



Whitepaper

Für Therapien der nächsten Generation: Bioresorbierbare Scaffolds neu gedacht

In der Vergangenheit waren Metallstents das Mittel der Wahl zur Behandlung atherosklerotischer Krankheiten. Obwohl sich das ereignisfreie Überleben bei Patienten, die mit Metallstents behandelt werden, durch technologische Weiterentwicklungen und Implantationstechniken verbessert hat, bestehen nach wie vor Langzeitriskien. Daher bleibt der Bedarf an noch besseren Behandlungsmöglichkeiten eine entscheidende Priorität. Zu diesem Zweck hat Zeus eine optimierte Polymerschlauch-Plattform speziell für bioresorbierbare Scaffolds (BRS) entwickelt, die dazu beiträgt, den Weg für Therapien der nächsten Generation und verbesserte Behandlungsergebnisse freizumachen.

Atherosklerotische Gefäßerkrankung – der lautlose Tod

Atherosklerotische Gefäßerkrankungen, d. h. die Ablagerung von Plaque und die anschließende Verengung der Arterien, sind weltweit die Hauptursache für Behinderungen und Todesfälle.^[1] Etwa die Hälfte der Amerikaner zwischen 45 und 84 Jahren haben Atherosklerose, ohne es zu wissen^[2], was viele Ärzte dazu veranlasst, die Krankheit als „der lautlose Tod“ zu bezeichnen. Angesichts des Risikos eines Myokardinfarkts erfährt die Atherosklerose der Herzkranzgefäße, d. h. die koronare Herzkrankheit (KHK), besonders viel Aufmerksamkeit. Atherosklerose ist jedoch tatsächlich eine systemische Erkrankung, die fast alle Arterien des menschlichen Körpers betrifft. Zerebrale Atherosklerose, Atherosklerose der Nierenarterien und Atherosklerose der peripheren Arterien, d. h. die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), können das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls, einer refraktären Hypertonie und Niereninsuffizienz bzw. einer Claudicatio oder kritischen Extremitätenischämie (CLI) erhöhen.

Primäre Behandlungen der KHK und pAVK

Die interventionelle Kardiologie hat bei der Behandlung von KHK große Fortschritte gemacht und die primäre Behandlungsmethode, die perkutane Koronarintervention (PCI), mehrfach revolutioniert. In den letzten vier Jahrzehnten hat sich das Fachgebiet von der ersten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) im Jahr 1977 über die erste Implantation von unbeschichteten Metallstents (Bare metal stents, BMS) beim Menschen im Jahr 1986 bis hin zur Entwicklung mehrerer Generationen von medikamentenfreisetzenden Stents (Drug-eluting stents, DES) weiterentwickelt, wobei die Letzteren den aktuellen Versorgungsstandard für PCI darstellen.

Abgesehen von den Koronararterien hängt die Behandlung der Atherosklerose, insbesondere der peripheren Gefäße, wie im Falle der pAVK, weitgehend vom Schweregrad der Krankheit ab. Die Verringerung



des Risikos kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist in allen Fällen ein vorrangiges Anliegen. Bei der Behandlung der Claudicatio intermittens (CI) ist die Verbesserung der Funktionsfähigkeit von Patienten ein zusätzliches Ziel. Bei der kritischen Extremitätenischämie, der schwersten Manifestation der pAVK mit einer Sterblichkeit von 20 % und einem Amputationsrisiko^[3] von 50 % sind die primären Ziele die Verhinderung einer Beinamputation, die Wiederherstellung der Mobilität und die Senkung der Sterblichkeit. Wie bei der Behandlung der KHK haben Verbesserungen bei endovaskulären Geräten und Techniken wie Ballonangioplastie, Stenting und Atherektomie dazu geführt, dass die endovaskuläre Therapie bei einer breiten Patientenpopulation eingesetzt wird, die sowohl schwerere als auch weniger schwere Symptome der pAVK umfasst.

**Etwa 50 %
der Amerikaner im
Alter zwischen 45
und 84 Jahren haben
Atherosklerose, ohne
es zu wissen.**

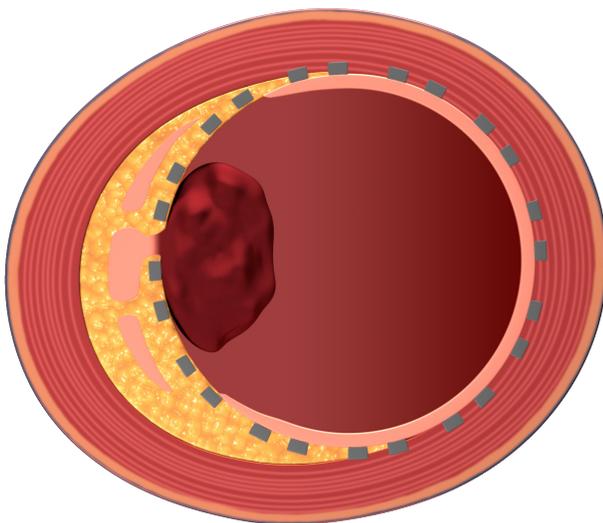
Quelle: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/atherosclerosis>

