosensors International Newport Beach, CA, USA) è stato introdotto in commercio nell'anno 2020.

### Struttura metallica e design

Lo stent è costituito da una lega di cromo-cobalto e privo di polimero e di *carrier* che presenta una superficie abluminale selettivamente microstrutturata (tecnologia SMS [*selectively micro-structured surface*]) che permette di aumentare l'area di superficie per rilasciare BA9). La piattaforma dello stent Biofreedom presenta un'architettura composta da 6 (negli stent con diametro da 2.25 a 3 mm) o 9 (negli stent con diametro da 3.5 a 4 mm) corone, con sistema di collegamento Quadrature Link™ e spessore delle maglie rispettivamente di 84  $\mu$ m e 88  $\mu$ m. La larghezza delle celle in uno stent di calibro 3.0 mm varia da 1.58 mm di diametro a 2.70 mm con post-dilatazione eseguita con pallone 3.5 mm. Il profilo d'ingresso nella lesione è pari a 0.016", quello di attraversamento della lesione è pari a 0.041" per uno stent da 3.0 mm di diametro. La *trackability*, *pushability* e flessibilità/conformabilità del dispositivo sono garantite dalle medesime caratteristiche riportate dalla piattaforma Biomatrix Alpha. La forza radiale è >0.67 bar/500 mmHg (0.211 N/mm con riferimento a diametri di 3 mm testati a RBP) e il *recoil* dichiarato è 3.87% con riferimento a diametri di 3 mm. Il *foreshortening* dichiarato è del 2.29%.

### Farmaco

Il BA9, analogo semisintetico del sirolimus, è presente solo nella superficie abluminale dello stent. Esso inibisce la proliferazione delle cellule muscolari lisce, è dotato di elevata lipofilia e viene trasferito nella parete del vaso per circa 28 giorni, consentendo una rapida riendotelizzazione dello stent.

### Sistema di rilascio e misure

La posizione dei marker, costituiti da bande di platino-iridio a due risvolti, è a 90 ( $\pm 2$ ) cm e 100 ( $\pm 2$ ) cm sullo stelo dalla punta. La lunghezza del marker prossimale è di 0.5 mm, mentre quella del marker distale è 0.9 mm. Le lunghezze disponibili vanno da 9 mm a 36 mm (9, 14, 19, 24, 29, 33, 36 mm) e i diametri da 2.25 mm a 4 mm (2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0 mm). Gli stent di diametro 2.25 mm e 4 mm non hanno disponibilità di lunghezze 33 mm e 36 mm. Il limite di espansione per le piattaforme 2.25-3 mm (maglie di 84  $\mu$ m) è di 4.76 mm, mentre per le piattaforme 3.5-4 mm (maglie di 88  $\mu$ m) è di 5.95 mm.

### Coroflex Isar NEO (B. Braun Milano SpA)

Lo stent Coroflex ISAR (ultima evoluzione: Coroflex ISAR NEO) (B. Braun, Melsungen, Germania) è uno stent *balloon-expandable* che ha ricevuto il marchio CE nel 2014.

### Struttura metallica e design

Costituito da una lega di cromo-cobalto senza polimero, lo stent ha uno spessore di maglia di 55  $\mu$ m (0.055 mm) per gli stent di calibro fino a 3 mm e di 65  $\mu$ m (0.065 mm) per gli stent di calibro superiore. L'architettura è *slotted-tube* a celle aperte modulari adattive con nodi di scarico forze. La versione standard, nei diametri da 3.5 mm a 4.0 mm, presenta elementi sinusoidali a 9 corone collegati reciprocamente da 3 ponticelli disposti radialmente a 120° e decalati fra loro. La versione *small vessel*, nei diametri da 2.0 mm a 3.0 mm, ha invece elementi sinusoidali a 6 corone collegati reciprocamente da tre ponticelli disposti radialmente a 120° e decalati fra loro. La larghezza delle celle varia da un minimo di 1.7 mm (per lo stent di diametro 2.0 mm) ad un massimo di 2.44 mm (per lo stent di diametro 4.0 mm). Il profilo d'ingresso è pari a

0.016", mentre quello di attraversamento varia tra 0.79 mm (0.031") e 0.96 mm (0.038"). La flessibilità dello stent, considerata che non esiste comunque un test univoco al di fuori della prova pratica, è di 150 mN per lo stent 3.0x19 mm pre-montato sul sistema di rilascio e di 39 mN per lo stesso stent dopo espansione. Non sono disponibili dati specifici di *trackability* e *pushability*. La forza radiale è di 0.176 N/mm<sup>2</sup>, il *recoil* dichiarato è 2.8% mentre il *foreshortening* medio è 1.0%.

