

# Materiali per accessi vascolari: stato dell'arte e problematiche in gioco

G. Zacchini

*Marketing Manager Acute and Disposable, Bellco srl, Mirandola (PR)*



**S**ono diversi i fattori importanti nel determinare il destino dell'accesso vascolare per emodialisi con catetere:

- a) fattori legati al paziente quali il luogo di impianto, l'estensione e il decorso della patologia, la presenza di patologie associate (diabete, ipertensione, tumori, infezioni...) e fattori di rischio (fumo, disturbi della coagulazione...);
- b) fattori legati al catetere quali il tipo e la qualità del materiale, la geometria e la tecnologia produttiva;
- c) fattori legati all'intervento chirurgico come i fattori tecnici collegati all'inserimento ed i fattori chimici legati alla manutenzione del catetere nel tempo.

Tutti hanno ben chiaro quali siano le caratteristiche ideali del catetere per emodialisi (soprattutto se permanente):

- 1) la durata dell'impianto deve essere maggiore della *life expectancy* del paziente;
- 2) l'inserimento non deve causare reazioni indesiderate diverse da quelle che il paziente riesce a contrastare;
- 3) le prestazioni in termini di portata (e di pressioni) devono essere soddisfacenti per la dose dialitica da somministrare.

Queste poche caratteristiche racchiu-

dono in realtà una vastità di problematiche relative all'interazione del materiale con il corpo e alla geometria costruttiva del dispositivo.

È per questo che la ricerca del settore deve considerare allo stesso livello tre cardini focali: i materiali impiegati, le geometrie applicabili e le superfici a contatto con i liquidi biologici.

Una superficie liscia a basso coefficiente di attrito, non trombogenica è tra i primi obiettivi della ricerca, così come il design tecnico, poiché perturbazioni nel flusso, e anche turbolenze, in prossimità della parete del vaso possono provocare aggregazione piastrinica e trombotici. Questo processo, che una volta innescato è autopropagante, è un problema lento e costato che comporta l'occlusione progressiva del catetere e in talune situazioni del vaso stesso. Il rivestimento biologico che si forma sulla parete riduce il lume e, in alcuni vasi a piccolo diametro, agisce come una stenosi.

## ***Allora come ottenere una superficie non trombogenica?***

Una prima ipotesi è utilizzare materiali con la parete porosa del dispositivo, con la speranza che venga promossa la formazione di neointima (nuova superficie completamente naturale = endotelio). In realtà però la formazione di una neointima vera non si verifica e il tessuto

neoformato può crescere in modo abnorme e occludere sia il catetere che il vaso.

Una seconda possibilità è utilizzare materiali con parete non porosa del dispositivo, materiali sintetici opportunamente funzionali in senso biologico. Sono stati via via proposti rivestimenti "biocompatibili", impermeabilizzanti, con proteine (collagene, albumina, gelatina) o con idrogeli di sintesi, ma i risultati sperati sono stati raggiunti solo in pochi casi, sia per cause tecnologiche che biologiche. Anche l'uso di rivestimenti bioattivi (eparina, fattori di crescita cellulare) è stato preso in considerazione ma non si sono ancora raggiunte ideali applicazioni cliniche. Tentativi in questo secondo senso (ad esempio legando chimicamente o fisicamente un anticoagulante come l'eparina in superficie) hanno incontrato scarso successo clinico a causa di vari motivi, tra cui le difficoltà di dosare la quantità e l'attività dell'eparina legata, il costo elevato, la mancanza di riproducibilità. Probabilmente ricreare le condizioni di un endotelio naturale tramite insemminazione con cellule endoteliali può essere nel futuro l'ipotesi ideale: tentativi già avviati che non sono riusciti a dare i risultati sperati a causa dell'incapacità di tali cellule di rimanere adese alla superficie e di proliferare normalmente. Con i progressi dell'ingegneria tessutale, tuttavia, si stanno facendo molti passi in avanti in questa direzione.



Il principio ideale sarebbe quello di realizzare un catetere che dopo impianto venga degradato (o ricoperto) e simultaneamente sostituito con il tessuto naturale dell'ospite.

