

Bio-degradable stents

A clever tool to overcome the drawbacks of “standard treatment” of refractory stenoses

Jan Bureš

2nd Department of Internal Medicine, Charles University in Praha, Faculty of Medicine at Hradec Králové, University Teaching Hospital, Hradec Králové, Czech Republic

Self expanding metallic stents play an important role in the palliative management of malignant stenoses. Up to the present time, benign refractory gastrointestinal stenoses have been usually considered for treatment with plastic stents [13]. However, stent placement can be associated with several complications both early and long-term such as perforation, infection, mucosal hyperplastic reaction (with over- and/or in-growth), stent migration and/or unsatisfactory expansion or patency effect. Stents made of bio-degradable materials could overcome some of the above-mentioned drawbacks.

Bio-degradable materials are natural substances or synthetic compounds whose desired degradation occurs in the human body in the location of their previous implantation. Bio-degradable materials have been used for decades in surgery (bio-degradable sutures). Nowadays, they are also being tried in gastroenterology, cardiology, ophthalmology, ENT and other disciplines.

Bio-degradable (BD) stents can be made of different synthetic polymers (like polylactide, polyglycolide) or their co-polymers (polydioxanone, caprolactone), polyethylene glycol, hybrid polyurethanes, chitosan glycerophos-

phate, hydroxyapatite non-polymer substance, manganese or magnesium alloys, special corrodible iron and others [2,4,7,9,12,21]. To decrease intimal reaction, bio-degradable polymers can be coated with radioactive compounds or drugs such as tacrolimus, biolimus, sirolimus, paclitaxel, aspirin or dexamethasone [2,8,14,20]. Radioactive and drug-eluting stents have been tried mostly in cardiology for coronary use to prevent recoil and inflammation [12,15,21].

BD stents have been tried in animal models in different parts of the gastrointestinal tract [10,11,13]. In clinical use, to date, BD stents have mostly been tried for benign refractory oesophageal strictures [1,5,17,19]. Surprisingly, Siersema did not mention this option in his recent review on oesophageal stenting published recently in Endoscopy [18]. More than 10 years ago, Goldin et al [6] and Fry & Fleischer [5] were the first to introduce BD stents made of poly-L-lactide for refractory benign oesophageal strictures.

In this issue of the Journal, two papers on the use of BD stents with promising and encouraging results are published. Bychkova et al [3] report on their use of a BD stent made of poly-

dioxanone in a very young child with refractory caustic oesophageal stenosis. Rejchrt et al [16] publish a feasibility study on the treatment of intestinal stenoses. This is probably the first report of such a use in the small and/or large bowel so far. Intestinal implantation of a BD stent is technically possible and relatively simple. They did not observe any stent migration and/or any major complications like mucosal in-growth, perforation, bleeding or luminal obstruction with stent fragments. The authors mentioned that proof of the long-term efficacy and safety requires further studies [16].

The speed of biodegradation is dependent not only on the size and structure (crystallinity, porosity, hydrophilic backbone, etc.) but also influenced by temperature, pH and type of body tissue/fluid [16].

An ideal stent for benign stenoses would be the one that has a large diameter, high expansion ratio, axial flexibility, optimal delivery system, withstand ingrowth, maintain lumen integrity, does not cause stent-induced mucosal or parenchymal injury, and does not need a repeat endoscopy for removal. BD stents seem to be the correct way of achieving this goal in the future.

Biodegradabilní stenty

Šikovní nástroj k překonání úskalí „standardní léčby“ refrakterních stenóz

Jan Bureš

II. interní klinika, LF UK a FN Hradec Králové

Expandibilní metalické stenty hrají významnou roli v paliativní léčbě maligních stenóz. Pro benigní refrakterní stenóze jsou až dosud zpravidla používány plastové stenty [13]. Zavedení stentu může být spojeno s časnými i pozdními komplikacemi, jako jsou perforace, infekce, hyperplastická reakce sliznice (s přerůstáním nebo vrůstáním do stentu), migrace stentu, nedostatečná radiální síla a průchodnost. Stenty vyrobené z biodegradabilních materiálů by mohly alespoň některé z výše uvedených nedostatků překonat.

Biodegradabilní materiály jsou přírodní látky nebo syntetické substance, u kterých dojde v lidském těle v žádoucí degradaci v místě jejich zavedení. Biodegradabilní materiály jsou po desetiletí používány v chirurgii (biodegradabilní sutury). Nyní jsou nově zkoušeny také v gastroenterologii, kardiologii, oftalmologii, ORL a dalších oborech. Biodegradabilní (BD) stenty mohou být vyrobeny z různých syntetických polymerů (polylaktid, polyglykolid) nebo jejich kopolymerů (polydioxanon, kaprolakton), polyetylen glykolu, hybridních polyuretanů, chitosanglycerofosfátu, nepolymerního hydroxyapatitu, slitin man-

ganu a hořčíku, speciálního korobilního železa a dalších [2,4,7,9,12,21]. Pro snížení intimální reakce mohou být biodegradabilní polymery potaženy radionuklidy nebo léky, jako jsou takrolimus, biolimus, sirolimus, paklitaxel, aspirin nebo dexametazon [2,8,14,20]. Radioaktivní léky a léky uvolňující stenty jsou zkoušeny především v kardiologii v koronárním řečišti, aby zabránily uzávěru (recoil) a zánětu [12,15,21].