Einschränkungen von Metallstents bei der Behandlung von KHK und pAVK

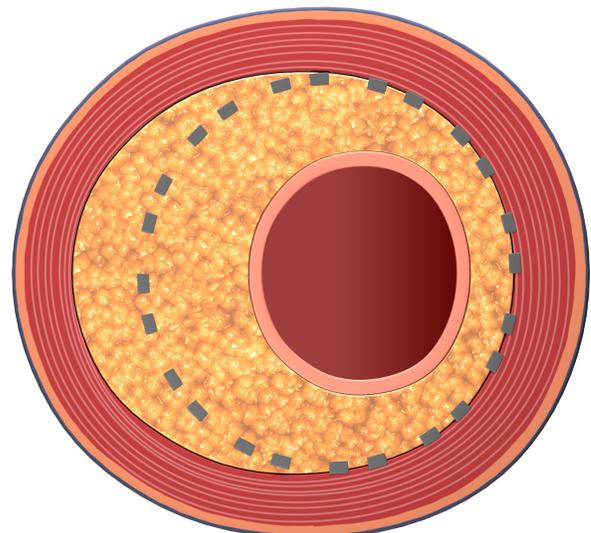
Es besteht kein Zweifel, dass einige der besten lebensrettenden medizinischen Innovationen im Bereich der interventionellen Kardiologie zu finden sind, insbesondere bei der Behandlung von KHK mit metallischen, permanenten Stents. Die meisten Patienten, die solche innovativen Therapien erhalten haben, können ein Leben mit wissenschaftlich begründeten Erwartungen risikoarmer, hervorragender Therapieergebnisse führen. Einige dieser hoffnungsvollen Patienten erleben jedoch einen nicht so glücklichen Ausgang: Nach dem ersten Jahr treten über mindestens 20 Jahre unerwünschte Ereignisse mit einer Rate von etwa 2 % bis 3 % pro Jahr auf.^[4] Diese unerwünschten Ereignisse entstehen durch Restenose oder Thrombose an der Implantationsstelle des permanenten Stents, unabhängig davon, ob die Stelle mit einem reinen Metallstent oder einem medikamentenfreisetzenden Stent behandelt wurde, und unabhängig von der Art der medikamententragenden Polymerbeschichtung oder des verwendeten antiproliferativen Medikaments.

Neben anderen Nachteilen können solche Dauerimplantate durch Strebenbrüche, Beeinträchtigung der Gefäßcompliance und der Vasomotorik versagen und die normale Fähigkeit des Gefäßes zur adaptiven Remodellierung ausschalten; außerdem können sie die CT- Bildgebung behindern und geeignete Bypass-Transplantatziele ausschließen, falls diese jemals benötigt werden.^[4]

Bei Patienten, die an einer pAVK leiden, waren Ergebnisse sogar noch ungünstiger. Die Komplexität der pAVK, insbesondere der häufigsten Form der pAVK, der sogenannten pAVK der unteren Extremitäten, und die relativ wenigen zugelassenen medizinischen Therapien, die zur Behandlung dieser Erkrankung verfügbar sind, haben diesen Patienten zunächst wenig Hoffnung gelassen. In beiden Fällen, ob KHK oder pAVK, liegt es auf der Hand, dass neuere, fortschrittlichere Produktdesigns und Therapien erforderlich sind, um diese verheerenden Erkrankungen zu behandeln.



Thrombose



Restenose

Langzeitstudien zu dauerhaft implantierten Metallstents haben gezeigt, dass das Risiko einer Restenose oder Thrombose, die von der Implantationsstelle ausgeht, über einen Zeitraum von mindestens 20 Jahren bestehen bleibt

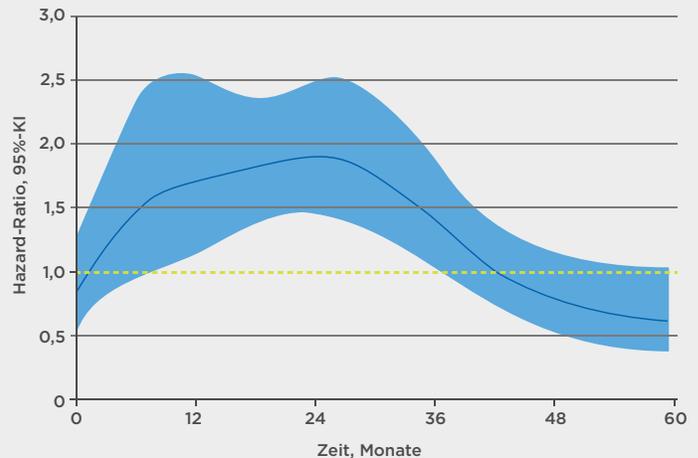
Bioresorbierbare Scaffolds bei der Behandlung von Atherosklerose

Die erstmals in den späten 1990er Jahren konzipierten bioresorbierbaren Scaffolds (BRS) der ersten Generation wurden entwickelt, um diese Beschränkungen metallischer DES zu überwinden. BRS wurden für eine vorübergehende mechanische Unterstützung der Arterien und eine antiproliferative Wirkung entwickelt, ähnlich wie bei permanenten metallischen DES; dann werden sie aber vollständig resorbiert, normalisieren so die Gefäßfunktion, hinterlassen ein gesundes Gefäß und verbessern die späteren Therapieergebnisse.

Der am meisten untersuchte bioresorbierbare Scaffold bestand aus einem Gerüst aus Poly-L- Milchsäure (PLLA) mit einer konformen Beschichtung aus Poly-DL-Milchsäure (PDLLA), die das antiproliferative Everolimus enthielt. Sowohl in einem Schweinemodell als auch in klinischen Studien wurde berichtet, dass die Zeit bis zur vollständigen Absorption des Scaffolds etwa drei Jahre beträgt.^[4] Während es viel Hype und große Erwartungen für diesen BRS gab, zeigten zahlreiche klinische Studien dieses BRS im Vergleich zu einem klassenbesten Everolimus-freisetzenden permanenten Metallstent, dass der BRS innerhalb der ersten drei Jahre zu höheren Raten unerwünschter Ereignisse führte als der permanente medikamentenfreisetzende Stent aus Metall. Während mehrere mechanische Unzulänglichkeiten dieses speziellen Produkts in Verbindung mit der unzureichenden Anwendung später identifizierter optimaler Implantationstechniken als Gründe für die schlechteren Ergebnisse postuliert wurden, wiesen die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Nachbeobachtung nach fünf Jahren und einer gepoolten Analyse von individuellen Patientendaten aus vier großen klinischen Studien darauf hin, dass die absoluten und relativen Risikorate für unerwünschte Ereignisse mit dem BRS innerhalb des Zeitfensters von drei und fünf Jahren nach der Implantation deutlich geringer waren. In der Tat gab es keine signifikan-

ten Unterschiede bei den unerwünschten Ergebnissen zwischen dem BRS und dem permanenten Metallstent innerhalb des Zeitfensters von drei bis fünf Jahren.^[4] Diese Daten legen nahe, dass der BRS der neuen Generation, wenn er in den ersten drei Jahren nachweislich vergleichbare Ergebnisse wie permanente metallische DES erzielt, für viele Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine lebensverändernde Alternative zu permanenten metallischen DES darstellen könnte.