#### Farmaco

Lo stent è dotato di una matrice farmacologica bioassorbibile sul versante parietale (microporoso) di sirolimus (120 µg/cm<sup>2</sup>, agente antiproliferativo con tempo di eluzione: 80% entro 30 giorni, completo entro 90 giorni) e probucolo utilizzato come eccipiente di matrice.

#### Sistema di rilascio e misure

Il pallone presenta due marker radiopachi che delimitano l'area di espansione e i margini dello stent. Lo stent è disponibile nei diametri tra 2.0 mm e 4.0 mm e nelle lunghezze da 9 a 38 mm. Il limite di espansione è di 3.5 mm per i diametri fino a 3.0 mm e di 5.0 mm per i diametri 3.5 e 4.0 mm.

#### Cre8 EVO (Cis SpA)

Cre8™ EEVO è uno stent medicato *balloon-expandable* senza rivestimento di polimero, introdotto sul mercato nell'anno 2011.

#### Struttura metallica e design

La struttura metallica principale è costituita da una lega di cromo-cobalto. Lo stent presenta un sottile rivestimento in carbonio (Carbofilm™) integrale e permanente dotato di *microreservoir* contenente amphilimus. Lo spessore della maglia è 70 µm per il diametro di 2.25 mm e 80 µm per le rimanenti dimensioni. L'architettura è a multicellula con 3 *link* per i diametri da 2.0 a 3.0 mm, 4 *link* per i diametri da 3.5 a 4.5 mm. Il massimo diametro inscritto nella cella espansa al massimo diametro di espansione è pari a 2.75 mm per gli stent 2.00-2.25 mm, 3.5 mm per gli stent 2.50-3.00 mm e fino a 4.0 mm per gli stent 3.5-4.5 mm. Il profilo d'ingresso è pari a 0.017". Il *crossing profile* varia da 0.84 mm per il diametro da 2.25 mm fino a 1.18 mm per quello da 4.5 mm. Non sono note informazioni né su flessibilità e conformabilità alla parete né sulla navigabilità nel vaso. La forza radiale è quantificata come pressione di collasso dello stent di diametro 3.0 mm ed è pari a 1.55 bar, il *recoil* è <7% con assenza di *foreshortening*.

#### Farmaco

Lo stent rilascia la molecola amphilimus, un analogo del sirolimus associato ad una formulazione di acidi grassi che agisce come *carrier* e viene riportata come migliorativa circa la biodisponibilità, la distribuzione cellulare e la stabilità del farmaco. Questo permette un picco di concentrazione del farmaco nei tessuti durante i primi giorni con un rilascio del 50% del farmaco in circa 18 giorni, 65-70% entro 30 giorni sino a un rilascio completo entro 90 giorni.

#### Sistema di rilascio e misure

Presenta un marker radiopaco in platino ad ogni estremità dello stent stesso e un marker del pallone allineato con il vertice della corona del dispositivo. La gamma di diametri comprende 2.00 mm, 4.0 mm e 4.5 mm con lunghezze di 9, 13, 16, 20, 26, 33 mm; il diametro di 2.25 mm con lunghezze di

9, 13, 16, 20, 26, 33, 40 mm; il diametro di 2.50 mm, 2.75 mm, 3.0 mm, 3.5 mm con lunghezze di 9, 13, 16, 20, 26, 33, 40, 46 mm. Per quanto riguarda i limiti di espansione raccomandati sono di 3.05 mm per i dispositivi di diametro 2.25 e 2.50 mm, 3.85 mm per i diametri di 3.00 e 3.50 mm e 5.05 mm per i diametri di 4.0 e 4.5 mm.