BD stenty byly v animálních modelech zkoušeny v různých částech gastrointestinálního traktu [10,11,13]. V klinické praxi se až dosud BD stenty používají především k léčbě benigních refrakterních stenóz jícnu [1,5,17,19]. Siersema překvapivě nevedl tuto možnost ve svém nedávném přehledu publikovaném v *Endoscopy* [18]. Před více než 10 lety Goldin et al [6] a Fry & Fleischer [5] jako první zavedli poly-L-laktidové stenty do refrakterních benigních jícnových striktur.

Toto číslo časopisu přináší dva články o použití BD stentů s nadějnými povzbudivými výsledky. Byčkova et al [3] referují o použití BD stentu z polydioxanonu u malého dítěte s refrakterní kaustickou stenózou jícnu. Rejchrt et al [16] zkoušeli proveditel-

nost takovéto léčby u střevních stenóz. Toto je pravděpodobně až dosud první zpráva o použití BD stentu v tenkém a/nebo tlustém střevě. Zavedení BD stentu do střeva je technicky možné a relativně snadné. Autoři nepozorovali žádnou migraci stentu ani žádnou jinou větší komplikaci, jako jsou slizniční reakce, perforace, krvácení nebo obstrukce střevního lumina fragmenty stentu. Autoři zdůrazňují, že ověření dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti si vyžádá další studie [16].

Rychlost biodegradace nezáleží pouze na velikosti a konstrukci stentu (amorfní struktura, porozita, hydrofilní kostra aj.), ale je ovlivněna také teplotou, pH a typem tělesné tkáně nebo tekutiny [16].

Ideální stent pro benigní stenózy je takový, který má dostatečně velký průměr, vysokou expanzní sílu, axiální flexibilitu, optimální zaváděcí systém, je odolný proti vrůstání sliznice, udrží lumenální integritu, nezpůsobí slizniční nebo tkáňové poškození a nevyžaduje opakovanou endoskopii ke svému odstranění. BD stenty se zdají být správnou cestou k dosažení tohoto cíle v budoucnosti.

References/Literatura

1. Bhasin DK, Rana SS. Biodegradable pancreatic stents: are they a disappearing wonder? *Gastrointest Endosc* 2008; 67(7): 1113–1115.
2. Bleier BS, Paulson DP, O'Malley BW et al. Chitosan glycerophosphate-based semirigid dexamethasone eluting biodegradable stent. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23(1): 76–79.
3. Bychkova OV, Lazyuk II. Bio-degradable stents – new approach to the treatment of caustic stenoses in children. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 30–34.
4. Costa JR Jr, Abizaid A, Costa R et al. Preliminary results of the hydroxyapatite nonpolymer-based sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions a first-in-human analysis of a third-generation drug-eluting stent system. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(5): 545–551.
5. Fry SW, Fleischer DE. Management of a refractory benign esophageal stricture with a new biodegradable stent. *Gastrointest Endosc* 1997; 45(2): 179–182.
6. Goldin E, Fiorini A, Ratan Y et al. A new biodegradable and self-expandable stent for benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 1996; 43(4): 294.
7. Guo O, Knight PT, Mather PT. Tailored drug release from biodegradable stent coatings based on hybrid polyurethanes. *J Control Release* 2009. Epub of print.
8. Han Y, Jing Q, Xu B et al. Safety and efficacy of biodegradable polymer-coated sirolimus-eluting stents in “real-world” practice: 18-month clinical and 9-month angiographic outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2(4): 303–309.
9. Hermawan H, Dubé D, Mantovani D. Degradable metallic biomaterials: design and development of Fe-Mn alloys for stents. *J Biomed Mater Res A* 2009. Epub of print.
10. Laukkarinen J, Lämsä T, Nordback I et al. A novel biodegradable pancreatic stent for human pancreatic applications: a preclinical safety study in a large animal model. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(7): 1106–1112.
11. Laukkarinen J, Nordback I, Mikkonen J et al. A novel biodegradable biliary stent in the endoscopic treatment of cystic-duct leakage after cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(7): 1063–1068.
12. Macaya C, Moreno R. Bioabsorbable drug-eluting stents: the future of coronary angioplasty? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(10): 598–599.
13. McLoughlin MT, Byrne MF. Endoscopic stenting – where we are now and where can we go? *World J Gastroenterol* 2008; 14(24): 3798–3803.
14. Onuma Y, Serruys P, den Heijer P et al. MAHOROBA, first-in-man study: 6-month results of a biodegradable polymer sustained release tacrolimus-eluting stent in de novo coronary stenoses. *Eur Heart J* 2009; 30(12): 1477–1485.
15. Ramcharitar S, Serruys PW. Fully biodegradable coronary stents: progress to date. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(5): 305–314.
16. Rejchrt S, Kopáčová M, Bártová J et al. Intestinal biodegradable stents. Initial experience in the Czech Republic. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(1): 7–10.
17. Saito Y, Tanaka T, Andoh A et al. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci* 2008; 53(2): 330–333.
18. Siersema PD. Stenting for benign esophageal strictures. *Endoscopy* 2009; 41(4): 363–373.
19. Tanaka T, Takahashi M, Nitta N et al. Newly developed biodegradable stents for benign gastrointestinal tract stenoses: a preliminary clinical trial. *Digestion* 2006; 74(3–4): 199–205.
20. Windecker S, Serruys PW, Wandel S et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 372(9644): 1163–1173.
21. Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Serruys PW. Advances in stent drug delivery: the future in bioabsorbable stents. *Expert Opin Drug Deliv* 2009; 6(2): 113–126.

Correspondence to/

Adresa pro korespondenci:

Professor Jan Bureš

2nd Department of Internal Medicine

Charles University Teaching Hospital

Sokolská 581

500 05 Hradec Králové

Czech Republic

e-mail: bures@lfhk.cuni.cz