Abbildung 1: Spline-Analyse, die den Zusammenhang zwischen der Gefahr eines Versagens der Zielläsion nach der Behandlung mit bioresorbierbaren vaskulären Scaffolds (BVS) und Everolimus-freisetzenden Stents (EES) während der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit zeigt



Die durchgezogene blaue Linie stellt die Gefährdungsquote dar, während der hellblaue Schatten das 95%-Konfidenzintervall angibt.

Quelle: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2752439>

Generationswechsel in der Stent-Technologie

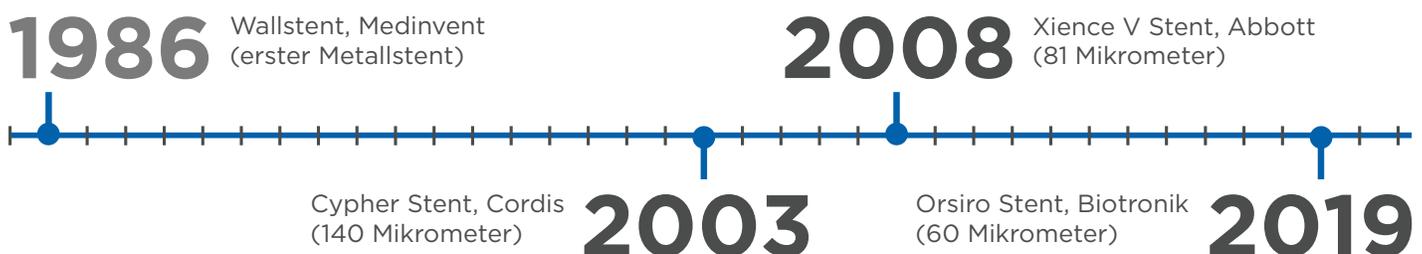
Ein gemeinsames Thema für alle Medizinprodukte ist, dass es im Laufe der Zeit immer wieder Weiterentwicklungen zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten gibt. Diese Verbesserungen werden durch Weiterentwicklungen in verschiedenen Bereichen ermöglicht, wie der Materialwissenschaft, der Computermodellierung sowie den Wechselwirkungen zwischen Biomaterialien. Die Entwicklung von Stents und neuerdings auch von medikamentenfreisetzenden Metallstents (DES) bildet hier keine Ausnahme. DES wurden in den letzten zwei Jahrzehnten auf der Grundlage von Weiterentwicklungen in der Metallurgie für das Stentgerüst, aber auch im Stentdesign, in der Wirkstoffforschung und in der Polymerwissenschaft im Zusammenhang mit der Abgabe von antiproliferativen Medikamenten optimiert.

Da Gefäßstents in erster Linie einem mechanischen Zweck dienen, nämlich der Aufnahme der elastischen Belastung der neu beanspruchten Arterienwand, ist der kritischste Aspekt ihres Designs ihr Gerüst. Im Idealfall ergibt sich dieses Gerüst aus einem synergistischen Gleichgewicht zwischen den mechanischen Eigenschaften des Gerüstmaterials und dem Gerüstdesign. Der Stent muss nicht nur die Arterienwand in seiner endgültigen implantierten Konfiguration stützen, sondern auch diese Unterstützung bieten, nachdem er auf einen Einführballon gecrimpt und dann in die richtige Position expandiert wurde. Beides führt zu extremen lokalen Verformungen und mechanischen Belastungen des

Gerüsts. Da dem Stent in Bezug auf seine Leistung so viel abverlangt wird, ist es kein Wunder, dass er als Hochleistungsprodukt gilt.

Der Ansatz „weniger ist mehr“ ist ein weiteres gemeinsames Thema bei Medizinprodukten und erwiesenermaßen entscheidend für die Weiterentwicklung über Generationen von interventionellen Produkten wie Stents. Dies zeigt sich in der Entwicklung der Strebenstärke bei den DES, vom Cypher-Stent (Cordis Corporation, FDA-Zulassung ca. 2003), dem ersten dieser Kategorie, mit einer Strebenstärke von 140 Mikrometern, über den Xience V-Stent (Abbott Vascular, FDA-Zulassung ca. 2008) mit einer Strebenstärke von 81 Mikrometern, bis hin zum neueren Orsiro-Stent (Biotronik, FDA-Zulassung ca. 2019) mit einer Strebenstärke von 60 Mikrometern. Neben der Dicke der Stentstreben wurde auch das Verhältnis zwischen Stent und Arterienfläche von Generation zu Generation verringert.^[5]

Der Ansatz „weniger ist mehr“ unterstreicht die Bedeutung von Weiterentwicklungen über Generationen bei den Materialeigenschaften. Damit ein „dünnstrebigere“ Stent eine vergleichbare mechanische Leistung wie ein „dickstrebigere“ Stent erbringen kann, muss das Material, aus dem ein „dünnstrebigere“ Stent hergestellt wird, vergleichsweise verbesserte mechanische Eigenschaften aufweisen, z. B. radialer Festigkeit und Steifigkeit, um den Unterschied auszugleichen.





Im Einklang mit der Entwicklung von Stents aus reinem Metall, DES und anderen Medizinprodukten befinden sich auch BRS auf einem Generationenpfad, wobei es vom Standpunkt des klinischen Nutzens aus gesehen noch sehr früh ist. Der am meisten untersuchte bioresorbierbare Scaffold war ein Produkt der ersten Generation mit mehreren erheblichen Einschränkungen.