#### LIMITAZIONI

Il presente lavoro è principalmente descrittivo e, ove possibile, sono state dettagliate le caratteristiche specifiche per ogni piattaforma. La principale fonte di tali informazioni è da riferirsi alle istruzioni per l'uso e schede tecniche di ogni stent. Queste pubblicazioni sono a cura delle aziende produttrici e possono contenere dati o parametri talvolta difficilmente comparabili perché frutto di *bench test* complessi e non completamente condivisi o standardizzati. Ove necessario, il gruppo di lavoro si è interfacciato con i Therapy Specialists/Medical Affairs Managers di riferimento per l'Area Triveneto delle aziende medicali coinvolte, allo scopo di chiarire o verificare le informazioni riportate. Nonostante ciò, il carattere informativo e riassuntivo della pubblicazione consentirà al cardiologo interventista interessato di reperire facilmente le informazioni più aggiornate per ogni dispositivo trattato.

#### CONCLUSIONI

Il presente lavoro, frutto dell'impegno del gruppo di lavoro GISE Young Triveneto, coordinato da GISE delegazione regionale del Veneto, espone le principali caratteristiche strutturali e farmacologiche dei più comuni DES attualmente disponibili sul mercato nazionale italiano. Similitudini e differenze delle varie piattaforme sono organicamente riportate al fine di aumentare la cultura tecnica del cardiologo interventista, fornire un supporto accessibile alla ricerca di dettagli specifici e, in ultima analisi, aumentare la consapevolezza e l'appropriatezza nella scelta del dispositivo più adeguato al contesto clinico. In questa stessa ottica, la seconda parte del lavoro che apparirà prossimamente sulle pagine del *Giornale Italiano di Cardiologia*, sarà focalizzata sull'analisi delle evidenze disponibili per ogni piattaforma nell'ambito dei più rilevanti sottogruppi di pazienti che ogni giorno giungono all'attenzione del clinico e del cardiologo interventista.

#### RIASSUNTO

STENT PANORAMA è un progetto realizzato dal comparto Young di cardiologi interventisti del Triveneto coordinati dalla Società Italiana di Cardiologia Interventistica (GISE) delegazione Veneto. La trattazione prevede due parti: la prima, qui riportata, è finalizzata a descrivere in maniera standardizzata e facilmente fruibile le principali caratteristiche costruttive e tecnologiche degli stent medicati di ultima generazione e maggiormente utilizzati nei laboratori di emodinamica italiani. La seconda, a seguire, avrà lo scopo di riassumere le principali evidenze scientifiche relative alle performance dei singoli dispositivi con particolare riferimento a sottogruppi di interesse clinico. L'ambizioso obiettivo del gruppo di lavoro STENT PANORAMA è quello di fornire al cardiologo interventista una conoscenza approfondita, pratica e funzionale degli stent medicati attualmente disponibili nell'arsenale terapeutico moderno, per promuovere una strategia terapeutica su misura per il paziente.

**Parole chiave.** Cardiopatia ischemica; Stent coronarici; Stent medicati.

## RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la disponibilità ed il supporto i seguenti Therapy Specialists/Medical Affairs Managers delle aziende medicali i cui prodotti sono stati inclusi nella trattazione: Mariajose Lopera, Alessia Antelmi per Xience Sierra/Xpedition (Abbott Medical Italia Srl); Enrico Pini per Orsiro Mission (Biotronik Italia Spa), Francesca Bonizzoni, Andrea Franzoso, Raffaella Di Prima per Ultimaster Tansei (Terumo Corp.); Giacomo Falaschi, Galimi Gianfranco per Firehawk Liberty (Microport CRM Srl); Francesca Martella per Synergy/Synergy Megatron (Boston Scientific SpA); Roberto Marcolin per Biomime (Sintec Srl); Teresa Venturini per

Coroflex Isar NEO (Braun Milano SpA); Sabrina Silvino, Francesco Dottorini per Biomatrix Alpha (Acilia HS Srl) e Biofreedom Ultra (Acilia Srl); Fabio Cagnin per Resolute Onyx (Medtronic Italia SpA); Andrea Tozzi per Cre8 EVO (Cis SpA); Daniela Marchesi per Supraflex Cruz (Eukon Srl); Francesca Martella per Promus Elite (Boston Scientific SpA).