### ***Sviluppare materiali e geometrie che siano invisibili al vaso naturale***

Benché negli anni Ottanta siano stati fatti grossi sforzi per sviluppare nuovi materiali passando dal teflon (permanenza di soli pochi giorni) al primo poliuretano "rigido" per brevi impianti, solo negli anni Novanta si è riusciti ad iniziare a disporre a livello commerciale e clinico di materiali in grado di rimanere nel vaso oltre il mese, quali il silicone ed i poliuretani di seconda generazione, termosensibili.

### ***Teflon***

I risultati derivati dall'impiego del teflon hanno segnalato l'assenza di rigenerazione della neointima. Siccome la stabilità a lungo termine del Teflon è migliore rispetto a qualsiasi materiale sintetico o biologico è stato largamente utilizzato nelle prime cannule a lume singolo e doppio lume per emodialisi. La scarsa compliance di questo materiale, è stata ritenuta responsabile della maggiore trombogenicità oltre alla scarsità di flusso conseguente con la limitazione a pochi giorni di impianto.

### ***Poliuretano e silicone***

Solo due classi di materiali polimerici si avvicinano alle caratteristiche fisico-meccaniche del tessuto connettivo: i poliuretani e i siliconi.

I siliconi sono biostabili, istocompatibili ed emocompatibili, ma meccanicamente deboli. Le deboli proprietà meccaniche potrebbero essere aumentate, incrementando lo spessore dei prodotti fabbricati con siliconi, ma questo limita il diametro interno costringendo l'inserimento di cateteri a diametro esterno elevato.

I poliuretani (PU) sono copolimeri a

blocchi ottenuti da diisocianati, macroglicoli ed estensori di catena (molecole bivalenti a basso peso molecolare). Attraverso una opportuna scelta di questi tre reagenti i poliuretani possono essere resi flessibili, rigidi o semirigidi. Essi hanno dimostrato elevata emocompatibilità, eccellente resistenza all'abrasione, proprietà meccaniche eccezionali e resistenza a fatica in flessione senza pari.

La categoria di materiali polimerici che oggi raccoglie più consensi ed attenzione è quella dei poliuretani, grazie alla grande versatilità strutturale e di lavorazione e alle ottime proprietà elastomeriche che permettono di costruire cannule a diametri interni elevati rimanendo in diametri esterni di piccolo calibro con modulate ed opportune caratteristiche chimico-fisiche, e di emocompatibilità.

A seconda dei reagenti di partenza si possono ottenere poliuretani più o meno idrofilici, o dotati di una superficie che unisca idrofilicità con idrofobicità in modo da incoraggiare o meno, ad esempio, l'assorbimento di proteine specifiche, oppure innestabili con molecole attive come eparina, polipeptidi ecc. opportune proprietà fisiche, compliance e stabilità.

### ***...e Poliuretani***

Negli ultimi anni si è scoperto che i poliuretani biomedici (i poli-eteriuretani) possono andare incontro a degradazione biologica secondo un processo noto come ESC, Environmental Stress Cracking.

Come suggerisce il nome stesso, l'ESC porta a microfessurazione superficiale nell'ambiente aggressivo. Il problema della biostabilità dei primi poliuretani biomedici (Biomer, Pellethane, Mitrathane, Tecoflex ecc) è molto attuale e già ora si stanno introducendo nuovi copolimeri dotati di maggior stabilità. Recentemente sono stati sviluppati veri copolimeri misti silicone-poliuretano che sembrano avere migliorate proprietà e promettenti requisiti.

Tra i poliuretani di ultima generazione è comparso e utilizzato in diversi dispositivi il Carbothane che grazie alla

possibilità di essere chimicamente reattivo può essere potenziato con gruppi idrofilici che ne diminuiscono la trombogenicità migliorandone la emocompatibilità; inoltre per la sua duttilità di lavorazione si presta all'impiego sia per cateteri a breve che a media e lunga permanenza.

### ***Il futuro dei vasi ematici: ingegneria tessutale***

Molti gruppi di ricerca stanno cercando alternative alle vene autologhe per un utilizzo nei bypass delle arterie coronarie.

In particolare, si tenta di progettare materiali sintetici non trombogenici per costruire protesi, oppure di ingegnerizzare vasi ematici vitali utilizzando cellule e supporti di sintesi (scaffold).

Probabilmente in questa direzione potrebbe trovare posto la risposta per un materiale completamente invisibile al corpo e perfettamente integrato nei liquidi biologici.