Erstens hatte der BRS der ersten Generation eine Strebenstärke von 150 Mikrometern. Zum Zeitpunkt der ursprünglichen Entwicklung war dies vor dem Hintergrund der fortschreitenden Verringerung der Strebenstärke von DES im Wesentlichen ein Rückschritt von 10 Jahren. Es ist allgemein anerkannt, dass es bei einem implantierten Scaffold mit relativ dicken Streben einen großen Rezirkulationsbereich auf der distalen Seite der Streben gibt, was zu Regionen mit geringer endothelialer Scherspannung führt. Diese spannungsarmen Bereiche begünstigen die Thrombozytenaggregation und damit die Thrombusbildung. Es wird angenommen, dass dünnere Streben diese Rezirkulation minimieren und dazu beitragen, die physiologischen endothelialen Scherspannungen aufrechtzuerhalten. Erschwerend kommt hinzu, dass die relativ dicken Streben in kleineren Gefäßen mit einer unverhältnismäßig höheren Rate an unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht wurden.^[6]

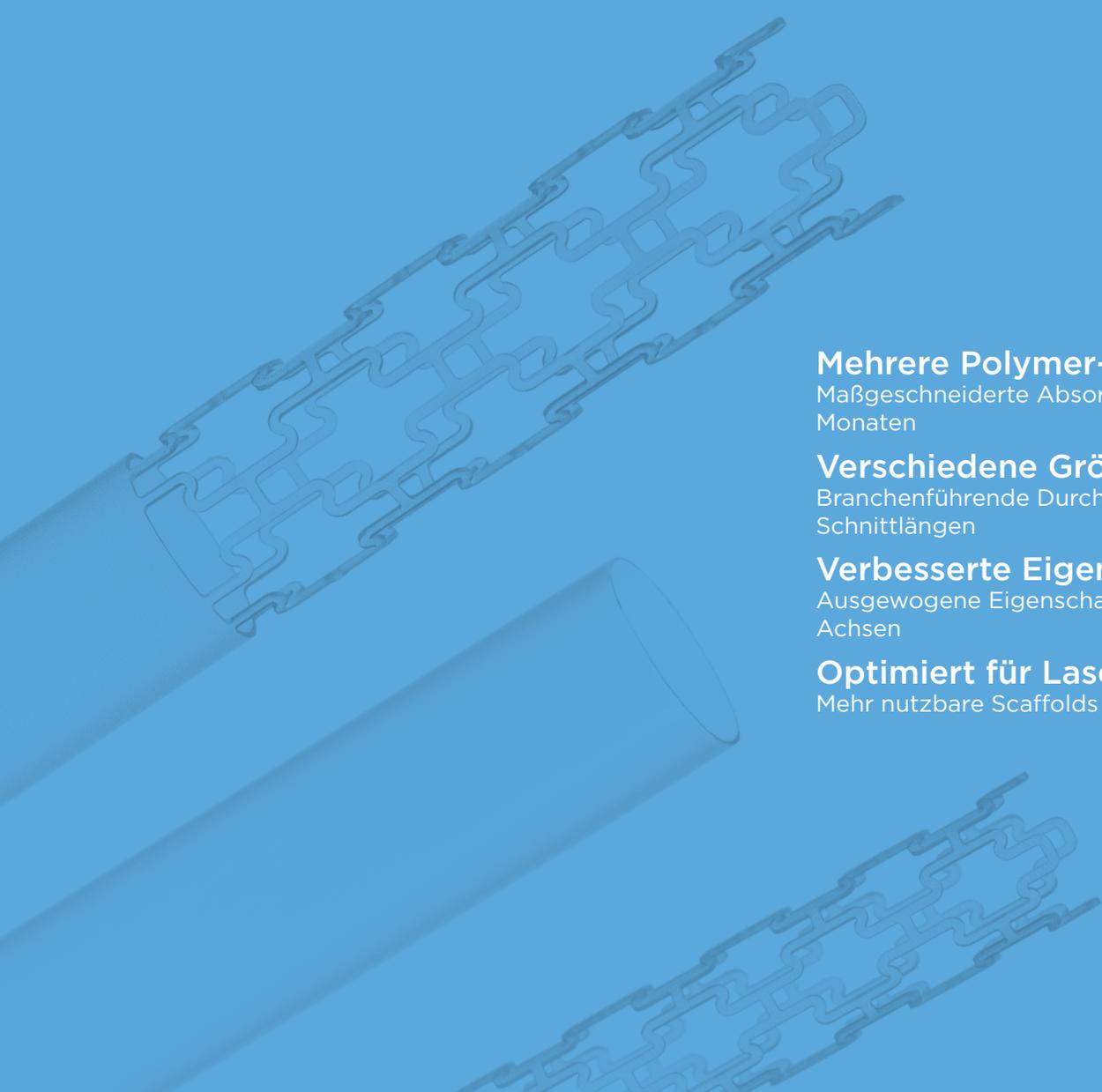
Zweitens hatte der BRS der ersten Generation im Vergleich zu DES einen eingeschränkten Überdehnungsbereich (d. h. den vorgeschriebenen Ausdehnungsbereich über den Nenndurchmesser des Scaffolds hinaus), wodurch die Wahrscheinlichkeit verringert wurde, eine optimale Apposition an der Intima-Oberfläche der Arterienwand zu erreichen. In einigen Fällen war der Scaffold möglicherweise zu klein. Es hat sich gezeigt, dass diese Fehlapposition in einigen Fällen zu einem intraluminalen Abbau des Scaffolds und damit zu einer Stentthrombose führen kann.

Drittens: Da dieses Produkt der ersten Generation das erste seiner Art war und durch diese Merkmale eingeschränkt war, waren die Implantationstechniken noch nicht optimiert, insbesondere in den frühen Phasen der Gerätenutzung in klinischen Studien und in der klinischen Praxis.

Durch die Untersuchung der Misserfolge und die Weiterentwicklung auf Grundlage früherer Erfolge wurde der Weg für die Entwicklung einer optimierten Schlauch-Plattform für BRS der nächsten Generation frei.