Un ricordo speciale è rivolto a Michele Pighi, compianto collega e amico, che ci ha accompagnato nella creazione del gruppo di lavoro e nella stesura del progetto. A Lui dedichiamo quanto realizzato, nella speranza di mantenere viva l'intensa passione e profonda cultura scientifica delle quali siamo stati testimoni.

## BIBLIOGRAFIA

- Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon angioplasty - the legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Front Cardiovasc Med* 2014;1:15.
- Stefanini GG, Byrne RA, Windecker S, Kastrati A. State of the art: coronary artery stents - past, present and future. *EuroIntervention* 2017;13:706-16.
- Deshpande NV, Serruys PW. Current status of plain old balloon angioplasty. *Indian Heart J* 1998;50 Suppl 1:5-13.
- Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2006;354:483-95.
- Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
- Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:255-61.
- Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(10 Suppl):S1-42.
- Colombo A, Giannini F, Briguori C. Should we still have bare-metal stents available in our catheterization laboratory? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:607-19.
- Kozlik M, Harpula J, Chuchra PJ, Nowak M, Wojakowski W, Gąsior P. Drug-eluting stents: technical and clinical progress. *Biomimetics (Basel)* 2023;8:72.
- Collet C, Grundeken MJ, Asano T, Onuma Y, Wijns W, Serruys PW. State of the art: coronary angiography. *EuroIntervention* 2017;13:634-43.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention* 2019;14:1435-534.
- Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 2015;36:2608-20.
- Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368:254-65.
- Parker W, Iqbal J. Comparison of contemporary drug-eluting coronary stents - is any stent better than the others? *Heart Int* 2020;14:34-42.
- Garasic JM, Edelman ER, Squire JC, Seifert P, Williams MS, Rogers C. Stent and artery geometry determine intimal thickening independent of arterial injury. *Circulation* 2000;101:812-8.
- Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results. Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
- Pache J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-8.
- Bonin M, Guerin P, Olive JM, Jordana F, Huchet F. Standardized bench test evaluation of coronary stents: biomechanical characteristics. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:E465-70.
- Rizas KD, Mehilli J. Stent polymers: do they make a difference? *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e002943.
- Verdoia M, Kedhi E, Suryapranata H, Galasso G, Dudek D, De Luca G. Polymer-free vs. polymer-coated drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of 16 randomized trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;21:745-53.
- Kim Y, Park S, Lee S, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006;114:2148-53.
- Yamaji K, Räber L, Zanchin T, et al. Ten-year clinical outcomes of first-generation drug-eluting stents: the Sirolimus-Eluting vs. Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization (SIRTAX) very LATE trial. *Eur Heart J* 2016;37:3386-95.
- Bouras G, Jhamnani S, Ng VG, et al. Clinical outcomes after PCI treatment of very long lesions with the XIENCE V everolimus eluting stent; pooled analysis from the SPIRIT and XIENCE V USA prospective multicenter trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:984-91.
- Smits PC, Vlachojannis GJ, McFadden EP, et al. Final 5-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: the COMPARE Trial (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1157-65.
- Eisenstein EL, Leon MB, Kandzari DE, et al.; ENDEAVOR III Investigators. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the cypher sirolimus-eluting stent: 3-year results from the ENDEAVOR III trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1199-207.
- Maeng M, Tilsted HH, Jensen LO, et al. 3-Year clinical outcomes in the randomized SORT OUT III superiority trial comparing zotarolimus- and sirolimus-eluting coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:812-8.
- Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, et al.; ENDEAVOR IV Investigators. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:325-33.
- Okkels JL, Maeng M, Raugaard B, et al.; Sort Out IX Study Group. Randomized comparison of the polymer-free biolimus-coated BioFreedom stent with the ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting Orsiro stent in an all-comers population treated with percutaneous coronary intervention: the SORT OUT IX Trial. *Circulation* 2020;141:2052-63.
- Ng J, Foin N, Ang HY, et al. Over-expansion capacity and stent design model: an update with contemporary DES platforms. *Int J Cardiol* 2016;221:171-9.