Eine neue, optimierte Plattform für BRS der nächsten Generation

Mit einer Kombination aus unübertroffener Größenbestimmung, einheitlicher Wandstärke und maßgeschneiderten Absorptionsprofilen befördern orientierte Absorv™ XSE-Schläuche die Weiterentwicklung von BRS-Anwendungen und bieten Designern effizientere und vorhersagbare Optionen für den Ersatz von Metallstents bei einer größeren Auswahl an Verfahren.



Mehrere Polymer-Angebote

Maßgeschneiderte Absorption von 18-36 Monaten

Verschiedene Größen

Branchenführende Durchmesser und Schnittlängen

Verbesserte Eigenschaften

Ausgewogene Eigenschaften über mehrere Achsen

Optimiert für Laserschneiden

Mehr nutzbare Scaffolds



Angesichts der oben genannten Einschränkungen von BRS der ersten Generation, nämlich dicke Streben, begrenzte Überdehnung und die Notwendigkeit besonderer Erwägungen bei der Implantationstechnik, hat Zeus die Absorv™ XSE- Schlauch-Plattform entwickelt, die speziell für BRS der nächsten Generation konzipiert ist.

Die Entwicklung einer Schlauch-Plattform für BRS-Anwendungen erfordert ein tiefgreifendes Verständnis der Polymerchemie, der Polymerverarbeitung und der Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften, während deren Produktion die Beherrschung der verschiedenen Herstellungsschritte erfordert, einschließlich der Polymerhandhabung, der Polymerextrusion und der Polymerverarbeitung.

Wir bei Zeus sind uns bewusst, dass zwar viele Merkmale eines BRS der nächsten Generation beschrieben wurden, dass aber jeder Endprodukthersteller oft einen eigenen Ansatz zur Erzielung dieser Ergebnisse verfolgt. Dementsprechend haben wir eine vielseitige Schlauch-Plattform mit verschiedenen Angeboten entwickelt, um BRS-Innovationen bei der Behandlung von KHK und darüber hinaus zu ermöglichen.

Mehrere Polymer-Angebote

Die Absorv™ XSE-Plattform nutzt und stützt sich auf das am häufigsten verwendete bioabsorbierbare Polymer, Poly(L-Lactid) (PLLA), d. h. das gleiche Polymer, das auch bei den BRS der ersten Generation verwendet wurde. Die Fähigkeit, vollständig absorbiert

zu werden, die nachgewiesene Biokompatibilität und seine Verwendbarkeit bei vielen FDA-zugelassenen Produkten macht es zu einem idealen Polymer für BRS-Anwendungen. Für koronare BRS bieten die chemischen Eigenschaften von PLLA ein ideales Gleichgewicht zwischen der Aufrechterhaltung der mechanischen Eigenschaften, die für die Unterstützung der Arterienlumina während der arteriellen Heilungsphase erforderlich sind, und der Zeit bis zur vollständigen Resorption der Vorrichtung, sodass am Ende ein natürliches, wiederhergestelltes Gefäß ohne Verengungen vorliegt. Für andere BRS-Anwendungen, etwa in peripheren Arterien (z. B. oberflächliche Femoralarterien, Iliakalarterien, Nierenarterien und Tibialarterien) sowie für andere nicht vaskuläre Anwendungen, die Hochleistungsschläuche erfordern, wie Sinus-, Trachea-, Ösophagus- und Gastrointestinal-Stents, haben wir auch Polymerangebote innerhalb der Produktfamilien der Poly-(L-Lactid-Co-Glycolide) (PLGA) und Poly-(L-Lactid-Co-ε-Caprolacton (PLC)-Copolymere aufgenommen.

Bei der Familie der PLGA-Copolymere ermöglicht die Einbindung Glycolid-basierter Wiederholungseinheiten in das PLLA-Polymergerüst in verschiedenen Verhältnissen von 5 bis 25 Mol-% eine Beschleunigung des Absorptionsprofils und damit eine Anpassung an das Heilungs- und Wiederherstellungsprofil der behandelten Strukturen. PLGA bietet auch die Möglichkeit, die Zeit bis zur vollständigen Absorption zu verkürzen, was einen Nachteil ausgleicht, der bei koronaren BRS der ersten Generation festgestellt wurde.

Vergleich bioabsorbierbarer Polymere

MECHANISCH	ASTM	PLGA 85L/15G	PLC 95L/5C	PLLA
Gesamtmasseverlust (Monate)		18 - 24	18 - 30	18 - 36
Elastizitätsmodul (GPa)	ASTM D638 / ISO 527	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0	3,0 - 4,0
Höchste Zugfestigkeit (MPa)	ASTM D638 / ISO 527	60	60	65

THERMISCH	ASTM	PLGA 85L/15G	PLC 95L/5C	PLLA
Schmelztemperatur (°C)	ASTM D3418	140 - 150	160 - 180	180 - 190
Glasübergangstemperatur (°C)	ASTM D3418	55	55	60

Diese Tabellen dienen nur als allgemeine Richtlinie. Bei einigen Polymeren können die verschiedenen Stufen molekularer Orientierung und Kristallinität zu einer erheblichen Abweichung von diesen Werten führen. Benutzer sollten das Material bewerten, um festzustellen, ob es für ihre eigene spezielle Anwendung geeignet ist.

Bei der Familie der PLC-Copolymere ermöglicht der Einbau ϵ -Caprolacton-basierter Wiederholungseinheiten in das PLLA-Polymergerüst in verschiedenen Verhältnissen von 5 bis 15 Mol-% eine Erhöhung der Zähigkeit und Flexibilität der Schläuche und damit der daraus hergestellten Endprodukte. Die zufällige Verteilung der wiederkehrenden Einheiten auf ϵ -Caprolacton-Basis dient auch dazu, die Kristallinität des Copolymers zu verringern, und bietet damit eine zusätzliche Möglichkeit zur Veränderung der mechanischen Eigenschaften, zur Anpassung an das Heilungsprofil und zur Verkürzung der Zeit bis zur vollständigen Absorption der fertigen Vorrichtung.

Verschiedene Größen

Da die Liste der Anwendungen, die hochleistungsfähige biosresorbierbare Schläuche erfordern, immer weiter wächst, mussten auch wir „wachsen“. Um die wachsende Nachfrage nach BRS-Anwendungen und Anwendungen zur Behandlung großer anatomischer Strukturen zu befriedigen, hat Zeus intensiv in die Bereitstellung des größten verfügbaren Größensortiments an bioresorbierbaren Hochleistungsschläuchen investiert. Mit Durchmessern von 2,5 mm bis jetzt maximal 7,5 mm (mit dem Potenzial für noch größere Größen) und Schnittlängen bis jetzt maximal 210 mm sind BRS und andere

Produkte für anatomische Strukturen weit über die Koronararterien hinaus jetzt in Reichweite. Darüber hinaus sind jetzt nominale Wandstärken von 50 bis 400 Mikrometern für den Großteil des Durchmesserbereiches verfügbar.

Verbesserte Eigenschaften

Die meisten bisherigen Anwendungen für bioresorbierbare Hochleistungspolymerschläuche beinhalten den Ersatz von Metall in einem Vergleichsprodukt („Predicate device“). Dies gilt insbesondere für BRS angesichts der hohen Leistungsanforderungen eines Gefäßstents, der durch den Ansatz „weniger ist mehr“ erforderlichen Verbesserung der mechanischen Eigenschaften und nun des Materialwechsels von Metall zu einem Polymer. In der Regel sind Metalle viel steifer und fester als Polymere. Und nicht nur das: Die Polymertypen, die als steif und fest gelten, sind typischerweise recht spröde und versagen schon bei geringen Verformungen (z. B. durch Bruch). Diese Eigenschaft könnte sicherlich zum frühen Versagen eines BRS führen. Um diese Einschränkung von Polymeren zu überwinden, mussten spezielle Verarbeitungstechniken entwickelt werden, um die Polymereigenschaften so zu verbessern, dass sie ihren metallischen Gegenstücken im Wesentlichen gleichwertig sind.

Die Absorv™ XSE-Plattform nutzt ein Verfahren, das eine extrem gleichmäßige molekulare Ausrichtung über mehrere Achsen hinweg bewirkt, die durch die radiale und axiale Richtung definiert sind. Diese molekulare Orientierung erhöht die Festigkeit und Zähigkeit der Schläuche um mehrere Faktoren und stellt den entscheidenden Unterschied zwischen einem ansonsten minderwertigen Polymerschlauch und einem Hochleistungspolymerschlauch dar, der für Hochleistungsanwendungen wie BRS geeignet ist.

Die Fähigkeit, diese molekulare Ausrichtung zu kontrollieren und über mehrere Achsen in Bezug auf eine endgültige Produktkonfiguration auszugleichen, verleiht der Absorv™ XSE-Plattform die Vielseitigkeit, die Anforderungen von BRS und vielen anderen Anwendungen zu erfüllen. Das hohe Maß an Einheitlichkeit in Bezug auf Abmessungen und Eigenschaften, das während der Verarbeitung erzielt wird, führt zu einer äußerst hohen Konsistenz und Effizienz in allen nachfolgenden Produktionsprozessen und Produkt-Herstellungsschritten, einschließlich Laserschneiden, Crimpen, Expandieren/Einsetzen und sogar designabhängiger großzügiger Postdilatation. Dies wiederum unterstützt das erforderliche Maß an Konsistenz für die verschiedenen Geräteeigenschaften, die zu optimalen klinischen Ergebnissen führen.

Optimiert für das Laserschneiden

Mit Blick auf den nächsten Schritt im BRS-Produktionsprozess, das Laserschneiden, wurden die Absorv™ XSE-Fertigungsprozesse speziell entwickelt, um extrem enge Maßtoleranzen für Merkmale wie Außendurchmesser (AD), Innendurchmesser (ID), Wanddicke und Geradheit zu gewährleisten – alles Merkmale, die nachweislich die Effizienz und Qualität des Laserschneidens erheblich verbessern.

Um diese neue Lösung zu testen, wurden Probenstücke von orientierten Absorv™-Schläuchen hergestellt.

Ein Probensatz wurde mit dem alten Verfahren hergestellt, während der zweite Probensatz mit dem neuen Absorv™ XSE-Verfahren mit verbesserter Gleichmäßigkeit produziert wurde. Die Probenstücke wurden dann von MeKo Manufacturing e.K., einem weltweit führenden Unternehmen im Bereich des Präzisionslaserschneidens, per Laser in ein generisches Stentdesign geschnitten, um die Anzahl der aus den Probensätzen hergestellten brauchbaren Stents zu ermitteln. Angesichts der strengen Anforderungen an einen erfolgreichen BRS wurden bei der vergleichenden Bewertung auch die Gleichmäßigkeit der Stentstreben-Dicke, die Gleichmäßigkeit der Stentmasse und die Konsistenz der radialen Stentfestigkeit im gelaserten Zustand berücksichtigt.

Wie in Tabelle 1 unten dargestellt, konnten durch das neue Absorv™ XSE-Verfahren von Zeus zur Herstellung von orientierten Schläuchen, mit größeren verfügbaren Längen und verbesserter Wandgleichmäßigkeit, aus den Probenstücken ca. 25 % mehr brauchbare Stents im Vergleich zur Vorgängergeneration geschnitten werden.

„Gemessen an den üblichen Maßtoleranzen häufig verwendeter Metallschläuche für biomedizinische Stents sind die Absorv™ XSE-Schläuche von Zeus absolut vergleichbar. Dieser hervorragende Hochpräzisionsschlauch wurde von MeKo untersucht und weist Wandstärkentoleranzen von +/- 0,006 mm (0,00024“) auf. Stents, die aus Absorv™ XSE-Schläuchen geschnitten werden, erfordern im Vergleich zu ihren metallischen Gegenstücken weniger Nachbearbeitungsschritte, wie z. B. Elektropolieren. Infolgedessen bleiben die Wandstärkentoleranzen der Absorv™ XSE-Schläuche für das fertige Bauteil erhalten. Bei metallischen Stents kann diese hochpräzise Wandstärke nur mit großem Aufwand erreicht werden.“
– Fridtjof Strass, Projektmanager, MeKo MedTech



Tabelle 1. Leistungssteigerung beim Laserschneiden mit Absorv™ XSE

	Stentmaterial	Stent-AD	Stentlänge	Strebenstärke (Standardabweichung)	Gelaserte Stents	Abgelehnte Stents	Verwendbare Stents
Absorv™ Vorherige Generation	PLLA	3,0 mm	25,0 mm	106,8 µm (8,23 µm)	53	14	39
Absorv™ XSE (neues Verfahren)	PLLA	3,0 mm	25,0 mm	110,6 µm (2,62 µm)	53	4	49

Daten mit Genehmigung von MeKo. Die Stent-Disposition basiert auf spezifischen Inspektionskriterien. Die Ergebnisse können je nach Inspektionsanforderungen variieren.

Die Ergebnisse der Stentstreben-Stärke, der Stentmasse und der vergleichenden radialen Festigkeit des Stents im gelaserten Zustand sind in Abbildung 2 dargestellt. Stents aus orientierten Absorv™ XSE-Schläuchen wiesen bei allen untersuchten Eigenschaften eine deutlich verbesserte Gleichmäßigkeit und Konstanz auf. Dieser hohe Grad an Gleichmäßigkeit ist für Hochleistungsprodukte wie BRS unerlässlich und stützt die Erwartung, dass Absorv™ XSE dem Versprechen und der Realisierung sowohl von Standard- als auch von neuartigen BRS-Anwendungen neuen Schwung verleihen wird.

Abbildung 2a

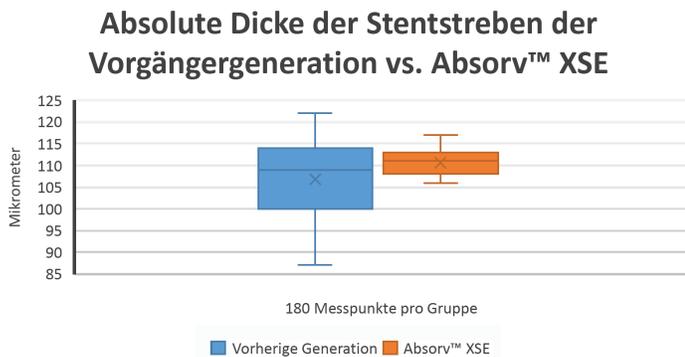


Abbildung 2b

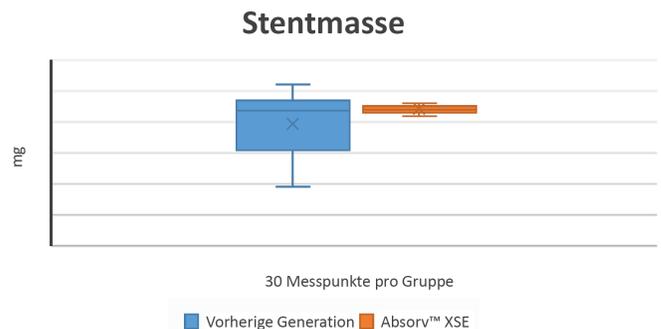
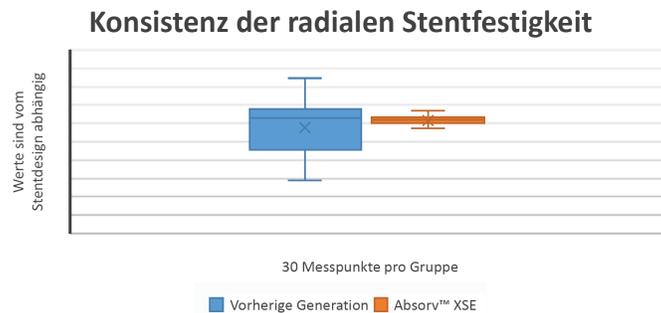


Abbildung 2c



Abbildungen 2a, 2b und 2c: 30 Stents aus orientierten Absorv™-Schläuchen der Vorgängergeneration im Vergleich zu 30 Stents, die mit neuen orientierten Absorv™ XSE-Schläuchen hergestellt wurden. Für jeden Stent wurden an drei verschiedenen axialen Stellen (linkes Ende, Mitte und rechtes Ende) Messungen der Strebendicke (a) vorgenommen, wobei das Minimum und Maximum von vier äquidistanten Umfangsmessungen der Strebendicke aufgezeichnet wurden. Die Masse jedes Stents (b) und die vergleichende radiale Festigkeit im gelaserten Zustand (c) wurden ebenfalls gemessen. Daten mit Genehmigung von MeKo.



Ermöglichung von Therapien der nächsten Generation, koronarer BRS (und darüber hinaus)



„Basierend auf der langjährigen Erfahrung von MeKo in der Verarbeitung von Polymerschläuchen aller Art erweist sich der Absorv™ XSE-Schlauch von Zeus als einer der besten – wenn nicht als der allerbeste – extrudierte Polymerschlauch, der jemals verarbeitet wurde. Die verbesserte Gleichmäßigkeit der Wandstärke in Verbindung mit der hohen Konzentrität und Geradheit führt zu einer verbesserten Materialausnutzung und Effizienz in der Fertigung. „Dies ermöglicht noch feiner abgestimmte Prozesse, um bessere Ergebnisse für Kunden und Patienten zu erzielen.“

– **Fridtjof Strass, Projektmanager, MeKo MedTech**

MeKo
MEDTECH

Kontinuierliche Verbesserungen bei minimal-invasiven Therapien und Stenting-Techniken haben die Lebensqualität unzähliger Menschen mit atherosklerotischer Erkrankung verbessert. Die ereignisfreien Überlebensraten bei Patienten mit metallischen, medikamentenfreisetzenden Stents haben sich zwar im Laufe der Jahre verbessert, doch sind diese Verfahren immer noch mit Nachteilen verbunden. Die lebenslange Bindung an ein dauerhaft implantiertes Produkt und das langfristige Risiko einer Restenose oder Thrombose an der Implantationsstelle sind nach wie vor kritische Herausforderungen.

Mit der ersten Generation bioresorbierbarer Stents wurde versucht, diese Herausforderungen zu meistern. Diese Stents waren zwar vielversprechend, hatten aber grundlegende Einschränkungen hinsichtlich der Strebendicke, der begrenzten Überdehnung und der Notwendigkeit besonderer Erwägungen bei der Implantationstechnik.

Jetzt bringt die Einführung von Absorv™ XSE frischen Wind für BRS-Designer weltweit. Mit einer Vielzahl von Polymerangeboten, einem erweiterten Größensortiment, einer beispiellosen Einheitlichkeit der Abmessungen und Eigenschaften sowie einer Wandstärke von unter 100 Mikrometern sind BRS mit niedrigem Profil, hoher radialer Festigkeit und guten designabhängigen Überdehnungseigenschaften in Reichweite. Absorv™ XSE ebnet somit den Weg für koronare BRS der nächsten Generation und darüber hinaus. Neue Therapien und Techniken, die einst unvorstellbar schienen, befinden sich nun in Reichweite, und wir stehen erst am Anfang.

Referenzen

- [1] Faxon DP, Creager MA, Smith SC Jr., et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. Executive Summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association. *AHA Journals*. June 2004. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000128517.52533.db>
- [2] What is Atherosclerosis? National Heart, Lung, and Blood Institute. Updated March 24, 2022. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/atherosclerosis>
- [3] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-e654. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526
- [4] Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1261-1269. doi:10.1001/jamacardio.2019.4101
- [5] Piccolo R, Pilgrim T. The Impact of Thin-Strut, Biodegradable Polymer Stent Designs: How these stent design characteristics may affect PCI outcomes going forward. *Cardiac Interventions Today*. January/February 2017. <https://citoday.com/articles/2017-jan-feb/the-impact-of-thin-strut-biodegradable-polymer-stent-designs>
- [6] Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of Technique on Outcomes Following Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation: Analysis From the ABSORB Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2863-2874. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1106

Über den Autor und die Mitwirkenden

James M. Lindsey III, Senior Research Engineer bei Zeus.

James Lindsey hat einen Bachelor of Science in Biowissenschaften und Maschinenbau und einen Master of Science in Bioengineering, alle von der Clemson University. Herr Lindsey spielte eine führende Rolle bei der Erfindung von Absorv™ XSE sowie vieler anderer bioresorbierbarer Produkte. Herr Lindsey ist nicht nur einer der führenden Forscher in der Branche der bioresorbierbaren Medizinprodukte, sondern er leitet auch seit 15 Jahren die Gruppe für bioresorbierbare Technologie von Zeus, die sich zum Ziel gesetzt hat, Innovationen zu ermöglichen und die Medizintechnik in vielen Disziplinen weiterzuentwickeln, um letztlich bei so vielen Patienten wie möglich die Lebensqualität zu verbessern.



MeKo ist ein globaler, ISO-zertifizierter Auftragsfertiger, der auf hochpräzise Lasermaterialbearbeitung spezialisiert ist. Das Unternehmen verfügt über mehr als 30 Jahre Erfahrung im Laserschneiden, -bohren, -schweißen und in der Nachbearbeitung von Medizinprodukten wie Stents und Herzklappenrahmen aus Metall und bioresorbierbaren Materialien.

MeKo

MEDTECH

www.meko.de



zeusinc.com | info@zeusinc.com

Europa: +353 74 9109700 | Nord- und Südamerika: +1 803 268 9500 | Asien/Pazifik: +86 20 38254909

Zeus kennenlernen.



2.400+
TEAMMITGLIEDER



ZOS
OPERATIVE
EXZELLENZ



100+
BEDIENTE
LÄNDER



160+
WISSENSCHAFTLER,
INGENIEURE UND
F&E-PERSONAL



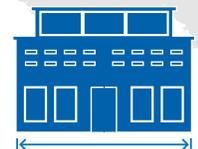
35+
SPEZIELLE
REINRÄUME



ZERTIFIZIERT
ISO 9001 | AS 9100
ISO 13485



**NACH
KLASSE VI**
ZUGELASSENE HARZE
UND PIGMENTE
ERHÄLTlich



13
EINRICHTUNGEN VON
WELTKLASSE

— UNSERE MISSION —

LÖSUNGEN ANBIETEN · INNOVATION ERMÖGLICHEN · LEBENSQUALITÄT VERBESSERN

Zeus, mit Hauptsitz in Orangeburg, South Carolina, ist der weltweit führende Hersteller von Polymerextrusion und Katheterdesign. Mit über 55 Jahren Erfahrung in den Bereichen Medizintechnik, Luft- und Raumfahrt, Energie, Automobilbau, Glasfaseroptik und anderen führenden Branchen hat sich Zeus zur Aufgabe gemacht, Lösungen anzubieten, Innovationen zu ermöglichen und Lebensqualität zu verbessern. Das Unternehmen beschäftigt weltweit über 2.400 Mitarbeiter, mit Standorten in Aiken, Columbia, Gaston, Orangeburg; St. Matthews, South Carolina; Branchburg, New Jersey; Chattanooga, Tennessee; San Jose, Kalifornien; Arden Hills, Minnesota; Guangzhou, China und Letterkenny, Irland. Weitere Informationen finden Sie unter www.zeusinc.com.



NORD-/SÜDAMERIKA: +1 803.268.9500 | **EUROPA:** +353 (0)74 9109700 | **ASIEN/PAZIFIK:** +(86)20-38254906

support@zeusinc.com | www.zeusinc.com